

УДК 615:519.076

К. О. ЗУПАНЕЦЬ, В. Є. ДОБРОВА

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ЩОДО УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ У КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБУВАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз сучасних підходів до впровадження ризик орієнтованого менеджменту якості у систему клінічних випробувань лікарських засобів. Визначено, що інструменти впровадження ризик орієнтованого менеджменту якості у КВ ЛЗ орієнтовані переважно на спонсорів/ КДО, а місце проведення дослідження (МПД) розглядається як пасивний об'єкт у цих процесах. Запропоновано концепцію управління ризиками клінічних випробувань лікарських засобів на МПД та визначено підходи та шляхи її реалізації. Для цього проведено аналіз співвідношення впливу та рівня зацікавленості сторін, розроблено алгоритм покрокової реалізації стратегії управління ризиками клінічних випробувань на МПД, а також сформовано чотири групи ризиків і визначено причини та наслідки їх впливу на якість клінічного дослідження.

Ключові слова: клінічне випробування, ризик орієнтоване управління, лікарський засіб, місце проведення дослідження

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Розробка нового лікарського препарату коштує фармацевтичній компанії мільярди доларів інвестицій, 70–80 % з яких витрачається саме на організацію та проведення клінічних досліджень [3]. Враховуючи нестабільність сучасних фінансових ринків, а також невпинне збільшення кошторису на дослідження та розробку (research&development) сучасних лікарських засобів (ЛЗ), фармацевтичні компанії намагаються знайти різні шляхи для вирішення цих проблем: скорочення витрат на дослідження, об'єднання компаній для проведення спільних розробок, зниження витрат на проведення клінічних випробувань (КВ) та ін. [3, 9]. З іншого боку тенденція на здешевлення дослідження та розробки ЛЗ за рахунок залучення більш дешевих виконавців (контрактних дослідницьких організацій, місць проведення дослідження (МПД), аналітичних та медичних лабораторій та ін.) може привести до зниження якості виконуваних робіт, а як наслідок до втрати якості ЛЗ та втрати вкладених у ці дослідження коштів [9]. Тому, оптимізація витрат і розробка стратегії ефективного управління дослідницьким проектом, включаючи КВ, на всіх ланках його реалізації є актуальними

управлінськими завданнями, виконання яких має відбуватися із використанням таких сучасних дієвих інструментів менеджменту якості як управління ризиками.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Аналіз вітчизняної настанови «Належна клінічна практика» та міжнародного документа International Conference of Harmonization Good Clinical Practice (ICH E6(R1) GCP) показав, що ці документи розглядають лише поняття «забезпечення якості» та «контроль якості» та покладають відповідальність за реалізацію цих вимог лише на спонсора/ КДО [4, 11]. У проєкті доповнень ICH E6(R2) GCP, який схвалено у липні 2015 року, впроваджується також термін «менеджмент якості» щодо КВ ЛЗ, але всі рекомендації щодо реалізації цього процесу надаються лише спонсорів/ КДО [15].

У рекомендаційному документі Європейської медичної агенції щодо запровадження ризик орієнтованого менеджменту якості у КВ ЛЗ зроблено значний крок стосовно адаптації вимог та підходів, викладених у настановах ICH Q8 «Фармацевтична розробка», ICH Q9 «Управління ризиками» та ICH Q10 «Фармацевтична система якості», які імплементовані в Україні, до мето-

дів управління саме клінічними дослідженнями [5–7]. Однак в цьому документі ключовою фігурою, яка має вирішувати поставлені завдання та втілювати рекомендації щодо впровадження ризик орієнтованого менеджменту якості у КВ ЛЗ, а також сприяти науково-методичній розробці підходів та засобів реалізації цієї методології на практиці, визначено так само лише спонсора/ КДО [15].

У дослідженнях закордонних фахівців щодо розробки концепції ризик орієнтованого регулювання сучасних КВ ЛЗ розглядаються підходи до систематичної оцінки ризиків шляхом нагляду та контролю зі сторони регуляторних органів і шляхом впровадження ризик орієнтованого менеджменту у КВ, а також особливий акцент робиться на запровадження всебічного ризик орієнтованого моніторингу зі сторони спонсора [10, 13, 14].

