

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ЗУПАНЕЦЬ КАТЕРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 615.038:006.83

**ТЕОРЕТИЧНІ ТА НАУКОВО-ПРИКЛАДНІ ЗАСАДИ УПРАВЛІННЯ
КЛІНІЧНИМИ ДОСЛІДЖЕННЯМИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
НА МІСЦІ ПРОВЕДЕННЯ ВИПРОБУВАНЬ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий консультант: доктор фармацевтичних наук, професор
ДОБРОВА ВІКТОРІЯ ЄВГЕНІЇВНА,
Національний фармацевтичний університет,
професор кафедри клінічної фармакології та
клінічної фармації, м. Харків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
ЗАЛІСЬКА ОЛЬГА МИКОЛАЇВНА,
Львівський національний медичний університет,
завідувач кафедри організації і економіки фармації,
технології ліків та фармакоекономіки факультету
післядипломної освіти;

доктор фармацевтичних наук, професор
заслужений діяч науки і техніки України
МНУШКО ЗОЯ МИКОЛАЇВНА,
Харківська медична академія післядипломної освіти,
професор кафедри менеджменту та економіки
в сімейній медицині;

доктор фармацевтичних наук, доцент
КОСЯЧЕНКО КОСТЯНТИН ЛЕОНІДОВИЧ,
Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця,
завідувач кафедри аптечної та промислової
технології ліків, м. Київ;

Захист відбудеться «__» _____ 2017 р. о 10.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.64.605.02 у Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «_____» _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор фармацевтичних наук, професор

О.В. Посилкіна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Дослідження, розробка і створення сучасного лікарського засобу (ЛЗ) є складним багатоетапним процесом, важливу роль у якому відіграють клінічні дослідження (КД). Останнім часом у багатьох вітчизняних і міжнародних програмних документах приділяється велика увага впровадженню підходів щодо управління якістю на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ, в тому числі в процесі його клінічного вивчення. Концепція «Якість шляхом розробки» – Quality-by-design (QbD) реалізується не тільки у фармацевтичному виробництві, а також є актуальною для системи КД ЛЗ.

Ключову роль у КД ЛЗ відіграє місце проведення випробувань (МПВ), де безпосередньо проводяться процеси вивчення впливу досліджуваного препарату на організм людини (пацієнта/ здорового добровольця). Належне виконання таких досліджень на МПВ є запорукою виходу на фармацевтичний ринок якісного ЛЗ із достовірно доведеними показниками ефективності та безпеки, а також передумовою його подальшого обґрунтованого раціонального використання. Реалізація цього можлива шляхом забезпечення належного управління КД на МПВ і організації результативної взаємодії між МПВ і спонсором/ контрактною дослідницькою організацією (КДО), а також регуляторним уповноваженим органом, в Україні – це Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ України).

Тенденції розвитку ринку КД ЛЗ, що спостерігаються як у світі, так і в Україні в сучасних умовах дослідження та розробки ЛЗ (Research&Development – R&D): зростаюча кількість багатоцентрових випробувань, підвищена складність дизайнів досліджень при обмежених можливостях фінансування проєктів і підвищеній конкуренції виробників, підвищення вимог до якості генеричних ЛЗ, а також постійно зростаючі вимоги до достовірності отриманих даних, висновків щодо показників ефективності та безпеки ЛЗ і захисту досліджуваних суб'єктів призвели до нагальної потреби формування методології управління якістю КД.

Вітчизняна система КД ЛЗ достатньо добре гармонізована з міжнародними вимогами та нормативною базою у цій сфері. В той же час, впровадження концепції QbD у всі сфери фармацевтичної галузі ставить нові завдання у сфері КД ЛЗ, що обумовило розробку і впровадження сучасних доповнень у Належну клінічну практику (Good Clinical Practice – ICH GCP), а також нових методологій управління якістю та ризиками цих досліджень. Впровадження таких методологій передбачає комплексне застосування ефективних механізмів управління КД ЛЗ, а також розробку методичних підходів до управління якістю клінічного етапу вивчення ЛЗ, ідентифікації й аналізу ризиків на МПВ та інструментів їх запобігання. Однак, сьогодні в системі КД ЛЗ України практично відсутня концепція управління ризиками на МПВ як цілісна науково-практична методологія.

Забезпеченню належної організації, планування та проведення КД ЛЗ, а також аспектам якості реєстрації та оцінки даних КД приділялась увага вчених: В.Є. Добрової, І.А. Зупанця, Ю.В. Підпружникова, С.Б. Попова, О.В. Посилкіної, К.Л. Ратушної, Ю.С. Рудика. Теоретико-прикладним фармакоеконічним та маркетинговим дослідженням з питань забезпечення якості фармацевтичної допомоги та стандартизації й оцінки медичних технологій присвячені ро-

боти науковців Б.П. Громовика, А.П. Гудзенка, О.М. Заліської, К.Л. Косяченка, А.А. Котвіцької, З.М. Мнушко, А.С. Немченко, Б.Л. Парновського, В.М. Толочка. Разом з цим комплексних теоретико-прикладних досліджень принципів управління КД ЛЗ на МПВ, що враховують сучасні реалії, світовий досвід та національні особливості системи КД ЛЗ, не проводилось.

Вищевикладене зумовило актуальність теми, мету, завдання, структуру та логічну побудову дисертаційних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідницьких робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Організація і проведення клінічних досліджень та вивчення біоеквівалентності» (номер державної реєстрації 0114U006186), тема дисертації затверджена Вченою радою НФаУ (протокол № 4 від 21.12.2015 р.).

Мета і завдання дослідження. Мета дисертаційної роботи полягає у теоретико-прикладному обґрунтуванні сучасних принципів управління дослідженнями ЛЗ на МПВ шляхом реалізації системного підходу до забезпечення якості процесів КД, створення методології ризик-орієнтованого управління та концептуальних засад належного менеджменту даних у системі фармацевтичної розробки ЛЗ.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

- проаналізувати стан і сучасні аспекти забезпечення управління КВ ЛЗ на МПВ та узагальнити дані наукової літератури за виділеними напрямками досліджень;
- надати теоретичне та прикладне обґрунтування й розробити інтегровану систему управління КД ЛЗ на МПВ у системі фармацевтичної розробки;
- провести дослідження передумов впровадження системи управління якістю КД ЛЗ і концепції управління ризиками на МПВ;
- обґрунтувати концепцію управління ризиками КД на МПВ у сучасних умовах R&D ЛЗ;
- розробити процесну модель системи управління якістю (СУЯ) КД ЛЗ на МПВ;
- теоретично опрацювати підходи до оцінки та контролю ризиків для якості КД ЛЗ і обґрунтувати модель управління ними на МПВ;
- розробити практичні підходи до ідентифікації та аналізу ризиків для якості КД ЛЗ на МПВ;
- надати науково-теоретичне обґрунтування системи індикаторів ризиків і практичні рекомендації до її застосування при проведенні ризик-орієнтованого моніторингу якості КД ЛЗ і досліджень біоеквівалентності (БЕ) на МПВ;
- розробити методичні аспекти управління КД ЛЗ на МПВ шляхом створення алгоритмів: оцінки та реєстрації побічних реакцій/явищ (ПР/ПЯ) при проведенні КД ЛЗ на МПВ, врахування супутньої лікарської терапії та взаємодії між сторонами у процесі менеджменту даних;
- розробити методику оцінки первинної документації та індивідуальних реєстраційних форм (ІРФ) для I фази КД і досліджень БЕ;

- обґрунтувати науково-практичні аспекти розробки та впровадження на МПВ електронних ІРФ (еІРФ) при проведенні досліджень БЕ;
- обґрунтувати підходи до належної реалізації процесів залучення та захисту досліджуваних суб'єктів на МПВ шляхом підписання інформованої згоди (ІЗ) та проведення тестування на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ-тестування) і дослідити їх вплив на думку здорових добровольців;
- провести дослідження належності реалізації факторів забезпечення захисту суб'єктів досліджень на МПВ шляхом опитування думки добровольців як безпосередніх учасників КД ЛЗ.

Об'єкти дослідження. Система клінічних випробувань в Україні, діяльність МПВ, міжнародні та вітчизняні регуляторні та нормативні документи у сфері КД ЛЗ, протоколи КД ЛЗ (у цілому за різними фазами КД опрацьовано 40 протоколів), індивідуальні реєстраційні форми (ІРФ) (у цілому за різними фазами КД опрацьовано 1014 ІРФ), анкети фахівців: експертів з КД ЛЗ, працівників МПВ, представників спонсорів і КДО (у цілому за різними напрямками опитування одержано та опрацьовано 343 анкети), а також 140 анкет здорових добровольців, які приймали участь у КД ЛЗ.

Предмет дослідження. Методологія управління КД на МПВ ЛЗ у системі фармацевтичної розробки, моделі управління ризиками КД ЛЗ, процесна модель СУЯ КД на МПВ, науково-методичне забезпечення управління ризиками КД ЛЗ на МПВ, алгоритми оцінки та реєстрації ПР/ПЯ для КД І фази та досліджень БЕ на МПВ, алгоритм врахування супутньої лікарської терапії, методологія забезпечення якості менеджменту даних на МПВ, складові розробки, валідації та формування еІРФ для досліджень БЕ на МПВ, аспекти захисту суб'єктів досліджень та фактори їх забезпечення при управлінні КВ ЛЗ, процедури з якості (ПЯ) та стандартні операційні процедури (СОП) на МПВ.

Методи дослідження. При проведенні дисертаційних досліджень використані такі методи: історичний – для аналізу наукових досліджень за напрямками проблеми; логічні методи наукового дослідження (системний аналіз, контент-аналіз, синтез, абстрагування, ідеалізація, узагальнення, аналогія, екстраполяція, моделювання процесів і експериментів) – для науково-методичного обґрунтування напрямів управління МПВ у процесі дослідження ЛЗ, розробки концепції управління ризиками КД ЛЗ на МПВ і науково-методичних підходів до їх ідентифікації, аналізу та моніторингу, визначення і введення понять «інтегрована система управління КД ЛЗ», «цільові ризики КД ЛЗ», «загальний коефіцієнт впливу ризику», «відхилення від норми», «клінічно-значуще відхилення від норми», обґрунтування методології забезпечення якості менеджменту даних на базі еІРФ та єдиної електронної бази даних досліджень БЕ на МПВ, розробки моделі взаємодії між сторонами, що залучаються до управління КД та досліджень БЕ у процесі менеджменту даних, а також розробки моделі зв'язку між ключовими аспектами захисту суб'єктів досліджень та факторами, що їх забезпечують у КД ЛЗ; методи експертної оцінки та анкетування – для аналізу потреб та очікувань зацікавлених сторін при впровадженні СУЯ КД ЛЗ та концепції управління ризиками у роботу МПВ, ідентифікації, аналізу та обґрунту-

вання системи індикаторів ризиків на МПВ, оцінки впливу на якість КД ЛЗ таких факторів, як процедура підписання ІЗ на МПВ, ВІЛ-тестування, оцінювання якості життя суб'єктів дослідження. Методи FMEA (Failure Mode Effects Analysis) і матричного контролю ризиків застосовані для створення методики управління ризиками у МПВ. Зі статистичних методів у роботі застосовувалися: методи описової статистики; методи перевірки гіпотез (параметричні та непараметричні); методи дисперсійного та кореляційного аналізу (ДА та КА); метод таксономії – для розрахунку інтегральних і комплексних показників; методи попарних порівнянь – для обробки результатів експертного опитування фахівців і анкетування добровольців. Методологія функціонального моделювання і графічного описання процесів (Integretion Definition for Function Modeling – IDEF0) застосована для побудови процесної моделі СУЯ у МПВ. Всі експериментальні дані були оброблені за допомогою таких програмних пакетів: Statistica 10.0 (StatSoft Inc.), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Inc.), @Risk 6 (Palisade Corporation).

Наукова новизна одержаних результатів. На засадах системного підходу до забезпечення якості процесів КД ЛЗ, методології ризик-орієнтованого менеджменту здійснено теоретико-прикладне та наукове обґрунтування сучасних принципів управління дослідженнями ЛЗ на МПВ з урахуванням їх специфіки в системі R&D та положень концепції QbD.

Вперше:

- обґрунтовано загальну модель інтегрованої системи управління якістю КД ЛЗ, у якій ключовими відповідальними виконавцями (власниками процесів) визначені спонсор (виробник ЛЗ), КДО та МПВ, і введено в науковий обіг поняття «інтегрована система управління КД ЛЗ»;

- у відповідності до вимог стандарту ISO 9001:2015 розроблено алгоритм виконання процесу управління КД як базового у СУЯ клінічного вивчення ЛЗ і процесну модель СУЯ з урахуванням особливостей управління КД ЛЗ на МПВ, а також обґрунтовано підходи до забезпечення належного управління випробуванням у відповідності до даної моделі;

- сформовано підходи до впровадження СУЯ на МПВ, стратегічні шляхи управління ризиками КД у роботі МПВ, а також визначено можливі ускладнення щодо їх практичної реалізації на базі проведеного наукового аналізу думки компетентних вітчизняних фахівців – експертів у сфері КД ЛЗ;

- теоретично обґрунтовано концепцію управління ризиками КД на МПВ ЛЗ, в рамках якої визначені, опрацьовано і та введено в науковий обіг базове поняття «цільові ризики КД ЛЗ», запропоновано загальну модель управління ризиками КВ ЛЗ, визначено роль МПВ у ній, а також рівневу структуру ідентифікації ризиків КД ЛЗ;

- розроблено методику управління ризиками КД ЛЗ на МПВ: запропоновано загальну модель оцінки та контролю ризиків для якості КД у МПВ, сформовано структурну схему контексту ризиків у КД ЛЗ, методичний алгоритм ідентифікації ризиків у КД ЛЗ, рівневу матрицю контролю ризиків у МПВ і шкали оцінювання впливу ризику, а також класу застосування попереджуваль-

них дій у залежності від ступеня ризику втрати якості та співвідношення результативності до ресурсоемності попереджувальних дій;

- запропоновано практичні підходи до ідентифікації ризиків для якості КД ЛЗ у МПВ, науково обґрунтовану систему індикаторів ризиків для здійснення ризик-орієнтованого моніторингу на МПВ і методику управління ризиками при організації дослідження БЕ у МПВ;

- науково обґрунтовані та опрацьовані методичні засади розробки та впровадження eIPФ у МПВ при управлінні дослідженнями БЕ: запропоновано узагальнений алгоритм процесу розробки eIPФ у МПВ; розроблено методику валідації eIPФ при умові комплексного врахування впливу визначених ризиків щодо якості КД ЛЗ, обґрунтовано модель формування eIPФ у дослідженнях БЕ у єдиній електронній базі даних дослідження та схему функціонального розподілу виконавців процедури менеджменту даних при роботі з eIPФ у дослідженнях БЕ.

Удосконалено:

- блок-схему управління ризиками КД з урахуванням особливостей реалізації цього процесу на МПВ;

- категоріальну шкалу оцінки типів ризиків і вибору класу попереджувальних дій/ реагування у залежності від цього для її застосування на МПВ;

- методику проведення FMEA ризиків щодо якості КД ЛЗ на МПВ шляхом введення в науковий обіг поняття «загальний коефіцієнт впливу ризику» та алгоритму його розрахунку у процесі ризик-орієнтованого менеджменту КД;

- методику оцінки та реєстрації ПР/ПЯ за допомогою надання визначення терміну «відхилення від норми» та розробки алгоритмів дій дослідників МПВ з їх оцінки у залежності від дня дослідження;

- методику оцінки впливу супутньої терапії при управлінні КД ЛЗ на МПВ, для чого надано визначення терміну «клінічно-значуще відхилення від норми» та запропоновано його введення у науковий обіг та розроблено моделі аналізу результатів КД ЛЗ з урахуванням типів супутньої терапії;

- розроблені методичні підходи до оцінки первинної документації та IPФ для КД ЛЗ I фази та досліджень БЕ;

- методичні підходи до організації взаємодії між сторонами, залученими до управління КД ЛЗ, у процесі менеджменту даних на МПВ;

- загальні методичні підходи щодо залучення та захисту досліджуваних у МПВ шляхом розробки алгоритмів проведення процедури підписання ІЗ і СОП «Інформування добровольця/пацієнта щодо проведення процедури ВІЛ-тестування при скринінгу», що забезпечує стандартизацію дій персоналу МПВ при виконанні цих процесів при управлінні КД ЛЗ.

Набуло подальшого розвитку:

- опрацювання, валідація та удосконалення розроблених підходів, моделей, методик, алгоритмів, методів і показників стосовно ризик-орієнтованого менеджменту на різних фазах КД ЛЗ у роботу МПВ і при ризик-орієнтованому моніторингу;

- дослідження з метою узагальнення науково-методичного забезпечення процесу електронного менеджменту даних на МПВ при управлінні КД ЛЗ;

- напрямки проведення оцінювання економічного ефекту впровадження інформаційних технологій у КД ЛЗ, спрямованих на підвищення ефективності проведення випробування у системі R&D;
- удосконалення підходів до залучення та захисту досліджуваних у КВ.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що у сукупності вони становлять теоретичну та методологічну основу для практичного вдосконалення управління КД ЛЗ на МПВ, забезпечення ефективності діяльності керівників відділів клінічних випробувань (КВ) фармацевтичних підприємств, які організовують і проводять клінічне вивчення ЛЗ, КДО і МПВ, а також розробки методичного забезпечення у сфері апробації КД ЛЗ.

