

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Колодєзна Тетяна Юріївна

УДК 615.038

ДИСЕРТАЦІЯ

**Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення
менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів**

226 – Фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Т. Ю. Колодєзна

Науковий керівник Доброва Вікторія Євгеніївна

доктор фармацевтичних наук, професор

Харків - 2020

АНОТАЦІЯ

Колодезна Т.Ю. Обґрунтування науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2020.

Дисертаційна робота присвячена науковому обґрунтуванню методичних підходів до менеджменту якості клінічних випробувань (КВ) лікарських засобів (ЛЗ) шляхом дослідження сучасного стану впровадження систем управління якістю (СУЯ) у КВ ЛЗ в Україні, впровадження практичної методики управління ризиками щодо якості дослідження з використанням інструменту САРА-планування, розробки методичного підґрунтя для роботи з удосконалення проведення процедури отримання інформованої згоди (ІЗ), визначення перешкод у комунікативних процесах, що супроводжують організацію та проведення КВ та розробки інструментів для їх подолання.

Фармацевтичні компанії у всьому світі прагнуть зменшити витрати на випуск нового ЛЗ на ринок, які невідмінно зростають із розвитком фармацевтичних і біомедичних технологій, і одночасно прискорити вихід досліджуваних препаратів на світовий ринок. Кінцевим етапом створення ЛЗ є КВ, для яких навіть потенційна можливість втрати якості може стати критичною для багаторічної роботи процесу розробки та дослідження нового препарату. Тому існує постійна необхідність дослідження стану практичного провадження систем управління якістю (СУЯ) в роботу організацій галузі організації та проведення КВ ЛЗ та їх сертифікації, що обумовлена потребою в безперервному контролі за станом роботи таких систем і розробкою нових інструментів щодо роботи з менеджменту якості КВ.

Важливим елементом управління КВ є документування всіх процесів та процедур, а складність та розгалуженість систем документообігу КВ вимагають

постійного пошуку рішень для забезпечення належного рівня контролю та зменшення витрат. Все більша частка регуляторних органів різних країн та компаній-виробників надають перевагу переходу до менеджменту КВ з використанням систем електронного документообігу. Проведені вітчизняні та світові дослідження показали, що складність інформації щодо майбутнього дослідження дуже часто є незрозумілою для досліджуваних, що може впливати на якість комунікативних процесів під час отримання ІЗ, а отже і на ступінь їх захищеності. Впровадження кращих світових практик та підходів щодо забезпечення належного рівня інформування і захисту досліджуваних на сьогодні включає в себе розробку такого інструменту, як електронна форма ІЗ. А визначення перешкод у комунікативних процесах при організації та проведенні КВ дозволить вдосконалити їх та розробити інструменти їх подолання.

В першому розділі висвітлено результати дослідження сучасного стану світового та вітчизняного ринку КВ ЛЗ, визначено коло актуальних проблем менеджменту якості КВ і наявних шляхів їх вирішення. Було проаналізовано наукові дослідження і досвід закордонних та вітчизняних науковців з аспектів розробки та впровадження в практичну діяльність підходів до менеджменту якості КВ. В результаті проведених досліджень теоретико-прикладних аспектів впровадження методології менеджменту електронного документообігу у КВ ЛЗ було визначено безумовні переваги використання електронних документів перед паперовими, в тому числі для забезпечення належного рівня захищеності досліджуваних при отриманні ІЗ.

В другому розділі було обґрунтовано та сформульовано загальні напрямки дисертаційного дослідження, мету, визначено об'єкти, етапи, методику та методи дослідження.

В третьому розділі розкрито результати проведеного систематичного пошуку та мета-аналізу наукових публікацій щодо основних рекомендацій відносно менеджменту якості КВ ЛЗ. Дослідження стану практичного використання інструментів менеджменту якості у вітчизняній галузі КВ проведено за допомогою розроблених нами анкет та опитування фахівців різних

організацій, які залучаються до цих випробувань. Встановлено, що за думкою опитаних фахівців найбільш часто використовуваними інструментами щодо забезпечення якості КВ ЛЗ є проведення моніторингів/ аудитів (48,4 %) та рутинний внутрішній контроль якості (47,5 %). Системний підхід у забезпеченні якості процесів організації та проведення КВ застосовують лише 42,4 % опитаних спеціалістів. Крім того, нами було встановлено, що не усі впроваджені в цих організаціях СУЯ є сертифікованими. Такі результати проведеного аналізу стану впровадження СУЯ в роботу організацій, які залучаються до управління та проведення КВ ЛЗ, дозволили зробити висновок про недостатній рівень розповсюдження практичного використання СУЯ, що може вплинути на цілісність і достовірність отриманих даних, а також на безпеку досліджуваних. Проведене оцінювання рівня знань у працівників сфери КВ щодо використання інструментів менеджменту якості КВ показало їх невисокий рівень знань для забезпечення належного проведення менеджменту якості випробування на достатньому рівні.