У роботі М. Hartmann було проведено категоризацію ризиків у КВ ЛЗ, та виділено 6 ключових категорій збитку, які пов'язані на думку автора з ризиком КВ ЛЗ, – це 1) тип спонсора/ КДО і досвід у КВ; 2) клас досліджуваного ЛЗ (хімічно синтезований ЛЗ, фітохімічний ЛЗ, вакцина, біотехнологічний продукт, радіофармацевтичний та ін.); 3) фаза дослідження, 4) інноваційність ЛЗ/ залучення нових наукових підходів у КВ; 5) характеристика захворюваності/ популяції; 6) методологія КВ [13]. Необхідно зауважити що, до переліку цих ключових категорій, за якими має проводитися оцінка ризику забезпечення якості КВ, не включено МПД. В той же час досвід виконання досліджень на МПД, його оснащення, рівень підготовки персоналу, процедури щодо управління даними, а також впровадження інструментів менеджменту якості або навіть системи менеджменту якості можуть значно вплинути на можливість цього МПД виконати дослідження належним чином, а відповідно знизити ризик у КВ ЛЗ.

FDA імплементовано у загальну практику КВ ЛЗ настанову щодо контролю КВ на базі ризик орієнтованих підходів до моніторингу (Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring), в якій акцентується увага на необхідність розробки не тільки плану та документів для визначення ризиків шляхом моніторингу, а також оцінки МПД щодо можливості виникнення там ризиків для якості КВ [12].

ВИДІЛЕННЯ НЕВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Французькими фахівцями була запропонована програма, що носить назву OPTIMON

(Optimization of Monitoring), в якій моніторинг КВ ЛЗ на МПД проводиться лише всебічної багаторівневої оцінки ризиків для суб'єктів, які приймають участь у КВ ЛЗ [13]. У Німеччині розроблена процедура для впровадження аналізу ризиків у менеджмент КВ під назвою ADAMON (Risk Adapted Monitoring Strategy), для реалізації якої створено структурований опитувальник, що включає оцінку потенціального ризику, пов'язаного з використанням досліджуваного ЛЗ; аналіз специфічних ризиків КВ у відношенні до пацієнта та щодо трудомісткості та витратної частини дослідження; індикатори пов'язані з МПД, а також загальну оцінку КВ щодо необхідності його моніторингу на МПД [13]. Ця програма є дієвим інструментом для впровадження ризик орієнтованого менеджменту якості у КВ ЛЗ, але вони орієнтовані на проведення цих процедур лише зі сторони спонсорів/ КДО та не забезпечують можливість впровадження цих стратегій зі сторони керівництва МПД, відповідального дослідника та персоналу.

У той же час, ми в наших попередніх публікаціях вказували на важливість безпосереднього залучення до менеджменту якості та оцінки можливих ризиків КВ саме МПД як структури, де відбувається основний етап КВ – проведення дослідження ЛЗ на пацієнтах/ здорових добровольцях [1, 2, 8]. Реалізація такого підходу сприятиме не тільки якості виконання досліджень на МПД, а також розвитку його персоналу і, як наслідок, підвищенню його конкурентоспроможності на ринку КВ ЛЗ. З іншого боку впровадження таких підходів на МПД сприятиме зменшенню необхідності проведення моніторингу спонсором/ КДО та зниженню кошторису дослідження. Враховуючи все вищевозглянуте, можна сказати, що розробка концепції впровадження ризик орієнтованого менеджменту якості КВ ЛЗ в управління МПД є актуальним та важливим завданням.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є обґрунтування концептуальних положень щодо розробки моделі управління ризиками у клінічному випробуванні ЛЗ на місці проведення дослідження.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для розробки концепції управління ризиками у КВ ЛЗ на МПД та визначення підходів та шляхів її реалізації важливо провести аналіз зацікавлених сторін. Перелік осіб, які можуть бути зацікавлені у розробці цієї стратегії та які можуть приймати участь у її розробці та впрова-

дженні, включає в себе спонсорів/ КДО, співробітників МПД (керівників МПД, відповідальних дослідників, персонал МПД), регуляторні органи (Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України (ДЕЦ МОЗ України), інші підрозділи МОЗ України), а також комісії з питань етики при МПД. Необхідно відмітити, що результатом впровадження концепції управління ризиками у КВ ЛЗ на МПД має бути підвищення якості дослідження та як результат якості ЛЗ, який вивчається, в чому безпосередньо зацікавлені особи, що приймають участь у випробуванні як суб'єкти дослідження, а також пацієнти тієї популяції, для яких призначено цей ЛЗ.