На базі запропонованих методик проведено дослідження з БЕ генеричних ЛЗ, таких як «Розувастатин ІС», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг (ТДВ «Інтерхім», Україна); «Ондансетрон», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна); «Ревмоксикам», таблетки, по 15 мг (ПАТ «Фармак», Україна), а також дослідження І фази ЛЗ «Диклорор», капсули (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна). У процесі яких автор здійснював менеджмент даних: працював з первинною документацією, ІРФ, в цих дослідженнях проводив контроль якості при роботі з даними, що отримувалися під час досліджень та здійснював паралельне введення даних у еІРФ, розробку і супровід єдиної електронної бази даних дослідження БЕ. На теперішній час таблетки «Ондансетрон» зареєстровані в Україні ЛЗ (реєстраційне посвідчення № UA/3803/01/01, № UA/3803/01/02, Наказ МОЗ № 256 від 09.04.2014 р.), а також таблетки «Ревмоксикам», що теж зареєстровані та схвалені МОЗ України для медичного застосування (реєстраційне посвідчення № UA/0759/01/01, № UA/0759/01/02, Наказ МОЗ №193 від 18.03.2014 р.).

Розроблені у дисертаційному дослідженні методичні підходи були використані при проведенні багатоцентрового рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження з вивчення безпечності, попередньої оцінки клінічної активності та імуногенності багатократних доз препарату MOR-103 при внутрішньовенному введенні пацієнтам з ревматоїдним артритом в активній формі.

За підсумками дослідження здобувачем підготовлені методичні рекомендації, затверджені Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України:

- «Методичні підходи до створення стандартних операційних процедур у місці проведення клінічного випробування» (71.14/127.14) впроваджені у практичну діяльність ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ПАТ «Київмедпрепарат», ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ПАТ «Фармак», Науково-практичного медичного центру Харківського Національного медичного університету, кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Клініко-діагностичного центру НФаУ (КДЦ НФаУ) (акти

впровадження від 09.06.2015 р., 29.05.2015 р., 14.04.2015 р., 10.03.2015 р., 11.02.2015 р., 18.05.2015 р., 17.06.2016 р., 13.06.2016 р., 04.02.2015 р.);

- «Методичні рекомендації щодо оцінки первинної документації та ІРФ при проведенні І фази КВ та дослідженнях БЕ» (26.16/127.16) впроваджені у практичну діяльність ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ПАТ «Фармак», Науково-практичного медичного центру Харківського Національного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, КДЦ НФаУ, ТОВ «Біонорика», ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (акти впровадження від 17.05.2016 р., 15.06.2016 р., 07.06.2016 р., 04.07.2016 р., 17.06.2016 р., 13.06.2016 р., 25.04.2016 р., 26.05.2016 р., 21.12.2016 р.);

- «Методичні підходи щодо розробки та впровадження eІРФ для досліджень БЕ у МПВ» (128.16/ 215.16) впроваджені у практичну діяльність Науково-практичного медичного центру Харківського Національного медичного університету, ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ПАТ «Фармак», ТДВ «Інтерхім», ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ТОВ «Біонорика», ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», КДЦ НФаУ (акти впровадження від 04.07.2016 р., 05.07.2016 р., 14.07.2016 р., 06.07.2016 р., 17.06.2016 р., 13.06.2016 р., 09.09.2016 р., 07.09.2016 р., 16.09.2016 р.);

- «Методичні рекомендації проведення валідації eІРФ для досліджень БЕ ЛЗ» (127.16/ 214.16) і впроваджені у практичну діяльність ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Науково-практичного медичного центру Харківського Національного медичного університету, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», КДЦ НФаУ, ПАТ «Фармак», Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», ТДВ «Інтерхім» (акти впровадження від 05.07.2016 р., 04.07.2016 р., 07.09.2016 р., 16.09.2016 р., 14.07.2016 р., 13.06.2016 р., 17.06.2016 р., 06.07.2016 р.); а також

- інформаційний лист «Методика оцінки системи управління клінічними даними на місці проведення досліджень» (№ 167-2013), затверджений ПК «Клінічна фармакологія та клінічна фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 3 від 29.04.2013 р.) та Укрмедпатентінформ МОЗ України, був запроваджений у практичну діяльність ПАТ «Київмедпрепарат», ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», ПАТ «Фармак», кафедри клінічної фармакології Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації НФаУ, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, КДЦ НФаУ, Науково-практичного медичного центру Харківського Національного медичного університету, діяльність ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (акти впровадження від 29.05.2016 р., 16.03.2016 р., 10.03.2016 р., 18.05.2016 р., 17.06.2016 р., 13.06.2016 р., 02.04.2015 р., 16.02.2015 р., 09.06.2015 р.);

- розроблені у ході дисертаційного дослідження схеми підпроцесів процесної моделі СУЯ КД на МПВ включені у «Настанову з якості Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету» (НЯ 01/01/2014) і затверджені відповідальним дослідником та директором-головним лікарем КДЦ НФаУ та впроваджені у СУЯ КДЦ НФаУ;

- процедури з якості «Управління клінічним дослідженням» (ПЯ 10/01/2014), «Проведення корегуючих та попереджувальних дій» (ПЯ 07/01/2014), «Аналіз СУЯ зі сторони керівництва» (ПЯ 16/01/2014) та «Управління ризиками» (ПЯ 22/01/2014) затверджені відповідальним дослідником та директором-головним лікарем КДЦ НФаУ та впроваджені у СУЯ КДЦ НФаУ, на яку отримано сертифікат ДСТУ ISO 9001:2009 «Системи управління якістю. Вимоги» № UA 2.003.08997-15 (ISO 9001:2008, IDT);

- розроблені у ході дисертаційного дослідження підходи до забезпечення якості менеджменту даних, модель єдиної електронної бази даних КД і формування eRF були впроваджені у дослідження БЕ генеричного ЛЗ «Розувастатин ІС», компанії ТДВ «Інтерхім», Україна» (акт впровадження від 06.07.2016 р.);

- запропоновану концепцію управління ризиками КД ЛЗ у МПВ та розроблений алгоритм покрокової реалізації стратегії управління ризиками було впроваджено під час проходження аудиту КДЦ НФаУ аудиторською компанією UAB Biomasas (Литва) та отримано відповідний сертифікат №2015/01 від 10.08.2015.

Наукова термінологія узагальнена, сформована й удосконалена у ході дисертаційних досліджень, була включена у довідник «Клінічні дослідження. Терміни та визначення», рекомендований Міністерством освіти і науки України (лист № 1/11-118238 від 16.12.2015), Вченою радою ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» (протокол № 9 від 27.11.2015), Вченою радою НФаУ (протокол № 3 від 30.11.2015), ЕПК «Клінічна фармакологія та клінічна фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 4 від 25.11.2015).

Одержано свідоцтво на авторське право на «Методику визначення побічних явищ/ реакцій при проведенні досліджень біоеквівалентності лікарських засобів», № 67767 дата реєстрації від 13.09.2016.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, у якій викладено авторський підхід до розробки теоретичних і науково-практичних засад управління КД ЛЗ на МПВ на основі науково-обґрунтованого моделювання і врахування особливостей цих досліджень.

Дисертантом особисто одержані наступні результати:

- вивчені та проаналізовані законодавчі, нормативно-правові документи, статистичні та відомчі дані, джерела наукової вітчизняної та зарубіжної літератури;

- надано теоретичне обґрунтування загальних положень та здійснено систематизацію наукових підходів щодо інтегрованої системи управління КД ЛЗ на МПВ у системі фармацевтичної розробки;

- проведено дослідження щодо передумов впровадження системи управління якістю КД ЛЗ і концепції управління ризиками на МПВ;
- опрацьовано концепцію управління ризиками КД ЛЗ на МПВ в сучасних умовах R&D;
- розроблено процесну модель системи управління якістю та особисто взято участь у ході перевірки КДЦ НФаУ при сертифікації системи управління якістю центру;
- запропоновано концепцію управління ризиками КД ЛЗ на МПВ та алгоритм покрокової реалізації стратегії управління ризиками;
- в рамках управління якістю КД ЛЗ було розроблено алгоритми оцінки та реєстрації побічних реакцій/явищ (ПР/ПЯ) при проведенні досліджень з вивчення БЕ, а також алгоритми врахування супутньої терапії та взаємодії між сторонами у процесі менеджменту даних;
- обґрунтовано підходи до належної реалізації процесів залучення та захисту здорових добровольців у дослідження на МПВ, оцінено їх думку щодо підписання ІЗ та проведення ВІЛ-тестувань під час проведення КВ;
- розроблено методичні засади оцінки первинної документації та індивідуальних реєстраційних форм (ІРФ) для І фази КВ і досліджень БЕ;
- обґрунтовано та впроваджено у МПВ електронні ІРФ (еІРФ), як засіб централізованого моніторингу у рамках проведення дослідження БЕ, автор особисто брав участь у розробці еІРФ та впровадженні методики її подальшої валідації при проведенні дослідження БЕ генеричного ЛЗ «Розувастатин ІС» компанії ТДВ «Інтерхім», Україна;
- автор особисто у якості співдослідника брав участь у плануванні та проведенні більш ніж 25 КВ, що проходили на базі КДЦ НФаУ. Під час КВ автор працював з первинною документацією та ІРФ, а також виконував супровід під час моніторингових та аудиторських перевірок, що проводилися на МПВ, зокрема досліджень генеричних ЛЗ таких, як «Розувастатин ІС», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 40 мг (ТДВ «Інтерхім», Україна); «Ондансетрон», таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 8 мг, (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна); «Ревмоксикам», таблетки, по 15 мг (ПАТ «Фармак», Україна), а також дослідження І фази ЛЗ «Диклокор», капсули (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна).

Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, викладені у дисертації, виконані автором особисто. З наукових праць, опублікованих у фахових наукових виданнях у співавторстві (за списком опублікованих праць за темою дисертації), дисертантом визначені напрями та методологія, прийнято участь у проведенні клінічних досліджень, а також опрацьовано та узагальнено їх підсумки.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та методичні положення і результати дисертаційного дослідження були представлені та обговорені на міжнародних конференціях: V Науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних

процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2013), III Науково-практична конференція, присвячена пам'яті д.мед.н., проф. Вікторова Олексія Павловича (Київ, 2013), Науково-практична конференція «Сучасні проблеми біологічної хімії» (Харків, 2013), VI Науково-практична конференція «Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2013), VII Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю з клінічної фармакології (Вінниця, 2013), II Науково-практична конференція із міжнародною участю «Пріоритети фармації і стоматології» (Алмати, 2013), XX International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students «Actual questions of development of new drugs» (Kharkiv, 2014), VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2014), 20th Annual EAFP Conference Science – based pharmacy education: towards better medicines and patient (Ljubljana, 2014), V Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених і студентів (Житомир, 2014), VII Науково-практична конференція «Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2014), Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття (Харків, 2014), XXII Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2015), 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists (Kharkiv, 2015), Республіканська науково-практична конференція (із міжнародною участю) «Інтеграція образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2015), Міжвузівська конференція «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2015), П'ята науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічні випробування лікарських засобів в Україні» (Київ, 2015), International conference: Pharmacy today and tomorrow – Theory and practice (Lublin, Poland, 2015), П'ята науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічні випробування лікарських засобів в Україні» (Київ, 2015), VIII науково-практична конференція «Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (Харків, 2015), 7th World Congress on Bioavailability & Bioequivalence: BA/BE Studies Summit (Atlanta, USA, 2016), VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XX століття: тенденції та перспективи» (Харків, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 56 друкованих праць: 1 довідник, 25 наукових статей (з них 24 у фахових виданнях, з них 6 – у закордонних виданнях, в тому числі тих, що входять до наукометричної бази Scopus), 4 методичні рекомендації, 1 інформаційний лист, 1 свідоцтво на авторське право, 24 тез доповідей на з'їздах, конгресах та конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 549 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 7 розділів, загальних висновків, переліку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту – 280 сторінок. Робота проілюстрована 44 таблицями, 92 рисунками. Список використаної літератури налічує 350 позицій, з яких 164 іноземні.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Сучасний стан проблеми управління клінічними дослідженнями лікарських засобів та забезпечення їх якості

На основі вивчення джерел наукової літератури проаналізовано вітчизняний та зарубіжний досвід щодо клінічного вивчення ЛЗ, визначені соціально-економічні фактори, що обумовлюють зростання загальної кількості КД, ускладнення їх дизайнів, протоколів, збільшення числа залучених суб'єктів та збільшення витрат на проведення цих досліджень. Розглянуто сучасний стан проблеми удосконалення та адаптації існуючих практичних підходів до організації КД відповідно до останніх міжнародних вимог, які спрямовані на впровадження ризик-орієнтованого управління у системі фармацевтичної розробки.

Встановлено, що важлива роль у реалізації завдань, що безпосередньо пов'язані з КД ЛЗ, належить МПВ, де здійснюються основні процедури випробування. У складній структурі системи КД МПВ має забезпечити формування достовірних даних щодо ефективності та безпеки впливу на людину досліджуваного ЛЗ, а також захист прав, безпеки та благополуччя досліджуваних здорових добровольців/ пацієнтів. Необхідно зауважити, що ключовим керівним документом, який регламентує проведення КД ЛЗ, є ICH GCP, але інші сторони КД ЛЗ використовують також для управління якістю у своїй практиці низку інших настанов. Так, діяльність спонсора щодо розробки, створення та впровадження ЛЗ регламентується такими настановами як ICH Q8 «Фармацевтична розробка», ICH Q9 «Управління ризиками» та ICH Q10 «Фармацевтична система якості». Крім того, як виробник (спонсор), так і КДО та регуляторні органи використовують загальноприйнятий стандарт ISO 9001:2015 для побудови своїх СУЯ. Це підкреслює актуальність розробки та впровадження в діяльність МПВ системних підходів до управління якістю на базі сучасних принципів ефективного менеджменту. Успішна інтеграція вимог ICH GCP та ISO 9001:2015 повинна мати синергетичний ефект у контексті забезпечення якості процесів КД та дозволити побудувати ефективну СУЯ на МПВ, сприяючи раціональному використанню наявних ресурсів.

Принциповою особливістю СУЯ є проспективний контроль якості КД, спрямований на попередження виникнення невідповідностей шляхом вчасного виявлення ризиків, їх оцінки та застосування запобіжних заходів. Висока значимість цих питань обумовила документальне закріплення у Доповненні до ICH GCP необхідності впровадження спонсором ризик-орієнтованого управління КД. Однак, практичні аспекти впровадження цієї методології у роботу МПВ наразі залишаються без відповідного методичного обґрунтування та забезпечення.

Згідно з міжнародними рекомендаціями щодо впровадження ризик-орієнтованого менеджменту у сферу КД ЛЗ, в процесі побудови СУЯ на МПВ, слід звернути увагу на ключові процеси, які мають найважливіше значення для якості КД, та характеризуються високою ймовірністю виникнення значних ри-

зиків: оцінка, реєстрація та контроль ПР/ПЯ з боку дослідника на МПВ; контроль впливу деяких факторів, не пов'язаних з досліджуваним лікуванням, і врахування відповідно до цього супутньої терапії; застосування електронних систем реєстрації даних і впровадження інформаційних технологій у процеси КД ЛЗ, а також практичних підходів до їх використання персоналом МПВ.

Оскільки саме на МПВ відбувається залучення та перебування суб'єктів дослідження, при управлінні КД необхідно звернути особливу увагу на процеси, які забезпечують захист прав, безпеки та благополуччя залучених пацієнтів / здорових добровольців. Ключовим елементом системи захисту суб'єктів дослідження є інформована згода, процедура отримання якої чітко регламентована вимогами ІСН GCP. Незважаючи на це, практика КД свідчить про існування низки проблемних питань щодо належності виконання процедури підписання інформованої згоди, проведення ВІЛ/ СНІД тестування на етапі скринінгу у КД І фази та дослідженнях БЕ, а також визначення рівня якості життя здорових добровольців у ході таких досліджень, які потребують детального аналізу й науково-методичного обґрунтування та прийняття найбільш ефективних управлінських рішень.

Методологічна основа, загальна методика та методи дисертаційного дослідження

Методологічну основу дисертації склали міжнародні та вітчизняні регуляторні та нормативні документи, законодавчі акти у сфері КД ЛЗ, протоколи КД ЛЗ, індивідуальні реєстраційні форми (ІРФ), анкети представників фахівців – експертів КД ЛЗ та здорових добровольців, які приймали участь у КД ЛЗ. Система клінічних випробувань теоретично визначається як координуюча система діяльності МПВ.

Враховуючи обґрунтовані напрямки та основні завдання дослідження, нами було розроблено та опрацьовано загальну методика дисертаційної роботи за наступними напрямками: опрацювання та узагальнення методології створення дієвої системи управління КД ЛЗ на МПВ; впровадження концептуальних положень управління ризиками з метою забезпечення якості КД; визначення шляхів та напрямків для вирішення теоретико-наукових завдань щодо забезпечення належного менеджменту даних, аспектів безпеки ЛЗ та розробки методичних підходів щодо практичної реалізації eІРФ у дослідження БЕ.

До основних методів, які використовувалися в дисертаційній роботі, належать: історичний, логічні методи наукового дослідження (системний аналіз, контент-аналіз, синтез, абстрагування, ідеалізація, узагальнення, аналогія, екстраполяція, моделювання процесів і експериментів, зокрема математичне), методи формалізації та методи анкетного опитування та експертних оцінок. У ході досліджень використовувалися положення теорії наукового планування експериментів, статистичної обробки результатів досліджень, функціонального моделювання процесів IDEF0, метод FMEA, теорії побудови алгоритмів, а також наукові методики аналізу зацікавлених осіб та формування експертних груп,

орієнтованих на прийняття технічно та економічно виважених рішень. Застосування цих методів та методик дозволило розробити науково-практичні і методичні підходи до управління КД ЛЗ у МПВ.