Водночас, проведене опитування фахівців дозволило визначити перешкоди у комунікаціях, що виникають при практичній роботі в галузі КВ, їх причини, а також етапи, на котрих вони виникають. В результаті наших дисертаційних досліджень було створено модель процесів комунікацій між сторонами-учасниками організації, управління та виконання КВ ЛЗ.

Проведені в четвертому розділі дослідження дозволили визначити необхідність розробки практичних методик для роботи спеціалістів з ризик-орієнтованими інструментами менеджменту якості дослідження, проведення постійного підвищення рівня знань працівників сфери КВ щодо можливостей та практичного застосування таких інструментів, а також більш широкого впровадження СУЯ в організації та їх сертифікацію. Такі результати обґрунтували вибір методу менеджменту ризиків шляхом усунення та попередження виникнення невідповідностей при організації та проведенні КВ. За результатами проведеного опитування практичних спеціалістів галузі організації та проведення КВ ЛЗ було визначено наявність перешкод у процесах

комунікацій між сторонами-учасниками організації та проведення КВ ЛЗ, виділено можливі фактори, що впливають на виникнення перешкод у процесах взаємодії сторін при організації та проведенні КВ, а також встановлено необхідність додаткового більш глибокого дослідження проблем взаємодії сторін-учасників процесів організації та проведення КВ ЛЗ та шляхів їх вирішення, а також розробки рекомендацій та інструментів менеджменту якості щодо ефективного подолання перешкод, що існують.

Було визначено переваги використання методу САРА-планування, проаналізовано рівень нормативного регулювання використання цього методу, що показало недостатню урегульованість аспектів практичної роботи з цим методом. Проведено класифікацію невідповідностей за ступенем серйозності загрози процесу проведення КВ. Досліджені сучасні підходи до практичного використання інструменту «САРА-планування» дозволило визначити найбільш зручну форму документування проведення цього процесу. Під час дисертаційного дослідження було розроблено методичні підходи до застосування методу САРА-планування у менеджменті якості КВ ЛЗ для чого було створено алгоритм роботи фахівців з цим інструментом.

На основі проведених в дисертаційній роботі теоретичних досліджень було розроблено практичну методику складання САРА-плану для усунення та попередження ризиків щодо якості дослідження та алгоритм практичної роботи з міжфункціональним процесом усунення та попередження виникнення невідповідностей в ході організації та проведення КВ ЛЗ. Для стандартизації процесу роботи було створено СОП для роботи персоналу місця проведення випробувань щодо менеджменту ризиків шляхом застосування методу САРА-планування.

Визначення ефективності провадження в практичну роботу розробленої СОП показало зменшення витрат часу на складання САРА-плану після отримання зауважень від сторони, що проводила перевірку, а також на проведення заходів, що передбачені САРА-планом, і кількість проведених узгоджень між сторонами-учасниками.

Проведений аналіз взаємодії сторін, що залучені до роботи з процесом САРА-планування в ході усунення та запобігання виникненню невідповідностей в КВ, дозволив визначити можливі перешкоди належного проведення усього циклу етапів роботи з методом САРА-планування та запропонувати практичні заходи з підвищення ефективності здійснення комунікацій в процесі усунення та попередження невідповідностей за допомогою методу САРА-планування.

В п'ятому розділі було проведено дослідження сучасних міжнародних і вітчизняних підходів і тенденцій використання електронного документообігу в галузі організації та проведення КВ ЛЗ, яке показало, що фармацевтичні компанії, регуляторні органи, контрактно-дослідницькі організації (КДО) та дослідники прагнуть до більш широкого використання в практичній діяльності електронних рішень для управління процесами організації та проведення КВ. Визначено безумовні переваги систем електронного документообігу для усіх сторін-учасників планування, організації та проведення КВ ЛЗ.