Враховуючи складений нами перелік осіб, а також провівши логічний аналіз ймовірного рівня їх зацікавленості та можливого впливу на процеси розробки, імплементації та підтримки концепції управління ризиками КВ на МПД, нами була розроблена матриця аналізу співвідношення впливу та рівня зацікавленості (рис. 1). Відповідно до методики аналізу зацікавлених осіб, ключові зацікавлені особи розташовані у секторах А, В і С [16].

Зацікавлені особи, що включені до сектору А, мають найбільший вплив і достатньо великий рівень зацікавленості, тому необхідно залучити їх для забезпечення успіху розробки концепції управління ризиками КВ на МПД.

Для розробки інструментів оцінки ризиків на МПД, шляхів їх контролю, а також для визначення можливих ускладнень щодо впровадження цієї стратегії у вітчизняній практиці має бути сформована експертна група, яка повинна включати в себе представників регуляторного органу, спонсорів/ КДО, а також ключових фахівців МПД (керівників та відповідальних дослідників). Оцінка їх думки щодо вибору індикаторів і показників вимірювання ризиків КВ на МПД, а також їх допустимих рівнів буде здійснюватися за допомогою опитувальника.

Для пацієнтів – зацікавлених осіб, що потрапили до сектору В, дуже важливо щоб розробка концепції управління ризиками була успішною, тому що перш за все це сприятиме захисту їх безпеки та здоров'я. Однак, вони не мають впливу на цей процес з і лише можуть скористатися його результатами.

Персонал МПД, віднесений до сектору С, є дуже впливовим чинником, тому що саме він має втілювати на практиці управління ризиками у ході підготовки та проведення КВ ЛЗ. У той же час це вимагатиме від нього додаткових витрат робочого часу на перших етапах впровадження нових підходів, інтенсифікації робочих процесів та набуття нових знань, що може викликати негативну реакцію і потребує ефективного управління. Тому, для пояснення практичної покоро-

Не відомо		Рівень зацікавленості осіб		
		Невеликий рівень/ Не зацікавлені	Зацікавлені	Дуже зацікавлені
Вплив зацікавлених осіб	Значущий рівень впливу	МОЗ України (C)		ДЕЦ МОЗ України (A)
	Помірний рівень впливу		Персонал МПД	Керівник МПД, відповідальний дослідник Спонсор, КДО
	Невеликий рівень впливу/ Не має впливу		Комісія з питань етики (D)	Пацієнти, суб'єкти дослідження (B)
	Не відомо			

Рис. 1. Матриця аналізу співвідношення впливу та рівня зацікавленості сторін щодо концепції управління ризиками КВ на місці проведення дослідження

вої реалізації стратегії управління ризиками КВ на МПД пропонуємо використовувати базовий алгоритм, блок-схема якого надана на рис. 2.

В цьому алгоритмі визначені ключові процеси управління ризиками на МПД: 1) оцінка ризиків, 2) контроль ризиків і 3) спостереження за ризиками. Кожен з цих процесів потребує детального методичного забезпечення, розробки науково-практичних підходів до його реалізації та чіткої регламентації.

До сектору С також були включені підрозділи МОЗ України, що відповідають за акредитацію лікувально-профілактичних закладів, на базі яких функціонують МПД. Вони мають значний

вплив, але їх ставлення до концепції управління ризиками потребує додаткового роз'яснення та моніторингу.

Зацікавлені особи сектору D – комісії з питань етики мають не великий вплив на реалізацію даного проекту і потребують мінімальної уваги (рис. 1).

З метою вибору інструментів та методик оцінки, контролю та спостереження за ризиками КВ ЛЗ на МПД нами були визначені індикатори, які характеризують можливі порушення, пов'язані безпосередньо з процесами, що виконуються персоналом МПД у ході підготовки та проведення дослідження (табл. 1).