Всі експериментальні дані були оброблені за допомогою таких програмних пакетів: Statistica 10.0 (StatSoft Inc.), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Inc.), @Risk 6 (Palisade Corporation), MATLAB version 7.5.0 (MathWork Inc.).

Теоретичне обґрунтування загальних положень управління клінічними дослідженнями на місці проведення випробувань лікарських засобів

Згідно з сучасними світовими тенденціями щодо впровадження методології QbD розробка та дослідження нового фармацевтичного продукту мають виконуватися у відповідності до настанов ІСН Q8 «Фармацевтична розробка», ІСН Q9 «Управління ризиками» та ІСН Q10 «Фармацевтична система якості». КД ЛЗ як завершальний етап процесу R&D доцільно включити до системи фармацевтичної розробки ЛЗ і фармацевтичної системи якості, а до управління ними адаптувати підходи та методи, запропоновані у вищезазначених настановах. Реалізація цього завдання може бути здійснена на основі впровадження вимог стандарту ISO 9001:2015 у діяльність усіх сторін, залучених до управління КД ЛЗ, тобто спонсора, КДО, регуляторних органів і МПВ. Тому, для розробки науково обґрунтованої системи управління КД ЛЗ на МПВ на базі реалізації вимог стандарту ДСТУ ISO 9001:2015 та з урахуванням настанов ІСН GSP, ІСН Q8, ІСН Q9 і ІСН Q10 нами була запропонована загальна модель управління якістю КВ ЛЗ, ключовими структурами у якій є виробник (спонсор КВ ЛЗ), МПВ та КДО, а її концептуальною основою може виступати стандарт ДСТУ ISO 9001:2015 (рис. 1). У рамках створення СУЯ КД ЛЗ розроблена загальна процесна модель управління КВ ЛЗ на МПВ, у якій визначені такі процеси: реалізація відповідальності вищого керівництва щодо якості, управління ресурсами, управління процесами життєвого циклу продукту, управління документацією, а також вимірювання, аналіз та поліпшення системи управління якістю. До процесів управління життєвого циклу безпосередньо відноситься процес управління клінічним дослідженням на МПВ, для алгоритмізації якого нами була розроблена загальна блок-схема.

Для розробки концепції управління ризиками у КД ЛЗ на МПВ і визначення підходів та шляхів її реалізації в Україні проведено аналіз співвідношення впливу та рівня зацікавленості сторін, що залучаються до таких досліджень. В ході цього аналізу визначено, що найбільший вплив і достатньо великий рівень зацікавленості мають спонсори/ КДО, відповідальні дослідники, керівники МПВ та фахівці Державного підприємства «Державний експертний центр» МОЗ України (ДЕЦ МОЗ України). Тому, була сформована цільова експертна група компетентних фахівців, що мають досвід роботи у сфері КД ЛЗ понад 15 років, серед яких було проведено експертне опитування відносно широкого кола питань з практичного впровадження та використання СУЯ згідно ДСТУ ISO 9001:2015, підходів до управління ризиками у МПВ і ризик-орієнтованого моніторингу з боку замовника.

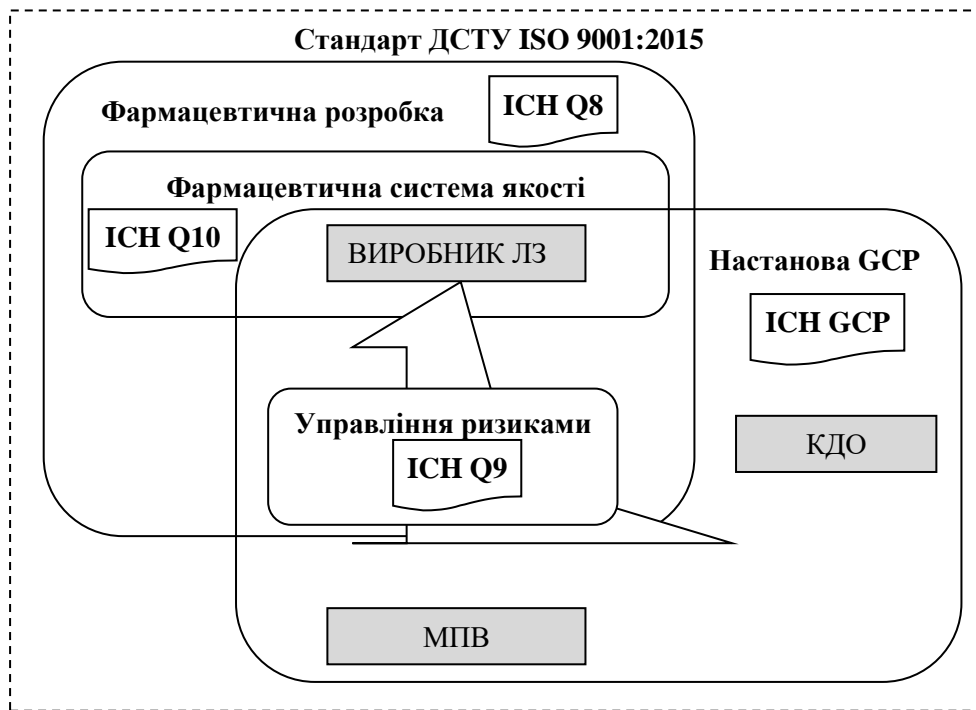


Рис. 1. Модель системи управління якістю клінічного випробування ЛЗ

Експерти загалом позитивно оцінюють доцільність впровадження в управління КВ ЛЗ таких підходів як управління ризиками на МПВ (загальний бал – 3,9) і ризик-орієнтований моніторинг з боку спонсора/КДО (загальний бал – 4,2), але впровадження СУЯ на МПВ, яка базується на ДСТУ ISO 9001:2015, отримало загальну оцінку – 2,7 бали, що вважається доцільним, але не першочерговим завданням. В ході проведеного кореляційного аналізу оцінок експертів щодо впливу трьох зазначених методологій на фактори забезпечення якості КД ЛЗ, а також дослідження впливу групової приналежності експертів на оцінку значимості виділених нами факторів забезпечення якості виконання КД ЛЗ на МПВ за тестом Крускала-Уоліса, встановлено відмінність уявлення різними зацікавленими сторонами концептуального змісту та практичного значення управління якістю та застосування ризик-орієнтованих підходів на МПВ для якості КД, що може стати перешкодою на шляху їх впровадження.

В процесі аналізу результатів експертного опитування щодо оцінки значимості різних факторів для забезпечення належного виконання КД ЛЗ на МПВ та аспектів КД, для яких доцільно впроваджувати концепцію управління ризиками, було виділено 9 найбільш значущих факторів впливу та 4 аспекти КД, які у подальшому будуть включені до концепції управління ризиками КД ЛЗ на МПВ. Аналіз можливих перешкод для практичної реалізації запропонованої концепції управління ризиками та СУЯ у роботу МПВ показав, що найбільш значимими проблемами за визначенням респондентів, є відсутність відповідної підготовки персоналу щодо управління ризиками для якості у КД і єдиного розуміння концепції управління ризиками з боку персоналу МПВ та замовником досліджень (спонсором/ КДО), а також недостатнє забезпечення відповідними вітчизняними методичними рекомендаціями (рис. 2). Обґрунтовано актуальність створення інтеграційних науково-практичних засад з управління якістю КВ на МПВ (рис. 3), для чого необхідно сформулювати єдине розуміння термінології, цілей та очікува-

них результатів управління ризиками на МПВ, розробити відповідні ризик-орієнтовані підходи та створити методики для їх ефективного впровадження у роботу МПВ, які сприятимуть формуванню єдиного підґрунтя для діяльності всіх зацікавлених сторін, що залучені до проведення КВ, та їх узгодженої взаємодії.

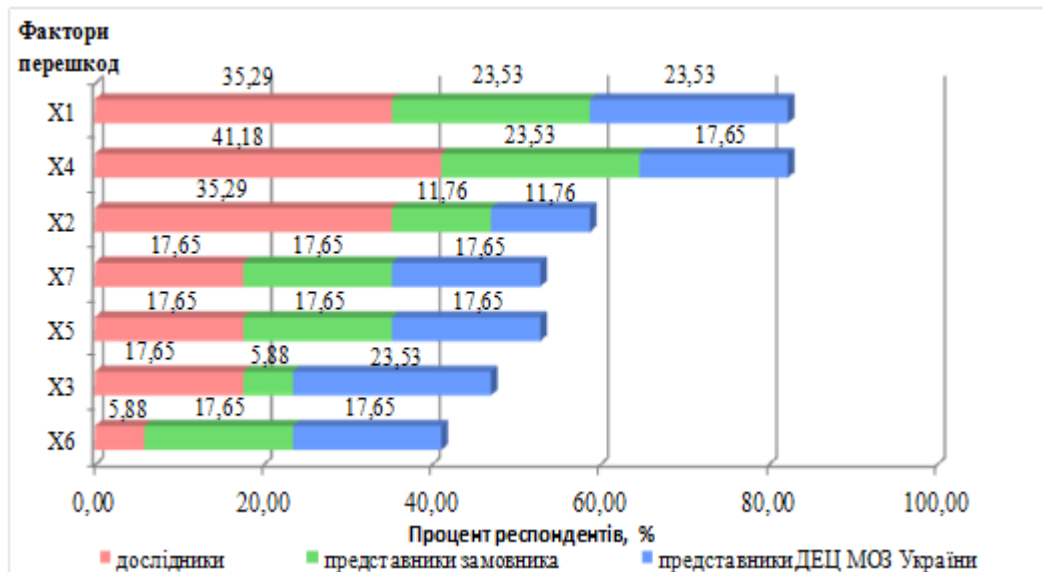


Рис. 2. Результати анкетування експертів стосовно перешкод та труднощів в реалізації управління ризиками в КД:

X1 – відсутність відповідної підготовки персоналу щодо управління ризиками для якості у КД; X2 – недостатнє забезпечення вітчизняними методичними рекомендаціями; X3 – відсутність єдиного розуміння місцем проведення випробування та замовником КД концепції управління ризиками; X4 – відсутність чітких практичних підходів з управління ризиками на місці проведення випробування; X5 – нерозуміння переваг впровадження управління ризиками для якості у КД; X6 – відсутність ефективності від реалізації управління ризиками для якості у КД; X7 – складність/ неможливість практичної реалізації вимог концепції управління ризиками у КД.

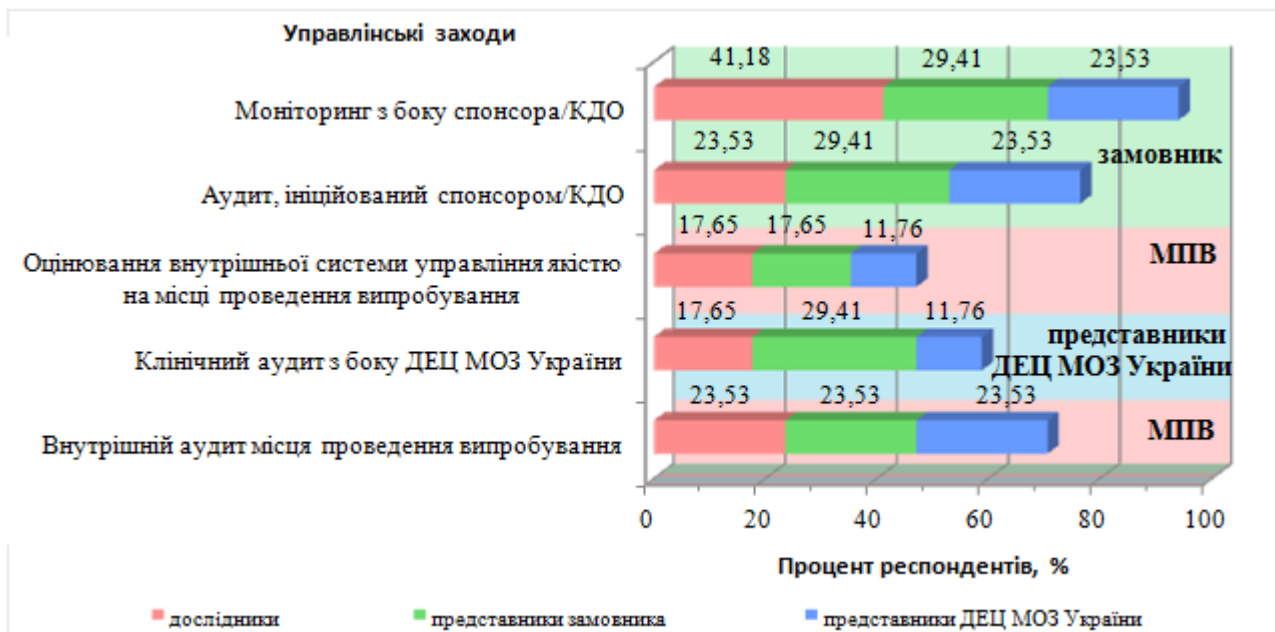


Рис. 3. Результати експертної оцінки вагомості заходів, у складі яких має проводитись управління ризиками на МПВ

Враховуючи отримані результати опитування, а також базуючись на принципах ДСТУ ISO 9001:2015, нами була теоретично обґрунтована концепція управління ризиками КД у МПВ ЛЗ, в рамках якої розроблено загальну модель управління ризиками КД ЛЗ (рис. 4), а також визначено та введено в науковий обіг базове поняття «цільові ризики КД ЛЗ» і визначено їх взаємозв'язок з аспектами випробування.

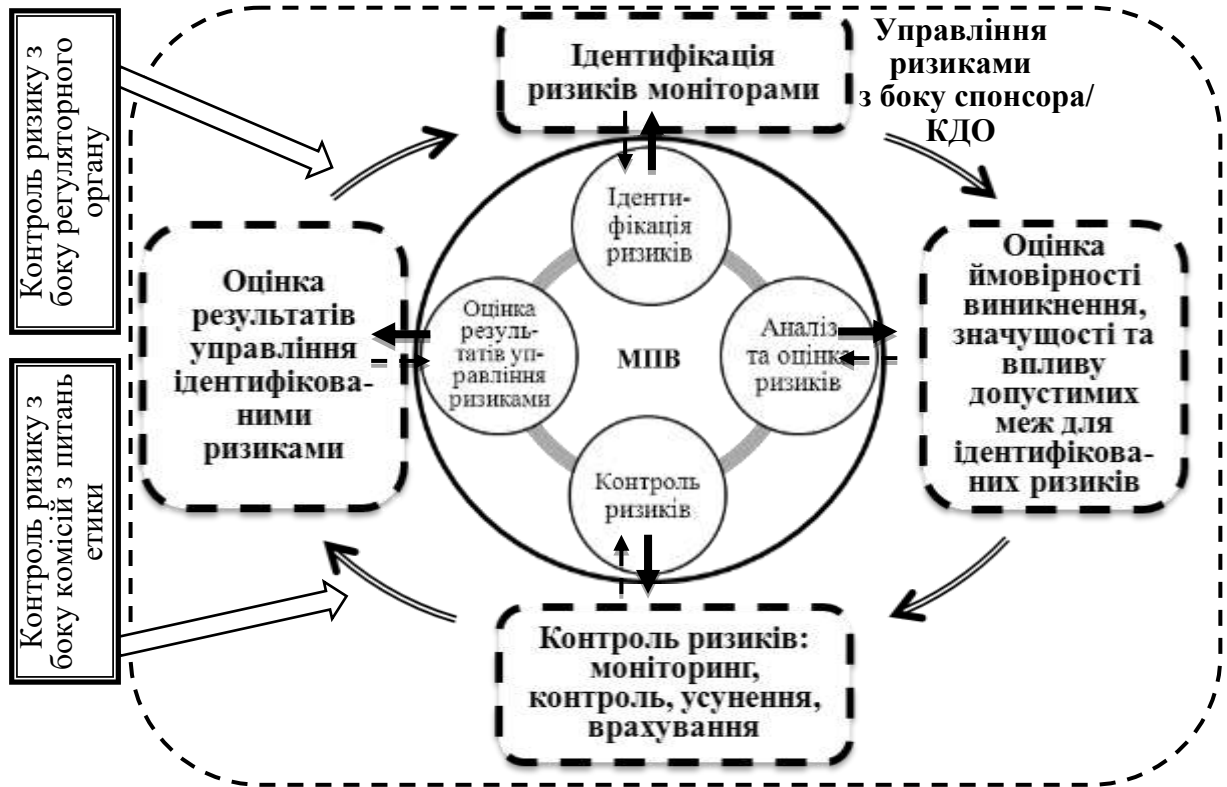


Рис. 4. Загальна модель управління ризиками КД ЛЗ та визначення ролі МПВ у її структурі

Цільові ризики КД – це загальні ризики для будь-якого КД незалежно від його фази, дизайну, досліджуваних суб'єктів, а також без урахування взаємодії учасників дослідження (спонсора/ КДО, дослідника, представників регуляторних органів тощо). Вони охоплюють ризик щодо благополуччя досліджуваних і ризик щодо якості даних та результатів КД ЛЗ (наприклад, ризик виникнення серйозного ПР під час участі у КД, ризик втрати даних тощо). В рамках даної концепції запропоновано рівневу структуру ідентифікації ризиків у КД ЛЗ, що передбачає їх оцінку за двома рівнями – системним та проектним, загальний алгоритм управління ризиками КД у МПВ ЛЗ, та розроблену категоріальну шкалу оцінки типів ризиків та вибору класу попереджувальних дій/ реагування у залежності від цього.