В ході дисертаційного дослідження тенденцій щодо підвищення захисту здорових добровольців/ пацієнтів при участі у КВ за даними наукових джерел було обґрунтовано необхідність розробки електронного інструменту підвищення якості проведення процедури підписання ІЗ в Україні. Розроблено критерії, яким має відповідати система електронної ІЗ, визначено переваги використання такої системи та зацікавлені сторони при використанні в практичній діяльності. Визначено етапи розробки та впровадження системи електронної ІЗ в Україні із зазначенням сторін-учасників процесів, а також місце системи електронної ІЗ для забезпечення належного рівня захищеності прав, здоров'я та благополуччя здорових добровольців/ пацієнтів, що беруть участь у КВ ЛЗ.

Аналіз комунікативних процесів між сторонами-учасниками організації та проведення КВ ЛЗ впродовж життєвого циклу ІЗ дозволив створити модель цих процесів між зацікавленими сторонами на різних етапах роботи щодо отримання ІЗ та сформульовано теоретичні аспекти вдосконалення таких процесів.

В ході виконання дисертаційної роботи було удосконалено методичні підходи до менеджменту якості КВ ЛЗ з використанням ризик-орієнтованих

підходів до якості, теоретичні та практичні рекомендації стосовно проведення процедури отримання ІЗ від майбутніх досліджуваних. А також набуло подальшого розвитку впровадження в практичну діяльність додаткових ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості КВ ЛЗ, удосконалення підходів до підвищення рівня захищеності пацієнтів/ здорових добровольців при участі у КВ ЛЗ та визначення сучасного стану використання СУЯ в практичній діяльності організацій сфери організації та проведення КВ ЛЗ в Україні.

Ключові слова: менеджмент якості клінічних випробувань, клінічні випробування, електронний документообіг, інформована згода, комунікації в клінічних випробуваннях, ризик-орієнтований менеджмент якості, CAPA-планування.

Список публікацій здобувача

1. Dobrova V.Y., Zupanets K.O., Kolodyezna T.Y., Timchenko Y.V. (2017). Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(12), 238-241. (Особистий внесок – брала участь у розробці моделі, написанні статті)
2. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018). Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 10-16. (Особистий внесок – брала участь в аналізі практичних підходів до роботи щодо усунення та попередження невідповідностей, міжнародних та вітчизняних регуляторних документів, настанов та керівництв, написанні статті)
3. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye., Zupanets K.O., Liapunova O.O. (2018). Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials. *Клінічна фармація*, 22 (4), 4-11. (Особистий внесок – брала участь в розробці алгоритму роботи з процесом щодо усунення та попередження невідповідностей, написанні статті)

4. Колодєзна Т.Ю., Попов О.С., Дєбєова В.Є. (2020). Аналіз сучасного стану впровадження інструментів управління якістю в клінічні випробування лікарських засобів в Україні. *Клінічна фармація*, 24 (1), 46-55. (Особистий внесок – брала участь в розробці опитувальників, анкетуванні спеціалістів, обробці та узагальненні результатів, написанні статті)

5. Зупанець К.О., Дєбєова В.Є., Колодєзна Т.Ю. (2016). Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. *Запорозький медичинський журнал*, 2 (95), 93-98. (Особистий внесок – брала участь в узагальненні та обговоренні результатів, написанні статті)

6. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2016). Assesment of the quality of life of healthy volunteers – participants in clinical trials. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8 (4), 1414-1422. (Особистий внесок – брала участь в обробці результатів, написанні статті)

7. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2015). The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (11), 756-762. (Особистий внесок – брала участь в обробці результатів анкетування, написанні статті)

8. Зупанець І.А., Дєбєова В. Є., Зупанець К. О., Андрєєва О.О., Ковтун Л.І., Жукова Н.О., Колодєзна Т.Ю. (2016). Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень з біоеквівалентності у місці проведення випробування: метод. рек. (128.16/215.16). К. : Укрмедпатентінформ, 23 с.

9. Жулай Т.С., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Колодєзна Т.Ю. (2018). Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового назального спрею на основі енісаміуму йодиду: інформ. лист № 333-2018. К.: Укрмедпатентінформ., 4 с.

10. Kolodeznaya T., Dobrova V. (2012). Analysis of survey results of healthy volunteers to participate Phase I clinical trials and bioequivalence study. *Proc. of 5th*

International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors (25-26.05.2012), 16-17.