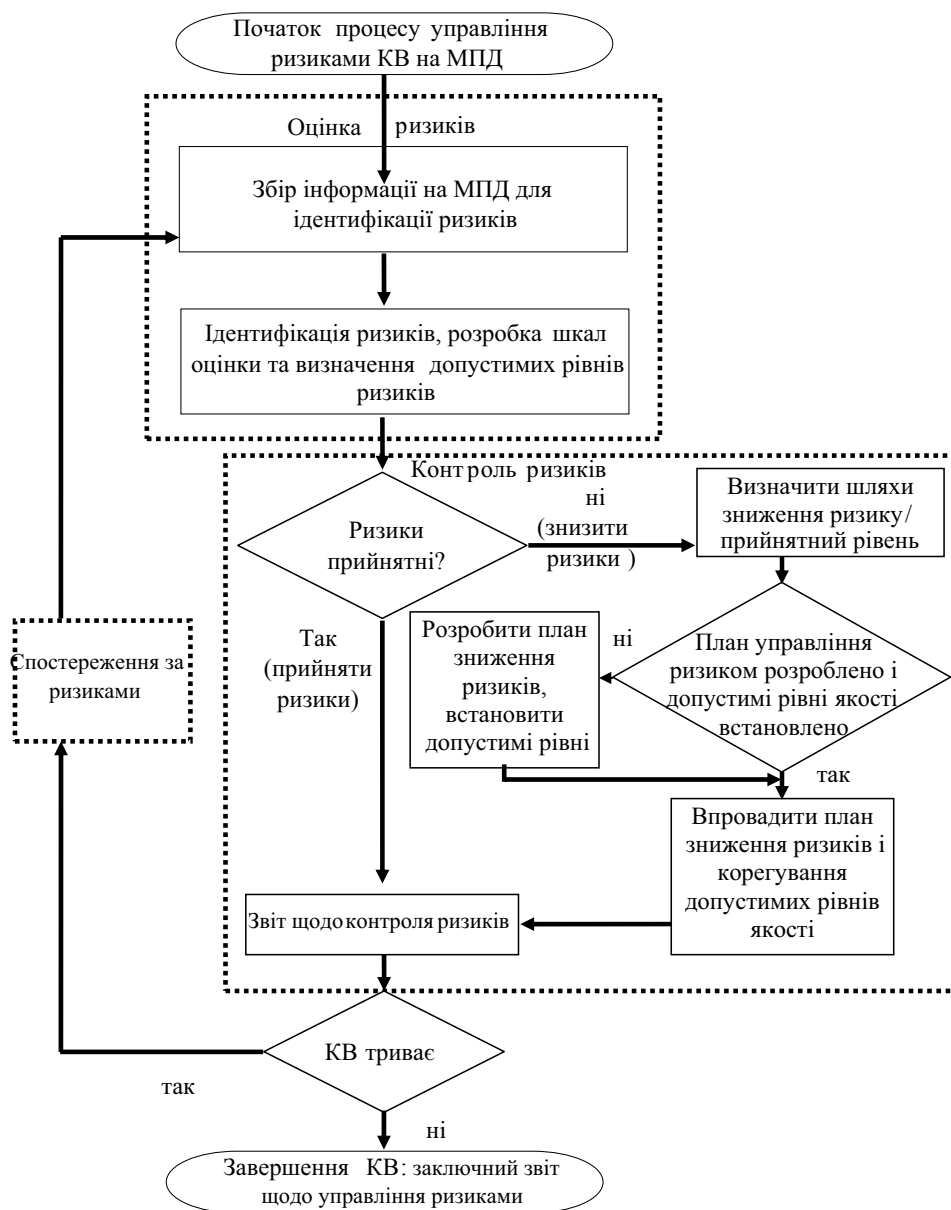


Рис. 2. Блок-схема алгоритм управління ризиками КВ на місці проведення дослідження ЛЗ