Розроблено загальну модель СУЯ у МПВ з урахуванням особливостей проведення КД ЛЗ у відповідності до вимог стандарту ДСТУ ISO 9001:2015, відповідно до якої визначені зацікавлені сторони щодо забезпечення належної якості КД ЛЗ на МПВ: спонсор/КДО, регуляторні органи, медичні установи,

лікарі та науковці, комісія з питань етики, а також пацієнти та споживачі. На базі методики функціонального моделювання IDEF0 побудовано процесну модель системи управління якістю КВ ЛЗ на МПВ, у структурі якої запропоновано діаграми процесів «Надавати послуги щодо наукового дослідження та експериментального розроблення у сфері медичних наук», «Реалізовувати відповідальність вищого керівництва з управління якістю», «Управляти ресурсами», «Реалізовувати процеси життєвого циклу», «Здійснювати вимірювання, аналіз та поліпшення СУЯ».

Науково-методичні підходи щодо управління ризиками та моніторингу у клінічних дослідженнях лікарських засобів на місці проведення випробувань

Практична реалізація запропонованої нами концепції управління ризиками КД ЛЗ у діяльності МПВ є достатньо складним завданням, яке потребує створення відповідних науково-методичних засад. Рівень зусиль, формалізації та документування процесу управління ризиками на МПВ має відповідати їх рівню. Існування суворих обмежень часу та ресурсів для організації та проведення КД ЛЗ підвищує значимість реалізації цього принципу при впровадженні ризик-орієнтованого управління дослідженням як з боку замовника, так і персоналу МПВ. Тому, на першому етапі створення методології управління ризиками КД ЛЗ на МПВ на базі вимог стандарту ISO 31000:2009 та положень оглядового документу з ризик-орієнтованого управління якістю КД ЛЗ, затвердженого ЕМА, було розроблено загальну модель оцінки та контролю усіх можливих типів ризиків КД ЛЗ (рис. 5), в основу якої покладено принцип диференціації.

Перший блок моделі складається з етапу ідентифікації та опису ризиків КВ ЛЗ, що передбачає визначення їх зовнішнього та внутрішнього контексту. Для цього нами було сформовано структурну схему контексту ризиків КД ЛЗ, у якій виділено чотири контекстні ризики КД ЛЗ, а також зовнішні та внутрішні чинники ризиків КД ЛЗ.

До контекстних ризиків КД ЛЗ включено: ризик, пов'язаний з підготовкою до КВ та організацією роботи на МПВ; ризик дослідника, пов'язаний з відповідальністю за виконання КВ; ризик досліджуваних, пов'язаний з участю в КВ; ризик неправильної оцінки ефективності/безпеки досліджуваного препарату. До переліку впливових зовнішніх чинників ризиків КД ЛЗ нами були віднесені законодавче та регуляторне оточення, а також взаємодія з зовнішніми зацікавленими сторонами (замовник – спонсор/КДО, аудиторські організації, регуляторні органи), які формують вихідні умови науково-дослідницького проекту, відповідні вимоги та критерії з якості при проведенні моніторингів, аудитів та клінічних аудитів. Внутрішні чинники ризиків КД ЛЗ обумовлені впливом взаємодії внутрішніх зацікавлених сторін (відповідальний дослідник, персонал МПВ, пацієнти та здорові добровольці), структурою процесів МПВ та процедурами забезпечення та контролю якості КВ.

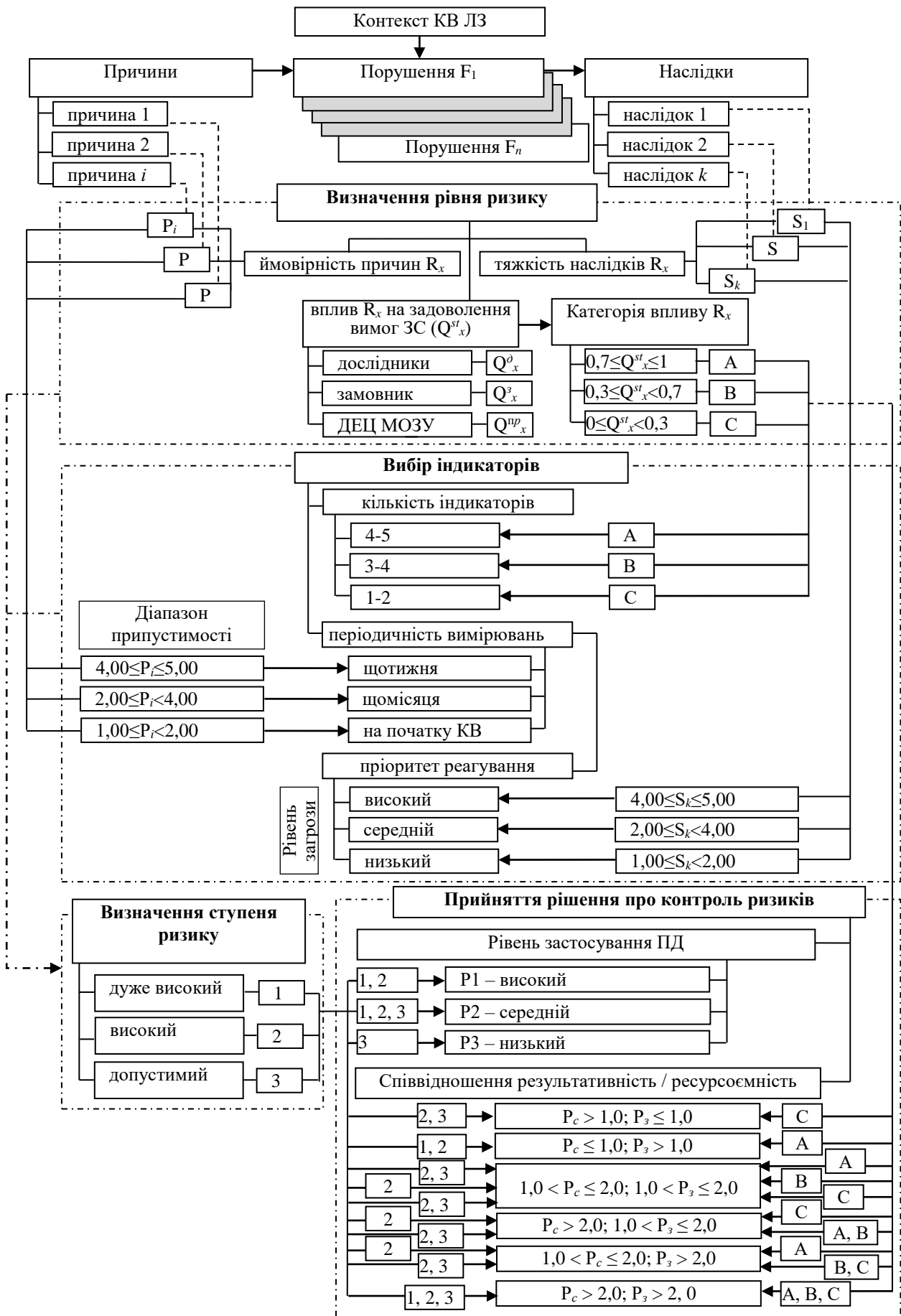


Рис. 5. Модель оцінки та контролю ризиків для якості КД ЛЗ на МПВ

Для отримання вичерпного переліку ризиків, що становлять загрозу для досягнення цілей КВ, нами розроблено алгоритм методики ідентифікації ризиків у КД ЛЗ, що дозволяє стандартизувати роботу зі знаходження, розпізнавання та опису широкого спектру ризиків і наслідків порушень, навіть коли їх джерело не є очевидним, включаючи можливий каскадний ефект виникнення наслідків впливу визначених ризиків (рис. 6).

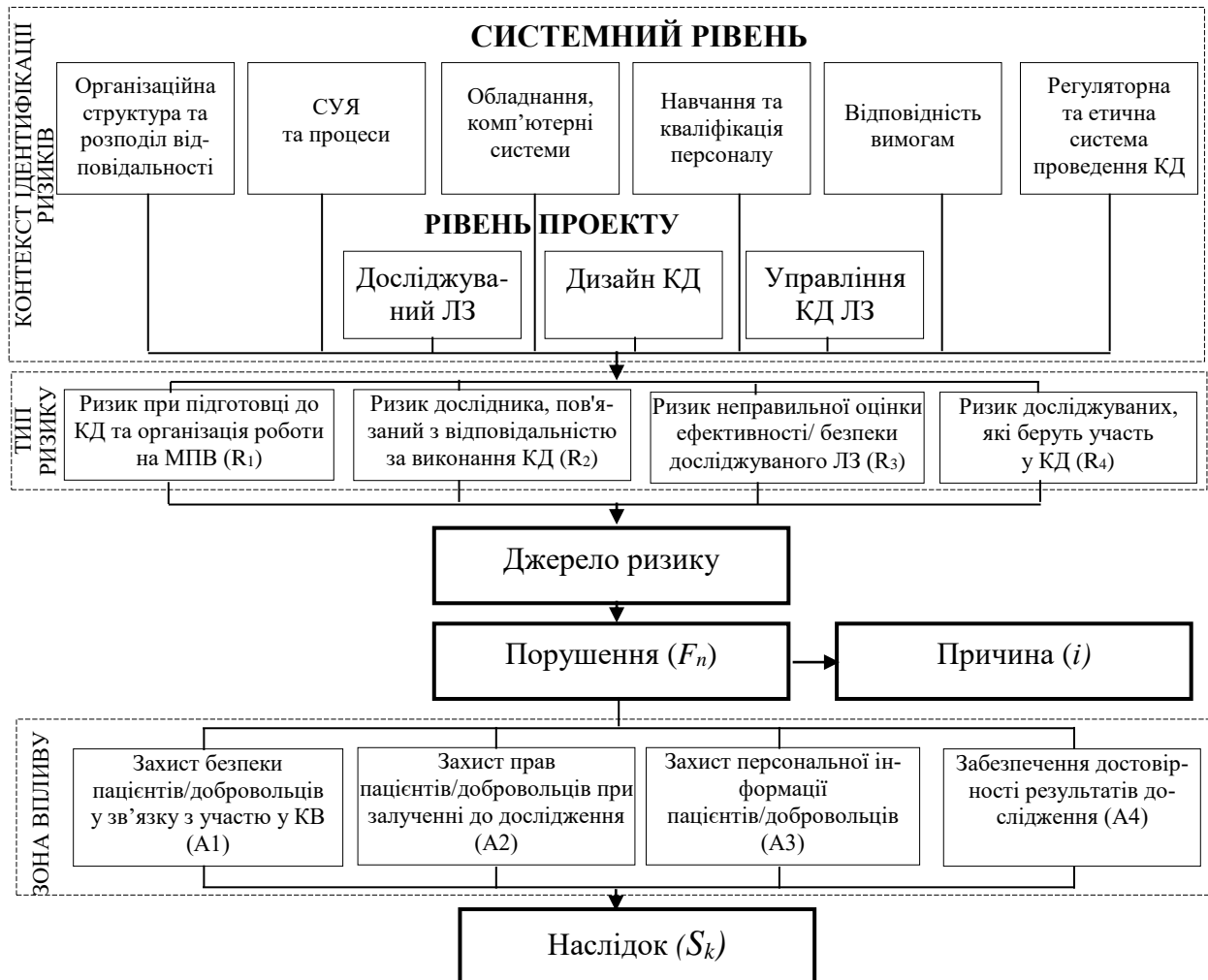


Рис. 6. Алгоритм методики ідентифікації ризиків у КД ЛЗ

Другий блок моделі оцінки та контролю ризиків для якості КД ЛЗ у МПВ включає в себе процеси визначення рівня виявлених ризиків, оцінки ступеня їх впливу на якість КД ЛЗ та рівень задоволеності зацікавлених сторін.

Від результатів цих процесів залежить виконання третього етапу моделі – здійснення контролю та прийняття рішень щодо мінімізації чи прийняття встановлених ризиків.

Аналіз ризику починається з визначення його рівня, що згідно із запропонованою моделлю полягає в кількісній оцінці ідентифікованих ризиків, а саме в оцінюванні ймовірності причин виникнення порушення F_n (P_i) та ступеня тяжкості його наслідків (S_k), для чого пропонуємо використовувати розроблену нами категоріальну шкалу. Процес управління ризиками КД ЛЗ у МПВ спрямований на досягнення цілей з якості та задоволення вимог зацікавлених сторін при

раціональному використанні ресурсів, тому вважаємо логічним ввести у традиційну методику FMEA кількісний параметр, що характеризує цей вплив. Для оцінки цього параметру за участю експертів для кожного з порушень було визначено можливі причини їх виникнення та потенційні наслідки для якості КВ, а також було розраховано коефіцієнти впливу ризику на зацікавлені сторони у відповідності до їх вагомості при виборі МПВ як виконавця КД ЛЗ (табл. 1).

Враховуючи, що ризик R_x може впливати на задоволення вимог зацікавлених сторін за одним або декількома показниками відповідності МПВ вимогам зацікавлених сторін (P_p), тому після визначення, на які саме показники впливає досліджуваний ризик R_x , пропонуємо розраховувати загальний коефіцієнт його впливу на зацікавлені сторони ($Q_x^{заг}$) за формулою:

$$Q_x^{заг} = \sum_{i=1}^j Q_x^{sep}(P_p)_i, \quad (1)$$

де: j – загальна кількість показників, через які ризик R_x потенційно чинить вплив на задоволення вимог зацікавлених сторін; P_p – p -тий показник, через який ризик R_x чинить вплив на задоволення вимог зацікавлених сторін.

Таблиця 1

**Коефіцієнт впливу ризику на зацікавлені сторони,
оцінені за результатами експертного опитування**

Показник	Позначення	$Q_x^0(P_p)$	$Q_x^3(P_p)$	$Q_x^{np}(P_p)$	$Q_x^{sep}(P_p)$
бездоганна відповідність положенням GCP	П1	0,15	0,14	0,14	0,14
виконання вимог протоколу	П2	0,13	0,14	0,14	0,14
відповідність регуляторно-нормативним актам	П3	0,13	0,14	0,14	0,14
відповідність усім етичним вимогам	П4	0,15	0,14	0,14	0,14
відповідність строковим домовленостям	П5	0,11	0,11	0,11	0,11
можливість виконання вимог щодо набору суб'єктів дослідження	П6	0,13	0,11	0,12	0,12
відповідність вимогам договору з замовником	П7	0,11	0,12	0,11	0,11
дотримання встановленого бюджету	П8	0,09	0,10	0,10	0,10

Примітка: ПЗ – представники замовника; Д – дослідники; ПР – представники регуляторного органу. $Q_x^0(P_p)$ – коефіцієнт впливу ризику на дослідника за p -тим показником; $Q_x^3(P_p)$ – коефіцієнт впливу ризику на замовника за p -тим показником; $Q_x^{np}(P_p)$ – коефіцієнт впливу ризику на представника регуляторного органу за p -тим показником; P_p – p -тий показник, через який ризик R_x чинить вплив на задоволення вимог зацікавлених сторін

Для подальшої диференціації процесу управління ризиками на підставі коефіцієнта загального впливу ризику пропонуємо визначити такі три категорії його впливу: А – критичний ($0,7 \leq Q_x^{заг} \leq 1,0$), В – суттєвий ($0,3 \leq Q_x^{заг} < 0,7$), С – помірний ($0 \leq Q_x^{заг} < 0,3$). Зазначені категорії впливу ризику пропонуємо враховувати на наступному етапі процесу управління ризиками – при розробці та виборі кількості індикаторів ризику, необхідних для його оцінювання. Для вибору оптимальної стратегії з контролю ризиків КД ЛЗ у роботі МПВ нами розроблено рівневу матрицю контролю ризиків, яка включає комплексну оцінку трьох

параметрів впливу ризиків: ймовірність причин виникнення порушення F_n (P_i), ступінь тяжкості його наслідків (S_k) та коефіцієнт загального впливу ризику (Q_{st}) та дозволяє категоризувати ризики за їх ступенем: дуже високий (сектор 1), високий (сектори 2.1, 2.2 та 2.3) та допустимий (сектор 3). Для подальшого вибору стратегії з контролю ризиків відповідно до розробленої рівневої матриці нами було запропоновано категоріальну шкалу оцінки рівня застосування попереджувальних дій для запобігання втраті якості КВ ЛЗ на МПВ, а також категоріальну шкалу оцінки відповідності результативності до ресурсоємності попереджувальних дій і матрицю їх раціонального вибору на МПВ.

На базі запропонованого нами методичного алгоритму ідентифікації ризиків у КД ЛЗ було розроблено практичні підходи до ідентифікації та аналізу ризиків для якості випробувань на МПВ: проведено розпізнавання основних типів порушень/ помилок, що призводять до появи чотирьох контекстних ризиків КД ЛЗ, і виділено 15 видів порушень (F_1 - F_{15}); проаналізовано їх вплив на задоволення вимог зацікавлених сторін за показниками П1-П8 і визначено перелік показників, на які чиниться вплив внаслідок виникнення кожного з порушень, та розраховані коефіцієнти їх впливу на зацікавлені сторони Q_x^{zag} ; на підставі отриманих значень були встановлені категорії впливу ризику за кожним з порушень (табл. 2).