11. Kolodeznaya T., Dobrova V. (2012). Analysis of survey results of healthy volunteers to participate Phase I clinical trials and bioequivalence study. *Proc. of The First Black Sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine (20-23.09.2012), Varna, Bulgaria, 15-16.*

12. Колодєзна Т., Старченко М. (2012). Аналіз результатів анкетування здорових добровольців щодо участі в клінічних випробуваннях І фази та дослідженнях біоеквівалентності. Мат. XVI міжнар. мед. конгресу студ. та молод. вч. Тернопіль: Укрмедкнига, 268.

13. Колодєзна Т.Ю., Старченко М.Г., Доброва В.Є. (2012). Використання методів непараметричного аналізу для оцінки результатів анкетування учасників клінічних досліджень. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молод. вчених (19-20.04.2011 р.), Х.: Вид-во НФаУ, 475.*

14. Kolodeznaya T.Yu., Ratushnaya K.L., Dobrova V.Ye. (2015). The analysis of compliance of bioethical norms of signing the informed consent during organizing clinical trial of drugs. *Topical issues of new drugs development: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (23.04.2015 р.), Х.: Вид-во НФаУ, 381.*

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

16. Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Ратушна К.Л., Андрєєва О.О. (2015). Інформована згода як один з ключових факторів управління ризиками щодо захисту добровольців при організації та проведенні клінічних випробувань. *Клінічні випробування лікарських засобів в Україні: матеріали V Науково-практичної конф. з міжнародною участю, Україна, м.Київ, 19-20 листопада 2015 р., 20-21.*

17. Колодєзна Т.Ю., Бездуна М. М., Зупнець К. О., Доброва В. Є. (2015). Аналіз результатів опитування здорових добровольців щодо якості життя при участі в клінічних випробуваннях лікарських засобів. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. VIII науково-практичної конф., м.Харків, 26-27 листопада 2015р.*, 14.

18. Колодєзна Т.Ю. (2016). Виявлення перешкод на шляху ефективного функціонування комісій з питань етики в Україні. *Медицина третього тисячоліття: мат. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м. Харків, 19 січня 2016 року*, 32.

19. Kolodyezna T.Yu. (2016). The study of the trial subjects' protection aspects during organizing and holding clinical trials in Ukraine. *Topical issues of new drugs development: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (21.04.2016)*, 131.

20. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye. (2016). The analysis of the Ukrainian RECs work as a part of the trial subject protection system. *Proc. of IX International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students "Actual problems of clinical and theoretical medicine" (20.05.2016)*, 29-30.

21. Доброва В.Є., Пахарина С.В., Распутняк С.С., Колодєзна Т.Ю. (2016). Професійна підготовка членів комісій з питань етики як фактор забезпечення якості захисту суб'єктів клінічних випробувань. *Мат. X наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Управління якістю в фармації» (20.05.2016)*, 66.

22. Kolodyezna T. (2016). The key issues of the trial subjects' protection during first in human and bioequivalence studies. *Proc. student & professional poster abstracts DIA 2016 (June, 26-30) Philadelphia, PA, the USA, 2016*, 8-9.

23. Колодєзна Т.Ю., Зупанець К.О., Доброва В.Є. (2017). Раціональність вибору методів для попередження та усунення ризиків у клінічних випробуваннях лікарських засобів. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. IX науково-практичної конф., (23.03.2017)*, 223.

24. Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2017). Обґрунтування необхідності впровадження системи електронної інформованої згоди у клінічні

випробування лікарських засобів в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. IX науково-практичної конф.*, (23.03.2017), 47-53.

25. Kolodyezna T.Yu., Zupanets K.O., Ratushna K.L. (2017). Study of needs in clinical trials quality management approaches improvement. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXIV International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (20.04. 2017) in 2 vol., Vol. 2.*, 135-136.

26. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю., Ратушна К.Л. (2017). Застосування методу САРА-планування для підвищення якості клінічних випробувань лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: мат XI наук.-практ. конф.* (19.05.2017), 54.

27. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2017). Використання системи електронної інформованої згоди комісіями з питань етики для підвищення рівня захищеності суб'єктів клінічних досліджень. *25 років діяльності Державного експертного центру: уроки минулого, погляд у майбутнє: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяч.. 25-річчю діяльності ДЕЦ МОЗ України*, (5-6.10.2017), 17-18.

28. Kolodyezna T.Yu., Zupanets K.O., Ratushna K.L. (2018). Analysis of approaches to preventive and corrective action plan desugn in clinical trials of drugs quality management. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 18-20, 2018) in 2 vol., Vol. 2*, 313-314.

29. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2018). Досвід використання електронного документообігу при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: мат. II Міжнар. наук.-практ. конф.* (28-29.03.2018 р.) у 2-х т., Т. 2, 108.

30. Колодєзна Т.Ю., Добрава В.Є., Зупанець К.О. (2018). Мета-аналіз щодо необхідності впровадження гармонізованої системи менеджменту якості

клінічних випробувань. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. X науково-практичної конф., (21.05.2018), 42-43.*

31. Колодєзна Т.Ю., Добрава В.Є., Зупанець К.О. (2018). Аналіз регуляторних документів щодо використання методу САРА-планування при організації та проведенні клінічних випробувань лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: мат. XII наук.-практ. конф., (18.05.2018), 95.*

32. Добрава В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2018). Аналіз регуляторних вимог щодо проведення процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей при організації та проведенні клінічних випробувань. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики: мат. VI міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., (25-26.10.2018), 125-126.*

33. Komarova A.P., Kolodezna T.Y., Zupanets K.O. (2018). Mapping in clinical trial: contemporary demands of the conventional processes. *Advances of science: proc. of articles the international scientific cinference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, (21.12.2018), 88-91.*

34. Добрава В.Є., Місюрьова С.В., Свід Н.О., Колодєзна Т.Ю., Дараселія Т.Б. (2019). Лабораторні підходи до проведення лікарського моніторингу антиепілептичних засобів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: мат. III Міжнар. наук.-практ. конф. (14-15.03.2019 р.) у 2-х т., Т. 2., 84-85.*

35. Darasselia T.B., Kolodyezna T.Yu., Svid N.O. (2019). The rationale of economic perception of the therapeutic drug monitoring use in healthcare system. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 10-12, 2019) in 2 vol., Vol. 2., 304-305.*

36. Kolodyezna T.Yu. (2019). Necessity of identifying barriers in interaction between the parties participating in clinical trials of drugs in the quality management systems context. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 10-12, 2019) in 2 vol., Vol. 2, 310-311.*

37. Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. (2019). Необхідність створення шляхів вдосконалення систем управління якістю, що застосовуються у клінічних випробуваннях лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: мат. XIII наук.-практ. конф., (17.05.2019)*, 68.

38. Bezugla N., Kolodyezna T., Popov O., Tymchenko Yu. (2019). Implementation of generic drugs classification as a tool for reasonable medication choice. *Proc. of International Conference "Pharmaceutical Drug Discovery & Advanced Drug Delivery Systems", Amsterdam, Netherlands, August 22-23, 2019*, 15.

39. Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Ратушна К.Л. (2019). Огляд сучасних світових підходів до управління клінічними дослідженнями. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. / у 2-х т., Т. 2*, 309-310.

40. Kolodyezna T.Yu. (2020). Evaluation of the state of risk-based quality management tools Implementation in clinical trials of drugs in Ukraine. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVII International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 8-10, 2020)*, 275-277.

ANNOTATION

Kolodyezna T.Yu. Substantiation of scientific and methodological approaches to improving the quality management of clinical trials of drugs. Qualifying scientific work on the rights of manuscripts.

Thesis for a Doctor of Philosophy in specialty 226 – Pharmacy (22 – Health care). – National University of Pharmacy, Kharkiv, 2020

The dissertation is devoted to the scientific substantiation of methodical approaches to quality management of clinical trials (CT) of drugs by studying the current state of implementation of quality management systems (QMS) in CT in

Ukraine, introduction of practical methods of risk management for research using the CAPA-planning tool, development of a methodological basis for work on improving the procedure for obtaining informed consent (IC), identification of obstacles in the communication processes that accompany the organization and conducting of CT and development of tools to overcome them.

Pharmaceutical companies around the world are trying to reduce the cost of launching new drugs on the market, which is constantly growing with the development of pharmaceutical and biomedical technologies, and at the same time accelerate the entry of the studied drugs on the world market. The final stage of drug development is the CT, for which even the potential possibility for quality loss can be critical for many years of development and research of a new drug. Therefore, there is a constant need to study the state of practical implementation of QMS in the work of organizations in the field of organizing and conducting of drugs CT and their certification, due to the need for continuous monitoring of such systems and development of new tools for quality management.