**ІНДИКАТОРИ РИЗИКІВ ЯКОСТІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ,
ПОВ'ЯЗАНІ З МІСЦЕМ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Порушення, помилки	Причина	Наслідок
1	2	3
Ризик неправильної оцінки ефективності/безпеки ЛЗ (Р₁)		
Неправильна оцінка пацієнтом свого стану (П1)	умисне приховування даних/надання недостовірної інформації пацієнтом/добровольцем	Низька ефективність лікування, погіршення стану, неотримання необхідної медичної допомоги у випадку ПР/ПЯ
	нерозуміння пацієнтом/добровольцем запитань співдослідника, помилки в заповненні щоденника	
	Низький комплаєнс через такі причини:	
	незадовільний стан здоров'я пацієнта/добровольця	
	низька когнітивна функція пацієнта (як результат важкого перебігу захворювання)	
	некоректність запитань	
	відсутність пояснень і зауважень дослідника про особливості заповнення щоденника/опитувальника та інші умови випробування	
	неуважність під час реєстрації даних/випадкові пропуски під час введення інформації	
Помилки під час проведення КВ і накопичення клінічних даних на МПД ЛЗ (П2)	помилки під час складання та заповнення первинної документації	Упущення інформації, яка свідчить про погіршення стану
	неповне/несвоєчасне проведення клінічних процедур і фізикального огляду	Несвоєчасна або неадекватна реєстрація ПР/ПЯ
	порушення графіку клінічних процедур	Зниження ефективності лікування / погіршення стану
	помилки під час проведення попередніх розрахунків і округлення даних (напр., помилки у визначенні середніх даних ЕКГ, округлення та підрахунок інтервалу QTc)	Упущення лабораторних та інструментальних показників, які свідчать про погіршення стану
	відсутність кваліфікованих вузьких спеціалістів на МПД	Неадекватність оцінки спеціалістом стану пацієнта
Помилки під час проведення КВ і накопичення клінічних даних на МПД ЛЗ (П2)	помилки й порушення фармацевта в приготуванні препарату	Низька ефективність лікування / прояв ПР/ПЯ або збільшення їх частоти та ступеню Неадекватна оцінка стану пацієнта / неможливість здійснити оцінку стану
	неадекватна робота спеціального програмного забезпечення (невідповідність програмного забезпечення вимогам і технічним характеристикам компанії-замовника)	
Неналежна реєстрація та оперування клінічними даними (П3)	Недотримання правил заповнення ІРФ (використання ручок/маркерів відповідного кольору, компрометування якісної роботи)	Труднощі при наданні відповідей на запити по даним
	Неправильне розуміння ІРФ, помилки при її заповненні	
	Помилки при інтерпретації даних/термінів з англійської мови на російську/українську (у випадку участі МПД у міжнародному випробуванні)	
	Несвоєчасна відповідь на запити по даним	
	Несвоєчасне введення даних до бази даних (якщо МПД використовує електронну ІРФ)	
	Помилки при введенні до бази даних (якщо МПД використовує електронну ІРФ)	
Невчасне виявлення ПР/ПЯ і затримка звітності (П4)	несвоєчасна реєстрація ПР/ПЯ	Несвоєчасне отримання медичної допомоги у випадку серйозного ПР/ПЯ, погіршення стану
	упущення даних про ПР/ПЯ внаслідок неправильного судження про їх клінічну значимість	Несвоєчасне отримання медичної допомоги у випадку серйозного ПР/ПЯ, погіршення стану
	порушення порядку звітності про ПР/ПЯ	Призупинення КВ
	неправильне заповнення форми про серйозні побічні реакції пацієнта (хронологія та оновлення даних)	Втрата інформації про ПР/ПЯ, які були зареєстровані у пацієнта