Таблиця 2

Аналіз впливу порушень/помилки на зацікавлені сторони

Порушення/ помилки	Показники впливу на зацікавлені сторони		Категорія впливу
Неправильна оцінка пацієнтом свого стану (F_1)	П2; П4	0,28	С
Помилки під час накопичення клінічних даних на МПД ЛЗ (F_2)	П1; П2; П5	0,39	В
Неналежна реєстрація даних в ІРФ (F_3)	П1; П2; П5	0,39	В
Порушення при роботі з базою даних КВ / системою еІРФ (F_4)	П1; П2; П5	0,39	В
Неналежна робота з запитом про дані на МПВ (F_5)	П1; П2; П3; П5	0,53	В
Втрата даних внаслідок вибування пацієнтів добровольців з КВ (F_6)	П2; П6	0,26	С
Невчасне виявлення ПР/ПЯ і затримка звітності (F_7)	П1; П2; П3; П4; П5; П7	0,78	А
Порушення процедури рандомізації та застосування сліпого методу (F_8)	П1; П2; П3; П4;	0,56	В
Порушення процедури отримання інформованої згоди (F_9)	П1; П2; П3; П4; П5; П6	0,79	А
Проблеми з включенням суб'єктів до КВ (F_{10})	П2; П6	0,26	С
Порушення при роботі з біологічними зразками (F_{11})	П1; П2; П5	0,39	В
Неналежна робота обладнання на МПВ (F_{12})	П2; П6	0,26	С
Неналежне забезпечення МПВ ВМП та медичним інструментарієм (F_{13})	П2; П6	0,26	С
Помилки лабораторних досліджень (F_{14})	П2; П6	0,26	С
Комунікативні порушення (F_{15})	П2; П7	0,25	С

Сформовано перелік причин, що обумовлюють виділені порушення/ помилки і обґрунтовано перелік наслідків, до появи яких вони призводять, також за результатами експертного опитування визначено ймовірність їх виникнення та тяжкість наслідків. За отриманими оцінками побудовано рівневу матрицю ризиків для якості КД ЛЗ на МПВ (рис. 7), відповідно до якої встановлено, що дуже високий ступінь ризику та критичний вплив мають такі порушення як F₇ – невчасне виявлення ПР/ПЯ і затримка звітності та F₉ – порушення процедури отримання інформованої згоди (усі причини (71-74, 91-94), що їх спричиняють, потрапили до сектору 1 і категорії А). Неналежна реєстрація даних в ІРФ (F₃) і неналежна робота з запитами про дані на МПВ (F₅) мають високий ступінь ризику та суттєвий вплив (усі причини (31-33, 51), що обумовлюють їх появу, потрапили до сектору 1 і категорії В). Переважна більшість інших ризиків знаходиться в секторах 2.1, 2.2 та 2.3, які є зонами високого ступеня ризику.

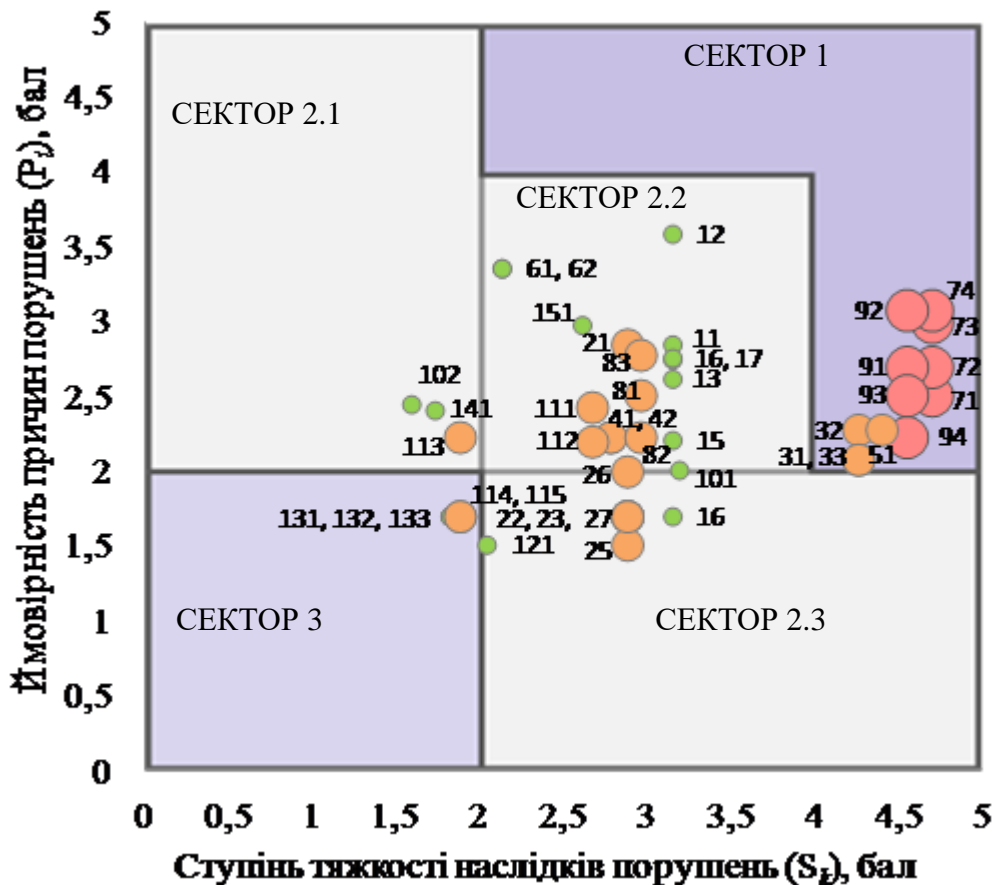


Рис. 7. Рівнева матриця ризиків для якості КД ЛЗ, виявлених на МПВ: категорія впливу:

● – ризики критичного впливу (А); ● – ризики суттєвого впливу (В); ● – ризики помірної впливу (С); ступінь ризику (■ – дуже високий, ■ – високий, ■ – допустимий).

Побудова матриці ризиків для якості КВ є основою для розробки стратегії контролю ризиків, визначення рівня її застосування та обґрунтованого вибору попереджувальних дій. Запропоновані нами практичні підходи до ідентифікації та аналізу ризиків для якості КД ЛЗ на МПВ дозволяють здійснити первинну

оцінку ризиків при впровадженні СУЯ, а також визначити загальний профіль ризику на початку його виникнення у сфері КД, при проведенні внутрішніх аудитів, після вживання коригувальних та попереджувальних дій.

Для методичного забезпечення ризик-орієнтованого моніторингу на МПВ обґрунтовано систему індикаторів ризиків, яка включає 33 індикатори, необхідні для контролю кожного з переліку можливих порушень на МПВ (F₁-F₁₅) відповідно до запропонованої нами моделі оцінки та контролю ризиків, розроблено методику для встановлення контрольних значень і проведено їх розрахунків у модельному експерименті для 8 досліджень БЕ вітчизняних ЛЗ, що проходили у КДЦ НФаУ. Розраховано контрольні межі для таких індикаторів, як «коефіцієнт помилок у ІРФ», «повнота заповнення ІРФ» і «коефіцієнт запитів про дані» та доведено доцільність застосування цієї методики як адаптивного інструменту моніторингу ризиків на МПВ.

Запропоновано методичні підходи до управління ризиками у роботі МПВ для підвищення якості досліджень БЕ ЛЗ, в ході реалізації яких проведено аналіз ризиків для якості таких досліджень, визначено стратегію з їх контролю та виявлено низку проблем, пов'язаних з організацією та контролем таких досліджень, що потребують наукового та практичного вирішення.

Концепцію управління ризиками КД ЛЗ на МПВ, запропоновану автором, та розроблений алгоритм покрокової реалізації стратегії управління ризиками було впроваджено та опрацьовано в процесі підготовки та проходження аудиту КДЦ НФаУ аудиторською компанією UAB Biomaras (Литва).

Методичні аспекти управління клінічними дослідженнями лікарських засобів на місці проведення випробувань

Аналіз проблем управління КД ЛЗ на МПВ показав, що існує нагальна потреба у розробці методичних інструментів, які забезпечать належність та якість виконання процесів: «оцінки та реєстрації ПР/ПЯ», «врахування супутньої терапії» та «менеджменту даних» на МПВ. Неналежна увага до цих процесів може призвести до появи помірних і суттєвих ризиків щодо якості КД на МПВ.

Враховуючи результати вивчення первинної документації та 1014 ІРФ 12 КД ЛЗ з різним дизайном, що проводилися на базі КДЦ НФаУ, обґрунтовано необхідність розробки алгоритму оцінки ПР/ПЯ під час проведення випробування та запропоновано визначити терміни «відхилення від норми» (ВВН) та «клінічно-значуще відхилення від норми» (КЗВВН). У процесі проведення КД ЛЗ ВВН може виникати на будь-якому етапі дослідження, більш того деякі з ВВН можуть реєструватися одноразово, а також виявлятися дослідником /монітором лише в процесі верифікації даних. Враховуючи це, нами було запропоновано узагальнений алгоритм визначення та оцінки ВВН при проведенні КД ЛЗ, який включає в себе структурну схему розподілу процедур оцінки ВВН в залежності від дня дослідження, а також алгоритми виконання процесів їх визначення та оцінки в ключові дні проведення КД ЛЗ. Даний алгоритм передбачає ситуацію, коли дослідник/ монітор в процесі верифікації даних вперше зу-

стрічається з певним ВВН, тому він має чітко визначити хронологію його виникнення, з'ясувати характер і вимоги дослідження: КД проводиться на хворих чи на здорових добровольцях. В залежності від цього дослідник / монітор обирає напрямок своїх дій згідно до структурної схеми розподілу процедур визначення та оцінки ВВН, а далі виконує відповідні процедури згідно до алгоритмів визначення та оцінки ВВН на етапі скринінгу, в «День 0» КД ЛЗ, в дні прийому препарату та дні спостереження після його прийому, а також на заключному візиті. Це дозволяє стандартизувати дії дослідника/монітора у залежності від моменту виникнення ВВН, у відповідності до цього чітко розподілити процедури їх оцінки, а також збільшити взаєморозуміння та налагодити взаємодію між різними суб'єктами КВ (дослідниками, спонсорами/ моніторами, регуляторними органами тощо). Даний алгоритм був апробований автором у ході КД І фази ЛЗ «Диклор» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»).

Не менш складним і важливим під час проведення КД ЛЗ на МПВ є процес врахування супутньої терапії, який потребує сучасного науково-методичного забезпечення. Розроблено алгоритм оцінки КЗВВН дослідником/ монітором, який дозволяє провести їх всебічний аналіз, мінімізувати виникнення помилок при внесенні даних, стандартизувати процес фіксації та оцінки використання супутньої терапії згідно з міжнародними вимогами (рис. 8). Запропоновано три лінійні моделі аналізу спостережень при КД ЛЗ, які враховують типи супутньої терапії та встановлюють взаємозв'язок між характером її впливу та впливом досліджуваного ЛЗ. Для обмеженого використання супутньої терапії запропоновано використовувати лінійну модель аналізу спостережень при КД ЛЗ з роздільним впливом досліджуваного ЛЗ і препарату супутньої терапії. Для оцінки результатів КД ЛЗ, коли супутня терапія обумовлюється на етапі планування дослідження, документується у протоколі та оцінюється при аналізі результатів, запропоновано використовувати інтегровану та комбіновану моделі. За допомогою комбінованої моделі оцінки впливу супутньої терапії проведено аналіз результатів КВ з вивчення безпеки, попередньої оцінки клінічної активності та імуногенності багатократних доз препарату MOR-103 при внутрішньовенному введенні пацієнтам з ревматоїдним артритом в активній формі.

Далі було проведено аналіз забезпечення належної реєстрації даних, реєстрації ПР/ПЯ та супутньої терапії на МПВ при управлінні І фазою КВ та дослідженнями БЕ. За результатами дослідження встановлено необхідність зменшення впливу показників ризику «Помилки під час проведення КВ і накопичення клінічних даних на МПВ ЛЗ (П2)» та «Неналежна реєстрація та оперування клінічними даними (П3)» у ході проведення таких КВ, а також визначено, що динаміка цих показників обумовлюється діями персоналу МПВ при проведенні збору інформації, реєстрування її у первинній документації, перенесення даних у ІРФ, а також контролем якості виконання цих процесів. Визначено важливу роль чіткої організації роботи всіх сторін, які залучаються до таких процесів. Запропоновано модель функціональної взаємодії та визначено розподіл обов'язків між сторонами, залученими до управління КВ І фази та дослідженнями БЕ ЛЗ при оцінці первинної документації та ІРФ.

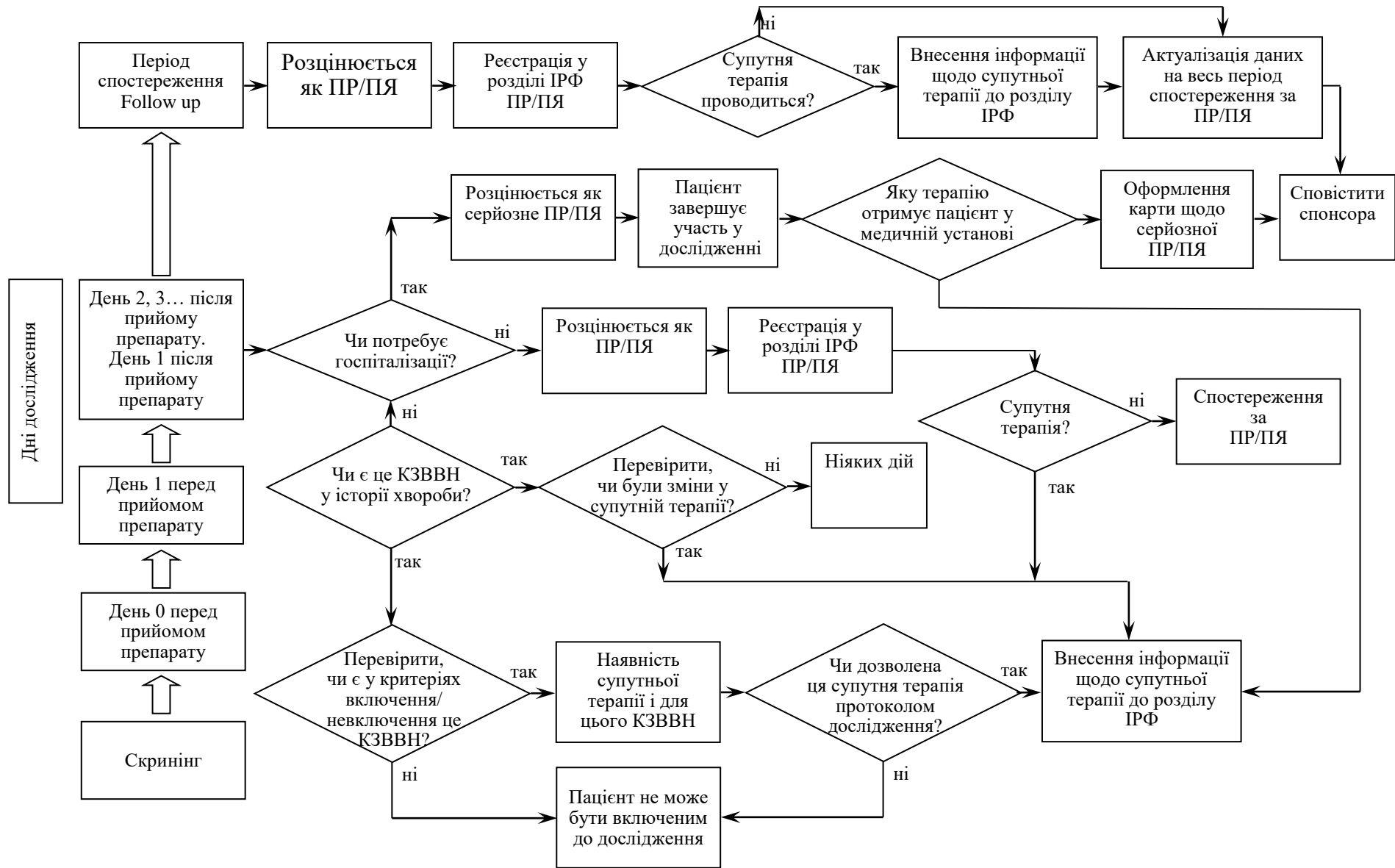


Рис. 8. Структурна схема дій дослідника МПВ під час реєстрації та оцінки КЗВВН в залежності від дня КД ЛЗ

Встановлено, що спосіб перенесення даних з первинної документації до ІРФ відповідальним за введення даних дослідником, який не залучений безпосередньо до їх збирання, спрощує перехід МПВ на ведення електронних ІРФ (еІРФ) та електронної бази даних КВ, що є беззаперечною вимогою сучасного світового ринку КВ ЛЗ. Запропоновано модель розподілу функцій персоналу МПВ, залученого до управління КВ, у процесі роботи з первинною документацією та ІРФ і системою взаємодії зацікавлених сторін-учасників І фази КВ та досліджень БЕ. Впровадження запропонованих підходів до системи роботи МПВ дозволить забезпечити реалізацію принципів менеджменту якості при управлінні КВ І фази та дослідженнями БЕ ЛЗ.

Методологія забезпечення якості менеджменту даних на місці проведення випробувань лікарських засобів

Важливою складовою менеджменту даних у роботі МПВ є процес заповнення первинної медичної документації та перенесення інформації з неї у паперові/ електронні ІРФ. Враховуючи це, нами було проведено ретроспективний аналіз роботи з даними під час проведення різних за дизайном, фазами та вимогами проведення КД ЛЗ декількох фармакологічних груп, в ході якого встановлено, що у роботі з первинною медичною документацією та введенням даних у ІРФ у персоналу МПВ виникають труднощі, пов'язані з регламентацією цих процедур, стандартизацією роботи дослідників та оцінкою належності форм, що використовуються. Для запобігання виявлених проблем нами було розроблено алгоритм оцінки первинної документації та заповнення ІРФ у процесі менеджменту даних на МПВ, який може використовуватись персоналом МПВ, відповідальним за менеджмент даних, як при роботі з паперовими ІРФ, так і при переході на еІРФ. Ця методична розробка була успішно використана автором у процесі менеджменту даних дослідження БЕ препаратів «Розувастатин ІС» виробництва ТДВ «Інтерхім»; «Ондансетрон» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»; «Ревмоксикам» виробництва ПАТ «Фармак».