An important element of CT management is the documentation of all processes and procedures, and the complexity and branching of CT document management systems require a constant search for solutions to ensure the appropriate level of control and costs reducing. An increasing part of regulatory authorities in different countries and manufacturing companies prefer the transition to CT management using electronic document management systems. Domestic and international studies have shown that the complexity of information about future research is often unclear to the subjects, which can affect the quality of communication processes during the receipt of IC, and hence the degree of their protection. The introduction of world best practices and approaches to ensure the appropriate level of information and protection of the subjects today includes the development of such a tool as an electronic IC form. And the identification of obstacles in the communicative processes in the organizing and conducting of CT will improve them and develop tools to overcome them.

The first section highlights the results of the study of the current state of the world and domestic market of drugs CT, identifies a range of current problems of CT

quality management and the available ways to solve them. Research and experience of foreign and domestic scientists on aspects of development and implementation of approaches to CT quality management were analyzed. As a result of the research of theoretical and applied aspects of the implementation of the methodology of electronic document management in CT of drugs, the unconditional advantages of using electronic documents over paper ones were determined, including to ensure the appropriate level of security of subjects during signing the IC.

The second section substantiates and formulates the general directions of the dissertation research, purpose, defines the objects, stages, methods and research methodology.

The third section reveals the results of a systematic review and meta-analysis of scientific publications on the main recommendations for CT quality management. The study of the state of practical use of quality management tools in the domestic CT industry was conducted with the help of questionnaires developed by us and surveys of specialists from various organizations involved in these trials. It was found that according to the surveyed experts, the most frequently used tools to ensure the quality of drugs CT are monitoring / audits (48.4%) and routine internal quality control (47.5%). Only 42.4% of the surveyed specialists use a systematic approach to ensuring the quality of the processes of organizing and conducting CT. In addition, we found that not all QMS that are implemented in these organizations are certified. These results of the analysis of the implementation of QMS in the work of organizations, which are involved in the management and implementation of CT, allowed to conclude the insufficient level of implementation of practical use of QMS, which may affect the integrity and reliability of data and safety of subjects. The assessment of the level of knowledge of CT employees on the use of CT quality management tools showed their low level of knowledge to ensure the proper conducting of trial quality management at a sufficient level.

At the same time, the survey of specialists allowed to identify obstacles to communication that arise in the practical work in the field of CT, their causes, as well as the stages at which they occur. As a result of our dissertation research, a model of

communication processes between the parties involved in the organizing, management and implementation of CT of drugs was created.

The research conducted in the fourth section identified the need to develop practical methods for working with risk-oriented tools for trial quality management, continuous improvement of knowledge of CT staff on the possibilities and practical application of such tools, as well as wider implementation of QMS in the organizations and their certification. These results justified the choice of risk management method by correction and prevention of non-conformances during organizing and conducting of CT. According to the results of the survey of practical specialists in the field of organizing and conducting of CT, the presence of obstacles in the processes of communication between the parties which participate in the organizing and conducting of CT, possible factors that influence the obstacles appearance during the processes of interaction between the parties, the need for additional in-depth study of the problems of interaction between the parties involved in the organizing and conducting of CT of drugs and ways to solve them, as well as the development of recommendations and tools for quality management to effectively overcome existing barriers were identified.

The advantages of using the CAPA-planning method were determined, the level of normative regulation of the use of this method was analyzed, which showed insufficient regulation of aspects of practical work with this method. The classification of non-conformances according to the degree of severity of the threat to the process of conducting CT was made. The studied modern approaches to the practical use of the tool "CAPA-planning" allowed to determine the most convenient form of documenting this process. During the dissertation research methodical approaches to the use of the CAPA-planning method in the quality management of drugs CT were developed, for which an algorithm of specialists' work with this tool was created.

Based on the theoretical research conducted in the dissertation, a practical method of creating the CAPA-plan to correct and prevent risks to the quality of trial and an algorithm of practical work with the interfunctional process of non-conformances correcting and preventing during the organizing and conducting of CT.

To standardize the work process, the SOP for the clinical site staff work was created on the risk management by applying the CAPA-planning method.

Determining the effectiveness of the implementation of the SOP in practice showed a reduction of the time spent on the CAPA-plan creating after receiving comments from the party that conducted the inspection, as well as on the needed for measures provided in the CAPA-plan introduction and the number of agreements between the parties.

The analysis of the interaction of the parties that involved in the process of CAPA-planning to eliminate and prevent the non-conformances appearance in the CT, identified possible obstacles to the proper conducting of the entire cycle of stages of work with the method of CAPA-planning and practical approaches to improve communication in the process correction and prevention of non-conformances using the method of CAPA-planning were proposed.