1	2	3
Ризик проблем з рандомізацією та застосуванням сліпого методу дослідження (P₂)		
Порушення процедури рандомізації та застосування сліпого методу (П5)	порушення методики рандомізації	Порушення прав пацієнта щодо рівної ймовірності отримання лікування (у випадку використання плацебо)
	ненавмисне розкриття кодів	
	недостатній рівень фізичного/віртуального захисту кодів рандомізації	
Ризик порушення процедури отримання інформованої згоди (P₃)		
Порушення процедури отримання інформованої згоди (П6)	несвоєчасне підписання форми інформованої згоди (наприклад, після скринінгу)	Порушення прав пацієнта Неадекватне інформування про ризики та умови участі (в т.ч. обмеження щодо вживання деяких продуктів, напоїв, паління та необхідність контрацепції) Неадекватне інформування про ризики, які стали відомі в процесі випробування
	ненадання пацієнту/добровольцю пояснень	
	несвоєчасне отримання пацієнтом/добровольцем нової інформації про випробування	
	заповнення форми інформованої згоди з помилками (неправильна дата, помилки в написанні ПІВ українською/англійською мовами)	Порушення прав пацієнта, порушення вимог GCP
Ризик порушення процедури включення суб'єктів до випробування (P₄)		
Проблеми з включенням суб'єктів до КВ (П7)	невідповідність суб'єктів КВ критеріям включення/невключення (помилки оцінки)	вибірка, що не відповідає протоколу КВ
	Невиконання встановленого терміну набору суб'єктів	Неможливість старту КВ, затримка початку КВ
Порушення при роботі з біологічними зразками (П8)	Помилки при маркуванні пробірок (відсутність спеціального макреру або електронної системи для сканування маркування)	Втрата даних КВ
	Порушення при підготовці та прикладенні форми розподілу зразків в кріобоксі	Втрата даних КВ
Порушення при роботі з біологічними зразками (П8)	Порушення правил транспортування, зберігання біологічних зразків	Пошкодження біологічних зразків та неможливість проведення лабораторного аналізу
	Порушення порядку відправлення біологічних зразків (відсутність спостерігачів / електронних датчиків температури)	
	Наявність недопустимих / випадкових домішок у зразках	Неможливість проведення лабораторного аналізу
Забезпеченість МПД медичним інвентарем, інструментарієм та обладнанням (П9)	Неможливість забезпечення МПД спеціалізованим додатковим обладнанням (автоматичними електрокардіографами з інтерпретацією даних, спірографами, холтероваськими моніторами, МРТ-апаратурою, рентген-апаратурою).	Неможливість виконання окремих видів клінічних процедур та вимірювань
	Недостатня кількість кріобоксів для транспортування	Порушення порядку транспортування біологічних зразків
	Неможливість забезпечення МПД виробами медичного призначення або їхніми аналогами, які вимагаються протоколом випробування, у зв'язку з відсутністю на вітчизняному фармацевтичному ринку (спеціальні пластири, катетери, розчини).	Неможливість виконання окремих видів клінічних процедур та затримка старту КВ
	Недостатня кількість пробірок певного об'єму з необхідним реагентом на фармацевтичному ринку к моменту ініціалізації випробування	
	Неправильно виконане калібрування обладнання МПД	Недостовірність результатів лабораторного аналізу, втрата даних КВ
Невідповідність референтних значень, які використовуються лабораторією		
Інші ризики (П10)	Комунікативні ризики (ризики, які виникають внаслідок спілкування між контрактно-дослідницькою організацією, спонсором та МПД)	Неадекватне розуміння вимог протоколу, порушення договору та ін.
	Вибування добровольців під час випробування (за власними причинами, і у зв'язку з порушеннями вимог протоколу)	Втрата даних КВ
	Психологічний вплив пацієнтів / добровольців один на одного під час випробування	Конфлікти та внештатні ситуації Психологічний дискомфорт

Ці індикатори були згруповані в чотири блоки за такими ключовими ризиками: ризик неправильної оцінки ефективності/безпеки ЛЗ (P1); ризик проблем з рандомізацією та застосуванням сліпого методу дослідження (P2); ризик порушення процедури отримання інформованої згоди (P3); ризик порушення процедури включення суб'єктів до випробування (P4). Крім того, були визначені можливі наслідки впливу визначених індикаторів на якість КВ ЛЗ (табл. 1).

Вибір методик щодо оцінки запропонованих індикаторів, розрахунку можливих ризиків та оцінки ймовірності збитків від їх впливу має враховувати тип, фазу та дизайн КВ ЛЗ, тому потребує подальших науково-практичних розробок.

Для вибору адекватних дій щодо організації процесів контролю та спостереження за ризиками КВ на МПД, відповідно до запропонованого алгоритму (рис. 2), була розроблена категоріальна шкала, надана у табл. 2. Категоріальна шкала оцінки попереджувальних дій/реагування включає також три рівневу їх класифікацію, де:

К1 – високий: необхідно проводити постійний контроль з боку персоналу МПД, відповідального дослідника, моніторинги МПД, додаткові тренінги персоналу МПД і роз'яснення зі сторони спонсора/ КДО.

К2 – середній: проведення періодичного контролю з боку персоналу МПД, відповідально-

го дослідника, а також періодичний моніторинг спонсора/ КДО.

К3 – низький: проведення періодичного контролю з боку персоналу МПД.