МПВ є основною установою, де виконуються клінічна частина досліджень БЕ ЛЗ: залучаються здорові добровольці, клінічно оцінюються ефекти впливу генеричних і оригінальних препаратів, збираються біологічні зразки досліджуваних добровольців, які направляються в біоаналітичну лабораторію для проведення оцінки фармакокінетичних параметрів ефектів досліджуваних ЛЗ щодо кінцевого висновку про їх БЕ. Дані, отримані персоналом МПВ у ході клінічної частини дослідження БЕ, направляються до спонсора (виробника)/ КДО та створюють основу для формування реєстраційного досьє генеричного ЛЗ. Враховуючи все це, нами було розроблено схему розподілу обов'язків персоналу МПВ і спонсора/КДО стосовно менеджменту даних у дослідженнях БЕ, що дозволило встановити взаємозв'язок між ключовими учасниками цього процесу та обґрунтувати актуальність створення на МПВ електронної бази даних та еІРФ для КД ЛЗ І фази та досліджень БЕ. Запропоновано алгоритм розробки та впровадження еІРФ на МПВ, який передбачає обмежений доступ до електронної бази даних КД ЛЗ, розділ функцій введення та перевірки даних, переві-

ку даних представником замовника (монітором) у режимі реального часу, розробку специфікації взаємодії учасників процесу менеджменту даних, проведення процедур верифікації та валідації eIPФ.

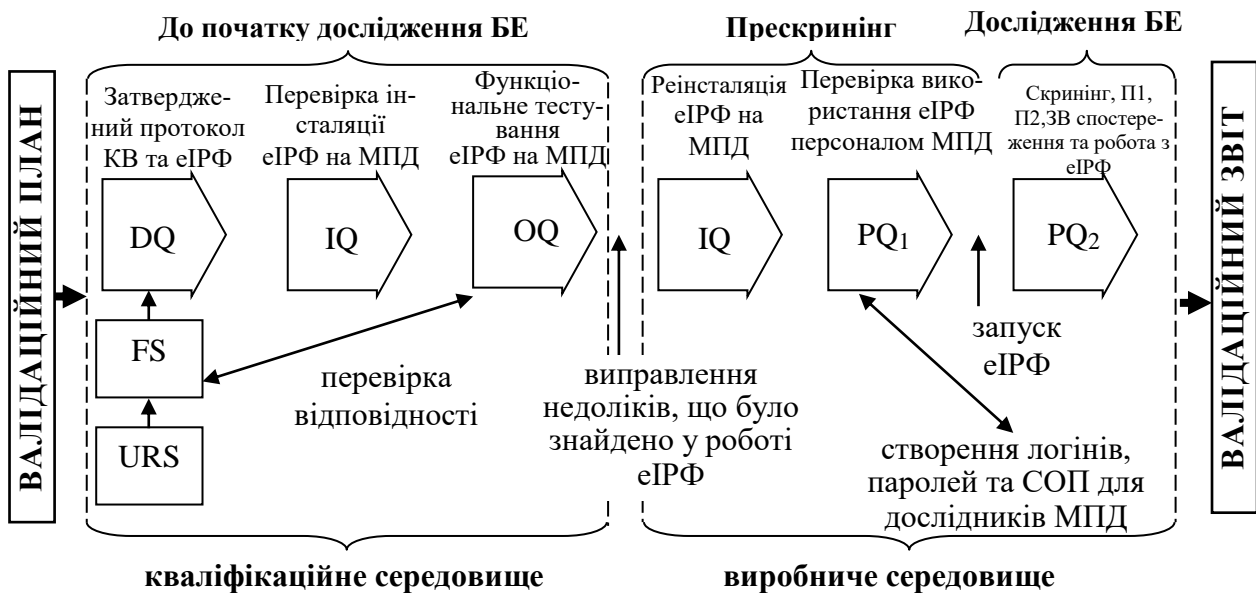


Рис. 9. Структурна схема етапів валідації eIPФ відповідно до вимог GAMP 5

DQ – кваліфікація проекту eIPФ, OQ – кваліфікація функціонування, IQ – кваліфікація у процесі установки, PQ – кваліфікація у процесі КД, FS – функціональні специфікації, URS – специфікація вимог до eIPФ.

Враховуючи проведений аналіз документів ICH GCP E6(R2), GMP, FDA 21 CFR Part 11 і GAMP, нами було розроблено структурну схему регламентації процесу валідації eIPФ у КВ ЛЗ, зокрема у дослідженнях БЕ, а також розроблено схему валідації комп'ютерної системи eIPФ з одночасним урахуванням життєвого циклу системи та стадій дослідження БЕ на базі V-подібної моделі. Ця модель була апробована нами у ході дослідження БЕ препарату «Розувастатин ІС» виробництва ТДВ «Інтерхім». На базі цієї моделі для дослідження БЕ було розроблено детальну схему етапів валідації eIPФ (рис. 9).

На базі дослідження ризиків та оцінки причин їх появи, проведеного у відповідності до запропонованої нами концепції управління ризиками на МПВ, було складено перелік помилок у IPФ, що спричиняють неналежну реєстрацію даних, і визначені додаткові вимоги до функціональної специфікації (FS) eIPФ, яка розробляється для досліджень БЕ. Кваліфікаційна експлуатація розробленої нами eIPФ (PQ₁ і PQ₂) була проведена на прикладі вищезгаданого дослідження БЕ препарату «Розувастатин ІС» шляхом оцінки роботи комп'ютерної системи даних при паралельному введенні даних цього дослідження у паперові та eIPФ (табл. 3).

Оцінка роботи комп'ютерної системи даних при паралельному введенні даних дослідження біоеквівалентності препарату «Розувастатин ІС» у паперові та електронні ІРФ

Види роботи з даними, що вносилися співдослідником	Тип	
	Паперова	Електронна
Час заповнення даних одного візиту ІРФ на одного добровольця	15 хвилин	5 хвилин
Виявлення невідповідностей даних первинній документації під час перевірки спеціалістом з якості	19 помилок	8 помилок
Кількість збоїв електронної системи під час роботи	Не визначалося	Жодного збою
Час верифікації даних одного візиту ІРФ на одного добровольця	15 хвилин	15 хвилин
Повторна перевірка розрахункових параметрів (ІМТ)	5 хвилин	0 хвилин (автоматично)
Повторна перевірка діапазону показників норми для результатів клінічного та біохімічного аналізів крові, ЕКГ	5 хвилин на кожний показник	0 хвилин (перевіряється автоматично при вводі)

У відповідності до запропонованої нами моделі життєвого циклу еІРФ у рамках розробки специфікації вимоги користувача (URS) обґрунтовано та розроблено модель організації єдиної електронної бази даних добровольців дослідження БЕ та еІРФ на МПВ як інструменту управління дослідженням шляхом стандартизації процедур внесення первинних медичних даних. Крім того, нами було розроблено структуру еІРФ, яка створюється за принципом наявності тематичних розділів, що містять підрозділи різного доступу для внесення та модифікації реєстраційних даних через окремий сайт Internet мережі зі збереженням копії даних на резервному сервері. З метою підвищення моніторингу якості даних при їх контролі та уникнення системних помилок, пов'язаних із можливою фальсифікацією даних, була розроблена система фільтрів, яка запобігає появі технічних помилок і спрощує моніторинг даних у режимі реального часу. Запропоновано схему розподілу доступу до еІРФ та функціональний розподіл обов'язків учасників процесу введення даних у дослідженнях БЕ.

Обґрунтовано, що використання еІРФ значно підвищує рівень роботи під час реєстрації даних та дозволяє зекономити час дослідника, відповідального за процес введення даних на МПВ, і зменшити кількість персоналу, залученого до цього.

Визначено маркетинговий, ресурсний та економічний ефекти від впровадження еІРФ у процес дослідження БЕ. Доведено, що запровадження електронної бази даних та еІРФ у дослідження БЕ ЛЗ дозволяє швидше здійснювати процес переносу даних із первинної документації до еІРФ з автоматичним контролем референтних значень показників лабораторно-інструментального дослідження. Розвиток електронного менеджменту даних і впровадження еІРФ на МПВ, а також подальше використання буде компенсувати витрати, які будуть

понесені на МПВ у зв'язку з розробкою і обслуговуванням цієї комп'ютерної системи, тому що за допомогою цієї системи клінічна база не тільки підвищує рівень контролю якості на МПВ, а й досягає міжнародного рівня роботи з даними, отриманими в ході КД ЛЗ, тому стає все більш привабливим для спонсорів/фармацевтичних виробників.

Науково-методичні підходи щодо управління процесом залучення досліджуваних та їх захисту на місці проведення випробувань

Враховуючи важливість належного науково-методичного забезпечення реалізації процесів залучення та захисту досліджуваних при виконанні КД ЛЗ на МПВ, обґрунтовано узагальнену модель зв'язку між ключовими аспектами їх захисту та факторами, що їх забезпечують, при управлінні випробуванням на МПВ. Дана модель включає в себе основні аспекти захисту досліджуваних, фактори захисту та основні процедури управління КД, від якості виконання яких залежить вплив вищезначених факторів на можливість реалізації цих аспектів (рис. 10). Виділено фактори забезпечення захисту досліджуваних, що включають такі основні процедури, як підписання інформованої згоди, процедури скринінгу (тестування на ВІЛ/СНІД, діагностика стану здоров'я) та забезпечення рівня належної якості життя у ході КД ЛЗ.

Виконання цих процедур при проведенні КД може мати двоякий вплив на досліджуваних (пацієнтів/ здорових добровольців). Чинником, що визначає напрямок цього впливу, є персонал МПВ. Від якості виконання процедур КД персоналом МПВ в цілому та якості проведення процедури підписання ІЗ та тестування на ВІЛ/СНІД під час скринінгу зокрема залежить, якого саме впливу зазнають добровольці – позитивного чи негативного.

Для визначення належності реалізації факторів забезпечення захисту досліджуваних на МПВ було здійснено опитування думки добровольців як безпосередніх учасників КД. До анкетування щодо належності виконання процедури підписання ІЗ було залучено 44 добровольця, які мали досвід участі більш ніж в одному КВ І фази або дослідженні БЕ, стосовно належної реалізації процедури «тестування на ВІЛ/СНІД» у роботі МПВ – 38 осіб, а оцінка якості життя досліджуваних під час їх перебування на МПВ була проведена серед 58 добровольців.

Аналіз думки добровольців щодо їх обізнаності в медичній термінології, що може зустрічатися в процесі підписання ІЗ, показав (табл. 4), що не всі добровольці правильно оцінюють ступінь своєї поінформованості відносно термінів, що зустрічаються при підписанні ІЗ на участь у КВ. Персонал МПВ має враховувати ці особливості та приділяти належну увагу роз'ясненню специфічних термінів при підписанні ІЗ. Для підвищення рівня захищеності суб'єктів випробувань за допомогою процесу підписання ІЗ необхідно забезпечити більш високий рівень розуміння добровольцями термінів, що наведені у формах ІЗ.

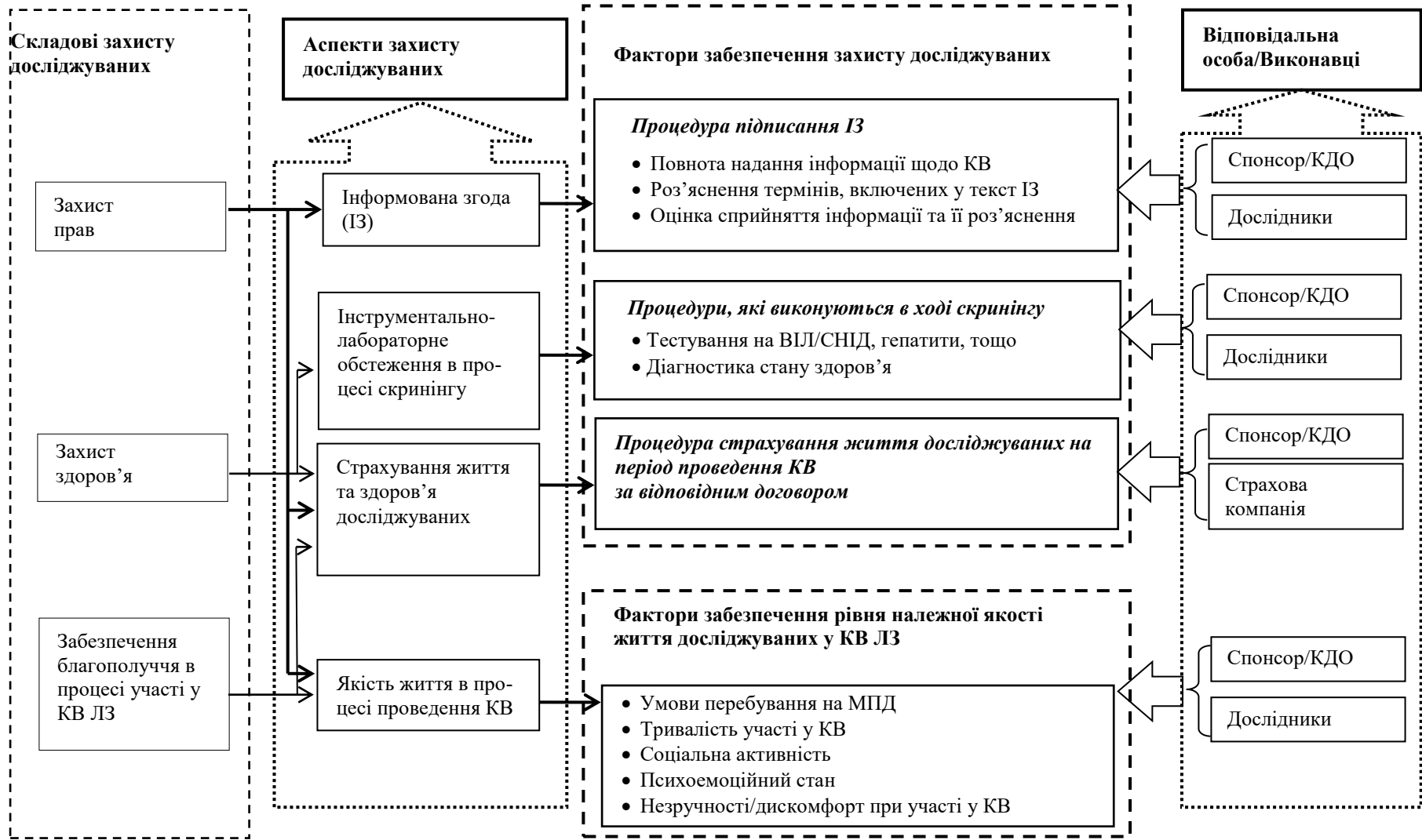


Рис. 10. Узагальнена модель зв'язку між ключовими аспектами захисту досліджуваних (пацієнтів/ здорових добровольців) та факторами, що їх забезпечують при управлінні КД ЛЗ

**Аналіз розуміння термінів, що зустрічаються при підписанні ІЗ,
за результатами самооцінки добровольців і тестування**

Кількість відомих термінів	Знайомі терміни, %	Кількість людей, які розуміють медичні терміни у формі ІЗ		Значущість зміни оцінок
		визначено шляхом самооцінки	визначено шляхом тестування	
25-28	90-100	17	6	p=0,0142*↓
22-24	80-89	11	11	p=1,00
14-21	50-79	12	22	p=0,0481*↑
0-13	До 50	4	5	p=1,00

Примітка: * – визначено статистично достовірну значущість змін оцінок за допомогою точного двостороннього критерію Фішера (p=0,05).

Було розроблено алгоритми проведення процедури підписання ІЗ при управлінні КВ ЛЗ, що дозволяють стандартизувати дії персоналу МПВ та забезпечити належне виконання цього процесу, та впроваджено їх при оновленні СОП № 17/4/2016 «Отримання інформованої письмової згоди добровольця/пацієнта на участь у клінічному дослідженні».

Визначено, що більшість суб'єктів дослідження, які були опитані в ході анкетування, позитивно сприймають процедуру обов'язкового тестування на ВІЛ/СНІД в ході скринінгу, вважають, що вона є додатковим чинником захисту їх здоров'я та не розглядають її як надмірний психічний тиск на них (рис. 11). Враховуючи, що надання консультацій персоналом МПВ перед проведенням ВІЛ-тестування впливає на зниження занепокоєності пацієнтів/добровольців щодо наслідків цієї процедури та підвищує їх впевненість у своїй захищеності при участі у КВ ЛЗ, було розроблено стандартну операційну процедуру СОП № 27/1/2016 «Інформування добровольця/пацієнта щодо проведення процедури ВІЛ-тестування при скринінгу», і впроваджено її у роботу КДЦ НФаУ.