In the fifth section a study of modern international and domestic approaches and trends in the use of electronic document management in the field of organizing and conducting of CT was conducted, which showed that pharmaceutical companies, regulators, contract research organizations (CROs) and researchers seek to use in the practical activities more electronic solutions for managing the processes of organizing and conducting the CT. The unconditional advantages of electronic document management systems for all parties involved in the planning, organizing and conducting of CT of drugs were identified.

In the course of the dissertation the research of tendencies on increase of protection of healthy volunteers / patients who participate in CT according to scientific sources the necessity of development of the electronic tool to increase the quality of conducting the procedure of signing the IC in Ukraine was substantiated. The criteria to be met by the electronic IC system have been developed, the advantages of using such a system and stakeholders in the use in practice were identified. The stages of development and implementation of the electronic IC system in Ukraine were identified, indicating the parties involved in the process, as well as the place of the

electronic IC system to ensure the appropriate level of protection of the rights, health and well-being of healthy volunteers / patients.

The analysis of communication processes between the parties which involved in the organizing and conducting of CT of drugs during the life cycle of the IC allowed to create a model of these processes between stakeholders at different stages of work on obtaining IC and theoretical aspects of improving such processes were formulated.

In the course of the dissertation the methodological approaches to the quality management of CT of drugs with the use of risk-oriented approaches to quality, theoretical and practical recommendations for the procedure of obtaining the IC from future subjects were improved. Also, further implementation of additional risk-oriented tools for CT quality management, improvement of approaches to increasing the level of protection of patients/ healthy volunteers who participate in CT of drugs and determining the current state of QMS use in practice of organizations in the field of CT organong and conducting in Ukraine.

Key words: clinical trials quality management, clinical trials, electronic document management, informed consent, communication in clinical trials, risk-oriented quality management, CAPA-planning.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД СУЧАСНОГО СТАНУ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	33
1.1. Світові та вітчизняні тенденції у сфері управління клінічними випробуваннями.....	33
1.2. Огляд основних проблем менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів і шляхів їх вирішення.....	41
1.3. Теоретико-прикладні аспекти впровадження методології менеджменту електронного документообігу в клінічних випробуваннях лікарських засобів.....	46
Резюме.....	70
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ НАПРЯМУ, ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ ТА МЕТОДІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	72
2.1. Обґрунтування напрямку дисертаційного дослідження.....	72
2.2. Загальна методика та методи дослідження.....	77
Висновки до розділу 2.....	83
РОЗДІЛ 3 АНАЛІЗ СВІТОВОГО ТА ВІТЧИЗНЯНОГО ДОСВІДУ ВИКОРИСТАННЯ МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ В КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	84
3.1. Аналіз аспектів менеджменту якості в системі дослідження та розробки лікарських засобів	84
3.2. Сучасний стан впровадження систем управління якістю в клінічних випробуваннях лікарських засобів в Україні.....	95
3.3. Обґрунтування необхідності розробки нових підходів до управління якістю у клінічних випробуваннях лікарських засобів..	104
Висновки до розділу 3.....	123

РОЗДІЛ 4 НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА УСУНЕННЯ РИЗИКІВ ЩОДО ЯКОСТІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ.....	125
4.1. Обґрунтування вибору методики планування усунення та попередження (САРА) невідповідностей для управління ризиками щодо якості клінічних випробувань лікарських засобів...	126
4.2. Методичні підходи до застосування методики планування усунення та попередження (САРА) невідповідностей у менеджменті якості клінічних випробувань лікарських засобів	140
4.3. Розробка моделі комунікативних процесів, що супроводжують усунення та попередження виникнення невідповідностей з використанням методу САРА-планування.....	151
Висновки до розділу 4.....	156
РОЗДІЛ 5 НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ ЕЛЕКТРОННОГО ДОКУМЕНТООБІГУ В КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	159
5.1. Аналіз особливостей управління документами в клінічних випробуваннях лікарських засобів.....	160
5.2. Обґрунтування необхідності розробки електронного інструменту для підвищення якості проведення процесу отримання інформованої згоди.....	166
5.3. Розробка методики впровадження системи електронної інформованої згоди.....	170
5.4. Теоретичні аспекти вдосконалення процесів комунікації зацікавлених сторін, залучених до процесів життєвого циклу інформованої згоди.....	181
Висновки до розділу 5.....	185
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	188
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	190
ДОДАТКИ.....	217