Таким чином, відповідно до запропонованої концепції впровадження ризик орієнтованого управління якістю КВ ЛЗ може здійснюватися не тільки зі сторони спонсора/ КДО, а також безпосередньо на рівні виконання досліджень тобто на МПД, що сприятиме успіху виконання КВ, зниженню витрат на виконання корегувальних дій, а також забезпечить підвищення достовірності оцінки показників ефективності та переносимості ЛЗ.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Розглянуто сучасні підходи до впровадження ризик орієнтованого менеджменту якості у систему КВ ЛЗ. Проведено аналіз міжнародних настанов і рекомендацій та встановлено, що всі ці документи розглядають управління ризиками КВ ЛЗ як процес запровадження всебічного ризик орієнтованого моніторингу зі сторони спонсора/ КДО та не забезпечують можливість впровадження цих стратегій зі сторони керівництва МПД, відповідального дослідника та персоналу.

2. Запропоновано концепцію управління ризиками клінічних випробувань лікарських за-

Таблиця 2

КАТЕГОРІАЛЬНА ШКАЛА ОЦІНКИ ПОПЕРЕДЖУВАЛЬНИХ ДІЙ/ РЕАГУВАННЯ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПУ РИЗИКУ

Ризик втрати якості КВ ЛЗ	Клас попереджувальних дій/реагування	
Допустимий (загроза безпеці пацієнтів/ добровольців відсутня, порушень протоколу не має/ попереджені, втрата даних не відбувається/ попереджена)	К3 - низький Якщо індикатори загрози безпеці пацієнтів/ добровольців відсутні і визначено лише один із індикаторів виконання процедур КВ ЛЗ	К2 - середній В інших випадках
Високий (загроза безпеці пацієнтів відсутня, можливі порушення протоколу, відбувається втрата даних)	К2 - середній В інших випадках	К1 - високий Якщо визначено значну кількість індикаторів загрози виконанню процедур КВ ЛЗ і якості управління даними, які можуть вплинути на оцінку ефективності/ безпеки досліджуваного ЛЗ
Дуже високий (можлива загроза безпеці пацієнтів, порушення протоколу, відбувається втрата даних)	К2 - середній Якщо існують індикатори загрози безпеці пацієнтів/ добровольців і визначено значну кількість індикаторів загрози виконанню процедур КВ ЛЗ і якості управління даними, але вони не впливають на оцінку ефективності/ безпеки досліджуваного ЛЗ	К1 - високий В інших випадках

собів на МПД і визначено підходи та шляхи її реалізації. Для цього проведено аналіз співвідношення впливу та рівня зацікавленості сторін, в ході якого визначено, що найбільший вплив і достатньо великий рівень зацікавленості мають спонсори/ КДО, відповідальні дослідники, керівники МПД та фахівці регуляторного органу – ДЕЦ МОЗ України. Враховуючи це, в подальшому буде проведено оцінку думки цієї групи експертів для визначення шляхів, підходів і можливих ускладнень щодо реалізації запропонованої концепції.

3. Розроблено алгоритм покрокової реалізації стратегії управління ризиками клінічних випробувань на МПД, а також сформовано чотири групи ризиків і визначено причини та наслідки їх впливу на якість клінічного дослідження.

4. Для вибору адекватних дій щодо організації процесів контролю та спостереження за ризиками КВ на МПД, згідно до запропонованого алгоритму, розроблено категоріальну шкалу, що включає три рівні реагування.