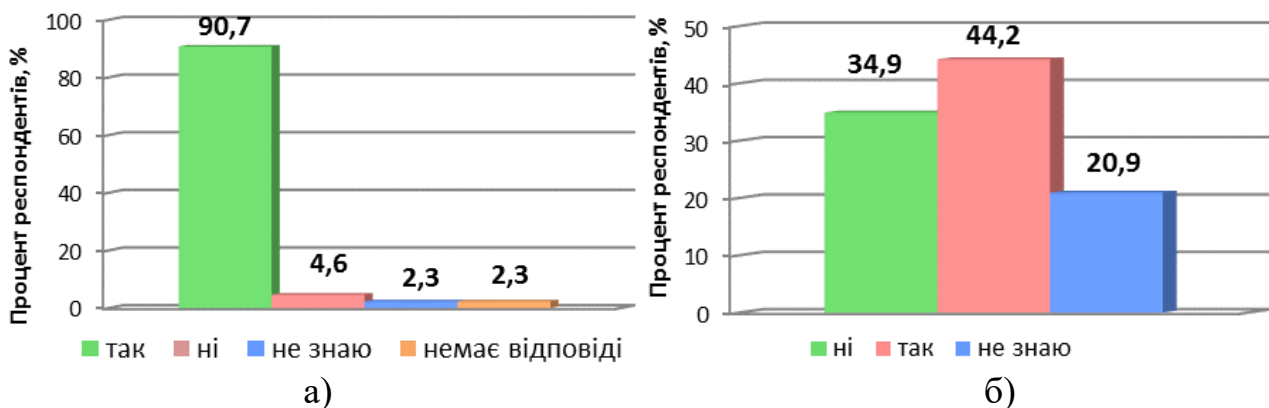


Рис. 11. Оцінка респондентами необхідності: а) тестування ВІЛ/ СНІД як додаткового фактору їх захисту у КД ЛЗ; б) консультативної допомоги персоналу МПВ при проведенні процедури ВІЛ-тестування в процесі скринінгу

Опосередковано про якість проведення будь-якого КД ЛЗ в цілому і якість захисту досліджуваних зокрема можна судити за оцінкою рівня якості їх

життя під час перебування на МПВ, тому на базі найбільш вживаних у практиці опитувальників SF-36 (США, Європа, Австралія) та WHOQOL-100 (ВООЗ) нами було розроблено опитувальник з 21 запитанням відносно загального стану здоров'я, життєдіяльності, соціального функціонування, емоційного та психічного станів.

Проведене нами оцінювання рівня якості життя під час досліджень БЕ у КДЦ НФаУ дозволяє зробити висновок про загальне благополуччя та ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на котрі має вплив стан здоров'я людини. Це свідчить про високий рівень якості роботи персоналу МПД, оскільки добровольці не зазнали негативного медичного, психічного або емоційного впливів при їх участі у дослідженнях БЕ.

ВИСНОВКИ

1. Вперше теоретично узагальнені, систематизовані і представлені результати вирішення актуальної наукової проблеми – управління клінічними дослідженнями лікарських засобів на місці проведення випробувань. Актуальність зазначеної проблеми зумовлена впровадженням концепції QbD у всі сфери фармацевтичної галузі, ставить нові завдання у сфері КД ЛЗ, що обумовило розробку і впровадження сучасних доповнень у ICH GCP, а також нових методологій управління якістю та ризиками шляхом розробки та реалізації системного підходу до забезпечення якості процесів КД, методології ризик-орієнтованого менеджменту та концептуальних засад належного менеджменту даних у систему R&D ЛЗ.

2. За результатами поглибленого аналізу стану і сучасних аспектів забезпечення управління КВ ЛЗ на МПВ було встановлено, що залишається невирішеним питання оптимізації всіх етапів клінічного вивчення нового ЛЗ шляхом розробки та впровадження прогресивних, науково обґрунтованих методів управління та забезпечення якості, адаптованих до сучасних умов фармацевтичного ринку та вимог чинних стандартів щодо проведення КД.

3. Вперше запропоновано теоретичне обґрунтування інтегрованої системи управління КД ЛЗ на МПВ на базі реалізації вимог стандарту ДСТУ ISO 9001:2015 з урахуванням специфічних для КД вимог GCP та включення її у систему фармацевтичної розробки через адаптацію настанов ICH Q8, ICH Q9 і ICH Q10. Введено у науковий обіг поняття «інтегрована система управління КД ЛЗ», розроблено загальну модель інтегрованої системи управління якістю КД ЛЗ, в якій ключовими відповідальними виконавцями (власниками процесів) визначені спонсор (виробник ЛЗ), КДО та МПВ, створено загальну схему процесів управління МПВ при проведенні КД ЛЗ, а також окреслені допоміжні та головні (життєвого циклу) процеси у системі управління КД на МПВ.

4. Проведено аналіз співвідношення впливу та рівня зацікавленості сторін стосовно аспектів впровадження СУЯ та ризик-орієнтованого менеджменту у сферу КД ЛЗ, в процесі якого визначено, що найбільший вплив і достатньо великий рівень зацікавленості мають спонсори/КДО, відповідальні дослідники,

керівники МПВ та фахівці ДЕЦ МОЗ України. Експертне опитування представників цих груп дозволило сформувавши наукові підходи до впровадження СУЯ на МПВ, стратегічні шляхи управління ризиками КД у роботі МПВ, встановити аспекти КД, які потребують застосування цих підходів, показники вибору МПВ для виконання досліджень. Проведений аналіз визначив можливі ускладнення щодо практичної реалізації концепції управління ризиками на МПВ, найбільш важливими з яких є відсутність чітких методичних підходів до управління ризиками на МПВ, належної підготовки персоналу з цих питань та ін.

5. Вперше теоретично обґрунтовано концепцію управління ризиками КД на МПВ ЛЗ, в рамках якої визначено, опрацьовано та введено в науковий обіг базове поняття «цільові ризики КД ЛЗ», запропоновано загальну модель управління ризиками КВ ЛЗ, обґрунтовано роль МПВ у ній, а також рівневу структуру ідентифікації ризиків КД ЛЗ, розроблено алгоритм управління ризиками КД з урахуванням особливостей здійснення процесів дослідження на МПВ, а також категоріальну шкалу оцінки типів ризиків та вибору класу попереджувальних дій/реагування у залежності від цього.

6. Запропоновано загальну схему процесу управління КД ЛЗ на МПВ у відповідності до вимог стандарту ISO 9001:2015 та створено алгоритм його виконання, а також за допомогою методики IDEF0 розроблено процесну модель СУЯ на МПВ з урахуванням особливостей управління КД ЛЗ та обґрунтовані організаційні засади забезпечення належного управління випробуванням у відповідності до запропонованої моделі.

7. На базі теоретичних положень концепції управління ризиками на МПВ та за результатами експертних оцінок, розроблено методологію управління ризиками КД ЛЗ на МПВ, у складі якої запропоновано модель оцінки та контролю ризиків для якості КД на МПВ, сформовано структурну схему контексту ризиків у КД ЛЗ і загальний алгоритм виконання методики знаходження, розпізнавання та описання широкого спектру ризиків і наслідків порушень. Обґрунтовано і введено в науковий обіг поняття «загальний коефіцієнт впливу ризику» та запропоновано алгоритм його розрахунку. Розроблено форму рівневої матриці контролю ризиків у МПВ, а також шкали оцінки впливу ризику, рівня застосування попереджувальних дій залежно від ступеня ризику втрати якості та співвідношення їх результативності і ресурсоємності. Запропоновану автором концепцію управління ризиками КД ЛЗ у МПВ та розроблений алгоритм покрокової реалізації стратегії управління ризиками було впроваджено під час підготовки та проходження аудиту КДЦ НФаУ аудиторською компанією UAB Biomasas (Литва).

8. Опрацьовано практичні підходи до ідентифікації та аналізу ризиків для якості клінічного дослідження на МПВ, які полягають у тому, що для 4 контекстних ризиків були визначені зв'язані з ними порушення та причини, які до них призводять. За допомогою експертного опитування оцінено ймовірність виникнення та ступінь тяжкості впливу цих порушень, а за удосконаленою методикою FMEA визначено вплив порушень/ помилок на задоволення вимог захищених сторін щодо якості проведення КД на МПВ. У результаті цих оцінок

проведено практичне позиціонування ризиків, побудовано рівневу матрицю, за якою визначено, що дуже високий ступінь ризику та критичний вплив мають такі порушення як «невчасне виявлення ПР/ПЯ і затримка звітності» та «порушення процедури отримання інформованої згоди», а також «неналежна реєстрація даних в ІРФ» і «неналежна робота з запитом про дані на МПВ» було оцінено як ті, що обумовлюють виникнення ризиків високого ступеня, що мають суттєвий вплив на якість дослідження.

9. Науково обґрунтовано систему із 33 індикаторів ризиків для здійснення ризик-орієнтованого моніторингу на МПВ, яка включає методи розрахунку цих показників, опис контрольних значень, визначення періодичності вимірювання та пріоритету реагування, а також дозволяє встановити їх зв'язок з основними процесами СУЯ МПВ. На базі теоретичних положень запропоновано методику розрахунку та адаптації контрольних значень показників індикаторів ризику, а також розроблені методичні підходи до управління ризиками організації дослідження БЕ на МПВ.

10. Розроблено методику оцінки та реєстрації ПР/ПЯ за допомогою надання визначення терміну «відхилення від норми» та розробки алгоритму дій дослідників МПВ з їх оцінки у залежності від дня дослідження. Даний алгоритм було впроваджено при проведенні КД І фази ЛЗ «Диклокор» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»). Запропоновано методику оцінки впливу супутньої терапії при управлінні КД ЛЗ на МПВ, для чого надано визначення терміну «клінічно-значуще відхилення від норми» та запропоновано його введення у науковий обіг та розроблені моделі аналізу результатів КД ЛЗ з урахуванням типів супутньої терапії.

11. Запропоновані методичні підходи до оцінки первинної документації та ІРФ для КД ЛЗ І фази та досліджень БЕ, а також до організації взаємодії між сторонами, залученими до управління КД ЛЗ, у процесі менеджменту даних на МПВ, які були успішно реалізовані при дослідженні БЕ препаратів «Розувастатин ІС» виробництва ТДВ «Інтерхім», «Ондансетрон» виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», «Ревмоксикам» виробництва ПАТ «Фармак».

12. Вперше науково обґрунтовані та опрацьовані методичні засади розробки та впровадження eІРФ на МПВ при управлінні дослідженнями БЕ: запропонований узагальнений алгоритм процесу розробки eІРФ на МПВ; розроблено методику валідації eІРФ при умові комплексного врахування впливу визначених ризиків щодо якості КД ЛЗ, обґрунтовано модель формування eІРФ у дослідженнях БЕ в єдиній електронній базі даних дослідження та схему функціонального розподілу виконавців процедури менеджменту даних при роботі з eІРФ у дослідженнях БЕ, запропоновано і обґрунтовано оцінку економічної доцільності впровадження та використання eІРФ на МПВ. Запропоновані методичні розробки стосовно впровадження eІРФ на МПВ були апробовані у процесі дослідження БЕ препарату «Розувастатин ІС» виробництва ТДВ «Інтерхім».

13. Враховуючи важливість належного науково-методичного забезпечення реалізації захисту прав досліджуваних на МПВ, розроблена узагальнена структурна модель зв'язку між ключовими аспектами захисту досліджуваних

(пацієнтів і здорових добровольців) та факторами, що забезпечують їх реалізацію при управлінні КВ ЛЗ. Виділено фактори забезпечення захисту досліджуваних, що включають такі основні процедури, як підписання інформованої згоди, процедури скринінгу (тестування на ВІЛ/СНІД, діагностика стану здоров'я) та забезпечення рівня належної якості життя у КД ЛЗ, та обґрунтовано необхідність належного забезпечення їх виконання.

14. За результатами анкетування досліджуваних запропоновані загальні методичні підходи до залучення та захисту досліджуваних на МПВ через розробку двоетапного алгоритму проведення процедури підписання ІЗ і СОП «Інформування добровольця/пацієнта щодо проведення процедури ВІЛ-тестування при скринінгу», що забезпечує стандартизацію дій персоналу МПВ при виконанні цих процесів у ході управління КД ЛЗ. Результати досліджень якості життя свідчать про високий рівень якості роботи персоналу МПВ, оскільки добровольці не зазнали негативного медичного, психічного або емоційного впливів.

15. Соціально-економічна значущість дисертаційних досліджень полягає у тому, що науково-методичні розробки, зокрема методичні рекомендації, затверджені МОЗ України, а також програмно-методичні матеріали запроваджені у практичну діяльність низки фармацевтичних підприємств України, МПВ та КДО для удосконалення системи управління КД ЛЗ і підготовки персоналу. Також результати проведених досліджень у вигляді наукових публікацій та методичного забезпечення запроваджено у навчально-науковий процес низки вищих фармацевтичних і медичних освітніх закладів для підготовки студентів, магістрантів, аспірантів і науково-педагогічних працівників.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у наукових фахових виданнях

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. – 2013. – Вип. 3 (29). – С. 30–35.

2. Зупанець К. О. Розробка алгоритму оцінки побічних явищ/реакцій під час проведення клінічного випробування лікарських засобів / К. О. Зупанець // Клінічна фармація – 2015. – № 1. – С. 23 – 31.

3. Зупанець К. О. Забезпечення якості клінічних випробувань лікарських засобів шляхом врахування впливу супутньої терапії / К. О. Зупанець // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – № 2 (40). – С. 38 – 42.

4. Добрава В. Є. Наукове обґрунтування ролі стандартних операційних процедур у системі забезпечення якості клінічного випробування лікарських засобів / В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – №1 (27). – С. 23 – 28. *(Особистий внесок: вивчення особливостей стандартних операційних процедур та їх ролі у клінічних випробуваннях, оформлення статті).*

5. Добрава В. Є. Розробка методичних підходів до створення стандартних операційних процедур на місці проведення клінічного випробування /

В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Клінічна фармація. – 2013. – Том 17, № 3. – С. 16 – 20. *(Особистий внесок: розробка рекомендацій щодо реалізації етапів розробки СОП та визначення функції і відповідальності персоналу, залученого до процесу розробки СОП, оформлення статті).*

6. Ратушна К. Л. Обґрунтування та розробка процесної моделі системи управління клінічними даними на місці проведення дослідження / К. Л. Ратушна, К. О. Зупанець, В. Є. Добрава // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – №4 (30). – С. 32 – 37. *(Особистий внесок: визначено процеси та їх взаємозв'язок у рамках системи управління даними, обґрунтовано схеми декомпозиції підпроцесів, оформлення статті).*

7. Дослідження аспектів управління ризиками втрати якості даних при клінічному випробуванні / К. Л. Ратушна, К. О. Зупанець, В. Є. Добрава, О. М. Котенко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – №5 (31). – С. 16 – 23. *(Особистий внесок: визначення типів ризику, що спричиняють втрату для якості, проведення аналізу, обробка отриманих результатів).*

8. Добрава В. Є. Аналіз та дослідження ризиків втрати якості даних у клінічному випробуванні / В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 16 – 20. *(Особистий внесок: розробка анкети для проведення експертного оцінювання, проведення аналізу, обробка отриманих результатів).*

9. Зупанець Е. А. Методические подходы к созданию стандартных операционных процедур в исследовательском центре при проведении клинических исследований / Е. А. Зупанец, В. Е. Добрава, К. Л. Ратушная // Фармація. – 2014. – № 2. – С. 25–28. *(Особистий внесок: розробка класифікаційно-функціональної структуризації стандартних операційних процедур, оформлення статті).*

10. 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. *(Особистий внесок: розроблено анкету та проведено анкетування та аналіз одержаних результатів, оформлення статті).*

11. Зупанець К. О. Використання імітаційного моделювання для кількісного оцінювання ризиків, пов'язаних із реєстрацією даних у клінічному випробуванні / К. О. Зупанець, В. Є. Добрава, К. Л. Ратушна, О. О. Андреева // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 23–31. *(Особистий внесок: вивчення методологічних аспектів для кількісного оцінювання ризиків, здійснено прогнозування зміни коефіцієнту помилок для окремого МПВ, оформлення статті).*

12. Dobrova V. Ye. Concomitant therapy in clinical trials of drugs : its role, problems and approaches to its consideration / V. Ye. Dobrova, K. O. Zupanets, K. L. Ratushna // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2015. – Vol. 7 (3). – P. 182–186. *(Особистий внесок: аналіз протоколів досліджень, розробка структурного алгоритму, оформлення статті англійською мовою).*

13. Зупанець К. О. Оцінка ризиків щодо якості даних за методом FMEA аналізу / К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна, В. Є. Добрава // Клінічна фармація. –

2015. – №3, Т.19. – С. 4 – 10. *(Особистий внесок: проведення FMEA аналізу, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

14. The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing trials of drugs / K. O. Zupanets, V. Ye. Dobrova, T. Yu Kolodeznaya, K. L. Ratushnaya // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 2015. – Vol. 7(11) – P. 756 - 762. *(Особистий внесок: розробка опитувальника, проведення опитування волонтерів на МПВ, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті, переклад англійською).*

15. Зупанець К. О. Наукове обґрунтування інтегрованої системи управління клінічним випробуванням лікарських засобів на місці проведення дослідження / К. О. Зупанець, В. Є. Доброва, О. М. Проскурня // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – Вип. 4 (42). – С. 60–66. *(Особистий внесок: участь в інформаційному пошуку, розробка моделі та загальної схеми процесу, оформлення статті).*

16. Scientific and practical substantiation of ways of developing and introducing electronic case report forms to ensure the quality of bioequivalence studies / K. O. Zupanets., V. Ye. Dobrova, A. V. Zajchenko, O. V. Dorovsky // Research and Reviews: Journal of Hospital and Clinical Pharmacy. – 2015. – Vol. 1, Issue 3. – P. 21–25. *(Особистий внесок: участь в інформаційному пошуку, аналіз протоколів, розробка алгоритму, оформлення статті).*

17. Зупанець К. О. Концептуальні положення щодо управління ризиками у клінічному випробуванні лікарського засобу на місці проведення дослідження / К. О. Зупанець, В. Є. Доброва // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – №6 (44). С.49 – 57. *(Особистий внесок: проведення аналізу, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

18. Zupanets K. O. Process model of the trial site quality management system / K. O. Zupanets, V. Ye. Dobrova // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. – 2016. – Vol. 9, Is. 3. – P. 225–228. *(Особистий внесок: побудовано процесну модель системи управління якістю КД на МПВ та схеми декомпозиції підпроцесів, оформлення статті англійською мовою).*

19. Assessment of quality of life of healthy volunteers-participants in clinical trials / K. O. Zupanets, V. Ye. Dobrova, T. Yu. Kolodezna, K. L. Ratushna // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2016. – Vol. 8 (4). – P. 1414-1422. *(Особистий внесок: планування та проведення опитування добровольців, розробка опитувальника, обробка отриманих результатів, оформлення статті англійською мовою).*

20. Зупанець К. О. Електронна індивідуальна реєстраційна форма як інструмент управління якістю клінічних досліджень з біоеквівалентності / К. О. Зупанець, В. Є. Доброва, О. О. Андрєєва // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. – № 1(45). С. 19–25. *(Особистий внесок: участь в інформаційному пошуку, розробка структурної моделі, фільтрів та схеми розподілу доступу до eIPФ, оформлення статті).*

21. Зупанець К. О. Модель взаємодії між сторонами, що залучені до управління клінічними випробуваннями, в процесі роботи з даними / К. О. Зупанець,

В. Є. Добрава // Клінічна фармація. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 26–32. *(Особистий внесок: участь в інформаційному пошуку, аналіз первинної документації та ІРФ, розроблено модель функціональної взаємодії, оформлення статті).*

22. Зупанець К. О. Е-менеджмент даних та електронна індивідуальна реєстраційна форма як необхідні засоби централізованого моніторингу клінічного випробування / К. О. Зупанець, В. Є. Добрава // Фармацевтичний часопис. – 2016. – № 2. – С. 39–42. *(Особистий внесок: аналіз контингенту досліджуваних та різних за дизайном протоколів, розробка систем контролю для eІРФ, оформлення статті).*

23. Зупанець К. О. Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях І фази та дослідженнях біоеквівалентності / К. О. Зупанець, В. Є. Добрава, Т. Ю. Колодезна // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №2 (95). – С. 93 – 97. *(Особистий внесок: розробка опитувальника на якість життя та тестування на ВІЛ/СНІД, участь в проведенні опитування і його плануванні, узагальнення результатів досліджень).*

24. Зупанець К. О. Аналіз думки фахівців щодо впровадження концептуальних положень управління ризиками у клінічні дослідження лікарських засобів / К. О. Зупанець, В. Є. Добрава // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №3 (96). – С. 93 – 98. *(Особистий внесок проведення експертного опитування, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

Інструктивно-методичні рекомендації

25. Методичні підходи до створення стандартних операційних процедур у місці проведення клінічного випробування / І. А. Зупанець, Т. В. Талаєва, В.Є.Добрава, К. О. Зупанець, Н.П.Безугла, К.Л.Ратушна, О.С. Рускін: метод. рек. – Х. : ФОП Петров, 2014. – 20 с. *(Особистий внесок: планування змісту методичних рекомендацій, участь у їх написанні).*

26. Методичні рекомендації щодо оцінки первинної документації та індивідуальних реєстраційних форм при проведенні І фази КВ та дослідженнях біоеквівалентності / І. А. Зупанець, В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, Н. П. Безугла, Л.І. Ковтун, С. С. Распутняк, Н.О. Жукова, К.Л. Ратушна: метод. рек. – Х. : ФОП Петров, 2016. – 20 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання методичних рекомендацій).*

27. Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для дослідження біоеквівалентності у місці проведення випробування / І. А. Зупанець, В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, О. О. Андрєєва, Л. І. Ковтун, Н. О. Жукова, Т. Ю. Колодезна: метод. рек. – Х. : ФОП Петров, 2016. – 23 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання відповідних розділів методичних рекомендацій).*

28. Методичні рекомендації проведення валідації електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень біоеквівалентності / І. А. Зупанець, В. Є. Добрава, К. О. Зупанець, О. О. Тарасенко, Л. І. Ковтун, Н. О. Жукова, К. Л. Ратушна: метод. рек. – Х. : ФОП Петров, 2016. – 24 с. *(Особистий внесок: узагальнення даних та написання відповідних розділів методичних рекомендацій).*

29. Методика оцінки системи управління клінічним даними на місці проведення досліджень / В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Інформ. лист № 167-2013. – Укрмедпатентінформ МОЗ України. – Випуск 1 з проблеми «Клінічна фармакологія та клінічна фармація». – К., 2013. – 6 с. *(Особистий внесок: планування змісту інформаційного листа, участь у написанні).*

Інші видання

30. Клінічні дослідження. Терміни та визначення : довідник / за заг. ред. В. М. Коваленка, І. А. Зупанця. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 340 с. *(Особистий внесок: дослідження сучасної термінології КД ЛЗ, переклад та формування термінологічного наповнення видання, надання визначення ряду термінів КД ЛЗ та введення їх у науково-практичний обіг).*

31. Забезпечення якості гематологічних досліджень на прикладі валідації методики визначення концентрації гемоглобіну в біологічних рідинах гемоглобінцидним методом / В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, С. В. Місюрьова, Н. С. Мазур // Система обробки інформації. – 2015. – випуск 2 (127). – С. 104-107. *(Особистий внесок: проведення валідації методики, узагальнення результатів досліджень, оформлення статті).*

32. Методика визначення побічних явищ/реакцій при проведенні досліджень біоеквівалентності лікарських засобів / І. А. Зупанець, В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, Н.П. Безугла, О.О. Андрєєва // Св-во на авторське право № 67767. – Державна служба інтелектуальної власності України. *(Особистий внесок: розробка методики, оформлення брошури).*

Тези доповідей

33. Доброва В. Є. Дослідження ризиків втрати якості даних у клінічному випробуванні / В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Матеріали третьої наук.-практ. конфер. присвяченої пам'яті д.мед.н., проф. Вікторова Олексія Павловича 23-24 жовтня 2013 р – Київ, 2013.

34. Dobrova V. Ye. The role of clinical pharmacist in clinical trials quality assurance / V. Ye. Dobrova, E. A. Zupanets, K. L. Ratushna // Abstracts for posters and short oral presentations of 20th annual EAFP conference science-based pharmacy education: towards better medicines and patient. – Ljubljana, 2014.

35. Доброва В. Є. Електронна індивідуальна реєстраційна форма як сучасний інструмент управління якістю дослідження біоеквівалентності лікарського засобу / В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Клінічні випробування лікарських засобів в Україні : матеріали П'ятої наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Київ, 2015. – С. 44 – 45.

36. Інформована згода як один з ключових факторів управління ризиками щодо захисту добровольців при організації та проведенні клінічних випробувань / К. О. Зупанець, Т. Ю. Колодезна, В. Є. Доброва, К. Л. Ратушна, О. О. Андрєєва // Клінічні випробування лікарських засобів в Україні : матеріали П'ятої наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Київ, 2015. – С. 20.

37. Zupanets K. O. Risk assessment with the help of failure mode and effects analysis (FMEA) in BE studies / K. O. Zupanets // Proc. of 7th World Congress on Bioavailability & Bioequivalence: BA/BE Studies Summit. – Atlanta, USA, 29-31 August 2016. – p. 29.

38. Зупанець К. О. Дослідження проблем реалізації ризик-орієнтованого управління клінічними дослідженнями на місці проведення випробування / К. О. Зупанець, В. Є. Доброва, К. Л. Ратушна // Фармація ХХ століття: тенденції та перспективи: матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України. – Х., 2016. – С. 163.

39. Організаційні аспекти оцінки якості життя пацієнтів з хронічними захворюваннями, що приймали участь у клінічному випробуванні / І. А. Зупанець, В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики ХХІ століття. – 23-24 квітня 2015, Харків. – с. 114.

40. Zupanets K. O. Assessment of quality of life in healthy volunteers who participate in clinical trials / K. O. Zupanets, M. Bezdudna // Actual questions of development of new drugs : abstracts of XXII international scientific and practical conference of young scientists and student. – Kharkiv : Publishing Office, 2015. – P. 379.

41. The procedure of signing the informed consent as a key factor of bioethical norms guarantee during clinical trials of drugs / T. Yu. Kolodeznaya, K. O. Zupanets, K. L. Ratushnaya, V. Ye. Dobrova // Proc. of the 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists. – 2015. – P. 26–27.

42. Доброва В. Е. Применение риск-ориентированного подхода в системе управления качеством клинических исследований / В. Е. Доброва, Е. А. Зупанец, К. Л. Ратушная // Материалы республиканской научно-практической конференции (с международным участием) «Интеграция образования, науки и производства в фармации». – Ташкент, 2015.– С. 174-175.

43. Зупанець К. О. Застосування ризик-орієнтованого підходу на місці проведення клінічних випробувань / К. О. Зупанець, К. Л. Ратушна // Збірник тез міжвузівської конференції «Медицина третього тисячоліття». – Харків, 2016. – с. 28-29.

44. Аналіз результатів опитування здорових добровольців щодо якості життя при участі в клінічних випробуваннях лікарських засобів / Т. Ю. Колодезна, М. М. Бездудна, К. О. Зупанець, В. Є. Доброва // Фармакоекономіка в Україні : стан та перспективи розвитку : матеріали VIII наук.-практ. конф. – Х. : Вид-во НФаУ, 2015. – С. 14.

У цілому за результатами проведених теоретико-прикладних досліджень опубліковано 24 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

АНОТАЦІЯ

Зупанець К. О. Теоретичні та науково-прикладні засади управління клінічними дослідженнями лікарських засобів на місці проведення випробувань. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2016.

Вперше обґрунтовано і розроблено загальну модель інтегрованої системи управління якістю КД ЛЗ і введено в науковий обіг поняття «інтегрована система управління КД ЛЗ». Сформовано підходи до реалізації СУЯ та стратегічні шляхи управління ризиками КД у роботі МПВ. Розроблено практичні підходи до ідентифікації ризиків для якості КД ЛЗ у МПВ, науково обґрунтовано систему індикаторів і методику управління ризиками при організації дослідження. Розроблено алгоритми врахування ПР/ПЯ та впливу супутньої терапії у КД ЛЗ. Вперше розроблено модель eIPF та методику її валідації у дослідженнях БЕ, а також запропоновано схему функціонального розподілу виконавців процедури менеджменту даних при роботі з eIPF. Розроблена узагальнена структурна модель зв'язку між ключовими аспектами захисту досліджуваних та факторами, що забезпечують їх реалізацію при управлінні КВ ЛЗ. За результатами анкетування досліджуваних запропоновані загальні методичні підходи до залучення та захисту досліджуваних на МПВ.

Ключові слова: клінічне випробування, біоеквівалентність, система управління якістю, ризик-орієнтований моніторинг, електронна індивідуальна форма, методика валідації, інформована згода, захист досліджуваних, якість життя здорових добровольців.

АННОТАЦИЯ

Зупанець Е. А. Теоретические и научно-прикладные основы управления клиническими исследованиями лекарственных средств на месте проведения исследований. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 – технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2016.

Впервые обосновано и разработано общую модель интегрированной системы управления качеством КИ ЛС и введено понятие «интегрированная система управления КИ ЛС». Сформированы подходы к внедрению такой системы на МПИ и стратегические пути управления рисками КИ. Разработаны практические подходы к идентификации рисков для качества КИ ЛС, научно обосновано систему индикаторов и методику управления рисками для организации исследования биоэквивалентности (БЭ) на МПИ. Разработано алгоритм учета ПР/ ПЯ и влияния сопутствующей терапии в КИ ЛС. Впервые разработана модель eIPF и методика ее валидации в исследованиях БЭ, а также было предложено схему функционального распределения исполнителей процедур менеджмента данных при работе с eIPF. Разработана обобщенная структурная мо-

дель, связывающая ключевые аспекты защиты испытуемых и факторами управления КИ ЛС. По результатам анкетирования испытуемых предложены общие методические подходы к их привлечению и защите на МПИ.

Ключевые слова: клиническое исследование, биоэквивалентность, система управления качеством, риск-ориентированный мониторинг, электронная индивидуальная форма, методика валидации, информированное согласие, защита исследуемых, качество жизни здоровых добровольцев.

SUMMARY

Zupanets K. O. Theoretical, scientific and practical foundations of clinical trial management at place of study - Manuscript.

Thesis for obtaining Doctor Degree of Pharmaceutical sciences, specialty 15.00.01 – Drug technology, Pharmacy organization and Judicial Pharmacy. – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2016

Under the conditions of financial resource shortage in public and/or insurance financing of health care, the high price of original drugs make for a high demand of generic drugs. The issue of the generic and original medication action identity on the human body is the main one for doctors and patients. One of the requirements imposed to generic drugs is the proof of their bioequivalence (pharmacokinetic equivalence) to the original ones.

Clinical and Diagnostics Center of the National University of Pharmacy is the first Ukrainian University hospital which specializes in running clinical trials with the participation of healthy volunteers. By the beginning of 2016 the above mentioned establishment has already gained wide experience and conducted more than 40 trials on studying bioequivalence. All the clinical trials mentioned in the given thesis were held in Clinical and Diagnostics Center of the National University of Pharmacy.

Nowadays, bioequivalence study of drugs is considered to be a complex and multistage process where groups of professionals from different branches of pharmacy, medicine, and biostatistics are involved. It is a long way from the trial design and the enrollment of the first study object to the point the first results are entered into the corresponding documents. For that matter, even in case of planning the study accurately there may be issues that can emerge during the study and that require mobilizing all the parties / participants of clinical trial of a given drug to discuss, approve and solve possible problems.

The need of ensuring the implementation of planned objectives concerning quality, costs and timing of clinical trial in the complex and changing environment determines the systemic approach to clinical trial quality management. In addition, designing the quality management system according to the requirements of ISO 9001:2015 is a prerequisite for an integrated clinical trial quality management system which combines and allows to consider industry guidelines ICH on a single basis. This determined the relevance of implementing of the common model of integrated system of quality management which has been scientifically proved and developed for the very first time in Ukraine. And the scientific statement «integrated system of quality management» has been introduced into scientific use.

By conducting sound analysis of the views of the competent local experts - experts in the field of clinical trials of drugs it has been obtained the results which formed the approaches to the implementation of quality management system and strategic ways of clinical trial risk management at trial site. The concept of clinical trial risk management at trial site has been justified, and in its terms the «target risks of clinical trials of drugs» have been identified, justified and put into scientific circulation the basic concept. The common risk management model of clinical trials of drugs has been proposed, and its role as well as the level structure of risk identification have been introduced in the given work.

For the first time the practical approaches to the identification of risks for the quality of clinical trials of drugs have been developed. There have been offered the science-based risk indicators system for the implementation of risk-based monitoring at trial site and the methodology of risk management for the organization of bioequivalence study at trial site.

There have been introduced the main identified risks which included the process of assessing abnormal ranges, registering and processing data entry, verifying source data, interpreting study data concerning adverse events/reactions (AE/AR) as well as the issues with concomitant therapy which is very essential for the contemporary clinical trials. Consequently, we have decided to carry out the assessment of the above mentioned risks with the help of FMEA methodology that functions as a modern tool of risk assessment, helping to identify potential errors of any clinical trial. As a result, it has been found out that the risk «AE/AR data missing due to incorrect conclusions about its significance» has been found among the highest values.

Based on the held analysis of the risks for the quality of clinical trials of drugs at trial site the methodical foundations of development and implementation of electronic case report form (eCRF) have been scientifically justified and processed for the further successful management of bioequivalence study at trial site. Thus, eCRF is considered to be an effective tool for the monitoring and minimization of the possible errors and risks that can emerge during bioequivalence study. Thanks to that fact the first eCRF as well as its further validation procedure in BE studies have been introduced and tested during the bioequivalence study of the lipid-lowering agent.

Selecting healthy volunteers carefully is one of the most important factors affecting the result of the study. From our point of view, it is not enough to merely assess volunteers' health status at their screening visit. Thus, it is also extremely important to assess level of quality of life of healthy volunteers who take place in BE studies. At the same time, the factors to protect the volunteers participating in clinical trials, which include procedures such as the signing of informed consent, screening procedures (i.e. testing of HIV / AIDS, health status examination) proved to be essential for the study subjects' safety and well-being. And it is obligatory that the trial site administration should also perform an additional control and monitoring of the given procedures.

Keywords: clinical study, bioequivalence, quality management, risk-based monitoring, electronic case report form, validation procedure, informed consent, volunteers' protection, healthy volunteers' quality of life.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- EMA – European Medicine Agency, Європейське агентство лікарських засобів;
FDA – Food and Drug Administration, Управління з контролю за харчовими добавками;
FMEA – Failure Mode Effect Analysis, Аналіз причин і наслідків відмов;
GAMP – Good Manufacturing Practice, Належна практика автоматизованого виробництва;
GCP – Good Clinical Practice, Належна клінічна практика;
GMP – Good Manufacturing Practice, Належна виробнича практика;
ICH – The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини;
ISO – International Organization for Standardization, Міжнародна організація зі стандартизації;
R&D – Research and Development, дослідження та розробки;
БЕ – біоеквівалентність;
ВВН – відхилення від норми;
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини;
ДП ДЕЦ МОЗ України – Державне підприємство «Державний експертний центр» Міністерства охорони здоров'я України;
ДА – дисперсійний аналіз;
еІРФ – електронна індивідуальна реєстраційна форма;
ЕК – комісія з етики;
ІЗ – інформована згода;
ІРФ – індивідуальна реєстраційна форма;
КВ – клінічне випробування;
КД – клінічне дослідження;
КДО – контрактна дослідницька організація;
КЗВВН – клінічно значуще відхилення від норми;
КДЦ – клініко-діагностичний центр;
ЛЗ – лікарський засіб;
МПВ – місце проведення випробування;
ПР – побічна реакція;
ПЯ – побічне явище;
СОП – стандартна операційна процедура;
СУЯ – система управління якістю.

Підписано до друку 28.12.2016. Формат 60x90/16.
Папір офсетний. Гарнітура Times ET. Друк ризо.
Ум. друк. арк. 1,9. Наклад 160 пр. Зам. 12-28/16.

Надруковано з готових оригінал-макетів у друкарні ФОП Петров В.В.
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 778-60-34.
e-mail: bookfabrik@mail.ua