5. У подальших дослідженнях планується розробити науково-практичні методики щодо оцінки запропонованих індикаторів, розрахунку можливих ризиків та оцінки ймовірності збитків від їх впливу з урахуванням організаційно-проектних аспектів КВ ЛЗ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Зупанець К.О. Аналіз проблем забезпечення належної роботи з даними, які отримані при проведенні клінічного дослідження / К. О. Зупанець // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2014. – № 6 (38). – С. 60–66.
2. Зупанець К. О. Наукове обґрунтування інтегрованої системи управління клінічним випробуванням лікарських засобів на місці проведення дослідження / К. О. Зупанець, В. Є. Добрава, О. М. Проскурня // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2015. – № 4 (39). – С. 60–66.
3. Клінічні дослідження в Україні: реалії сьогодення та перспективи на майбутнє [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.arteka.ua/article/309911> – Назва з екрану.
4. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – К. : «Моріон», 2009. – 68 с.
5. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICHQ9): настанова СТ-Н МОЗУ 42-2.0:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 36 с.
6. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICHQ8) : настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 44 с.
7. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICHQ10): настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – К. : «Моріон», 2011. – 32 с.
8. Ратушна К. Л. Дослідження рівня професійної підготовки фахівців з клінічних досліджень на базі системи самооцінок / К. Л. Ратушна, К. О. Зупанець, В. Є. Добрава // *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. – 2014. – № 1 (33). – С. 36–42.
9. Тесленко И. А. Пути минимизации систематических отклонений от протокола клинического исследования / И. А. Тесленко, М. В. Белоцерковский, М. Н. Косов // *Качественная клиническая практика*. – 2013. – № 1. – С. 78–84.
10. A pilot test of the new Swiss regulatory procedure for categorizing clinical trials by risk: A randomized controlled trial / M. Cevallos [at all.] // *Clinical Trials*. – 2015. – I-II. – P. 1–11.
11. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Topic E 6 (R1) / International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. – London, 2008. – 60 p.
12. Guideline for Industry. Oversight of Clinical Investigations. – A Risk-Based Approach to Monitoring. Draft Guidance / Food and Drug Administration. – N.-Y. : FDA, 2013. – 19 p.
13. Hartmann M. Concepts for the Risk-Based Regulation of Clinical Research on Medicines and Medical Devices / M. Hartmann, F. Hartmann-Vareilles // *Drug Information Journal*. – 2012. – № 46(5). – P. 545–554.
14. Investigating the Efficacy of Clinical Trial Monitoring Strategies: Design and Implementation of the Cluster Randomized START Monitoring Substudy/ Huppler Hullsiek K. [at all.] // *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. – 2015. – № 49(2). – P. 225–233.
15. International Conference on Harmonisation. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). – 11 June 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R2__Addendum_Step2.pdf
16. Stakeholder Analysis Guidelines [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.who.int/workforcealliance/knowledge/toolkit/33.pdf> – Назва з екрану.

УДК 615:519.076

Е. А. Зупанець, В. Е. Доброва

КОНЦЕПТУАЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ПО УПРАВЛЕНИЮ РИСКАМИ В КЛИНИЧЕСКОМ ИСПЫТАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА МЕСТЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ современных подходов к внедрению риск-ориентированного менеджмента качества в систему клинических испытаний лекарственных средств. Определено, что инструменты внедрения риск-ориентированного менеджмента качества в КВ ЛС ориентированы преимущественно на спонсоров/ КДО, а место проведения исследования (МПД) рассматривается как пассивный объект в этих процессах. Предложена концепция управления рисками клинических испытаний лекарственных средств на МПД и определены подходы и пути ее реализации. Для этого проведен анализ соотношения влияния и уровня заинтересованности сторон, разработан алгоритм пошаговой реализации стратегии управления рисками клинических испытаний на МПД, а также сформированы четыре группы рисков и определены причины и последствия их влияния на качество клинического исследования.

Ключевые слова: клиническое испытание, риск-ориентированное управление, лекарственное средство, место проведения исследования

UDC 615:519.076

K. O. Zupanets, V. E. Dobrova

CONCEPTUAL CONDITIONS OF RISK-BASED QUALITY MANAGEMENT IN CLINICAL TRIAL AT STUDY SITE

The analysis of the current approaches to implementing the risk-based quality management in the system of clinical trials of drugs has been carried out. It was determined that the tools of implementation of risk-based quality management in clinical trials of drugs are focused mainly on sponsors/ CRO, and study site is considered as a passive unit in these processes. The concept of risk-based quality management of the clinical trials at study site has been proposed and the approaches and ways of its implementation have been determined. There have been the analysis of influence ratio and level of interest of the parties conducted, an algorithm of step-by-step implementation of risk management strategy of clinical trials at study site has been developed, as well as four groups of risks were formed and the causes and consequences of their impact on the quality of clinical research have been identified.

Key words: clinical trial, risk-based quality management, drug, study site

Адреса для листування:

61057 м. Харків, ул. Пушкінська, 27.

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.

Тел. (057) 706-30-72

E-mail: katyaz@list.ru

Надійшла до редакції:

16.11.2015 р.