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДЕЦ МОЗ	—	Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України»
ДЛЗ	—	досліджуваний лікарський засіб
ДСТУ	—	Державні стандарти України
ЄС	—	Європейський Союз
ЗОЗ	—	заклад охорони здоров'я
ІЗ	—	інформована згода
ІРФ	—	індивідуальна реєстраційна форма
КВ	—	клінічне випробування
КДО	—	контрактно-дослідницька організація
КДЦ НФаУ	—	Клініко-діагностичний центр Національного фармацевтичного університету
ЛЗ	—	лікарський засіб
МОЗ	—	Міністерство охорони здоров'я
МПВ	—	місце проведення випробування
НФаУ	—	Національний фармацевтичний університет
ПР/ ПЯ	—	побічна реакція/ побічне явище
СОП	—	стандартна операційна процедура
СПР/ СПЯ	—	серйозна побічна реакція/ серйозне побічне явище
СУЯ	—	система управління якістю
США	—	Сполучені Штати Америки
BYOD	—	Bring Your Own Devices (концепція «Принесіть власний пристрій»)
САРА	—	corrective action and preventive action (коригувальні дії та попереджувальні дії)

CFR	—	The Code of Federal Regulations (Кодекс федеральних законів США)
CTTI	—	Clinical Trials Transformation Initiative (Ініціатива трансформації клінічних випробувань)
CV	—	curriculum vitae (біографія дослідника)
EMA	—	European Medicines Agency (Європейське агентство з лікарських засобів)
FDA	—	Food and Drug Administration (Управління з продовольства і медикаментів США)
GAMP	—	Good Automated Manufacturing Practice (Належна практика автоматизованого виробництва)
GCP	—	Good Clinical Practice (Належна клінічна практика)
GDP	—	Good Distribution Practice (Належна практика дистрибуції)
GLP	—	Good Laboratory Practice (Належна лабораторна практика)
GMP	—	Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)
GDPR	—	The General Data Protection Regulation (Загальний регламент захисту персональних даних осіб в межах Європейського Союзу та Європейської економічної зони)
ICH	—	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для людського використання)
ISO	—	International Organization for Standardization (Міжнародна організація стандартизації)
QbD	—	Quality by Design (якість шляхом розробки)

PICO	—	технологія пошуку, де P – population – досліджувана популяція, I – intervention – технологія, що вивчається, C – comparator – альтернативна технологія, O – outcomes – результати
SMO	—	Site Management Organization (Організація з управління місцем проведення випробування)
TACT	—	Transforming The Activation Of Clinical Trials (Ініціатива з трансформації активації клінічних випробувань)

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Активне зростання обсягу ринку клінічних випробувань (КВ) лікарських засобів (ЛЗ) вимагає постійного пошуку нових рішень щодо удосконалення організації та управління процесами планування, організації та проведення досліджень [1-7]. Забезпечення якості в цій галузі було визначено як один з пріоритетних напрямів не тільки науковцями, а й регуляторними органами, спонсорами досліджень/ контрактно-дослідницькими організаціями (КДО), працівниками місць проведення випробувань (МПВ), комісіями з питань етики [3-5]. Імплементация в практичну діяльність організацій теоретичних основ та практичних методик роботи, заснованих на ризик-орієнтованих підходах до якості, дозволила зменшити кількість відхилень від протоколу дослідження, зменшити витрати на моніторинг, підвищити ефективність роботи організацій, зменшити втрати коштів, пришвидшити збір даних, підвищити їх якість та надійність, а також пришвидшити вихід досліджуваного ЛЗ на фармацевтичний ринок [6,7].

Необхідність дослідження стану практичного впровадження систем управління якістю (СУЯ) в діяльність організацій галузі проведення КВ ЛЗ та їх сертифікацію зумовлено також потребою в постійному контролі за станом роботи таких систем і розробкою нових інструментів щодо належного менеджменту якості досліджень.

Проте, не варто забувати, що, окрім розвитку та удосконалення практичних і теоретичних підходів до менеджменту якості КВ ЛЗ, необхідно звертати особливу увагу на дотримання належного рівня захисту прав, здоров'я та благополуччя здорових добровольців/ пацієнтів, які беруть участь у дослідженнях [16-18]. Проведені вітчизняні та світові дослідження свідчать, що складність інформації, обмеження та процедури дослідження дуже часто є не зрозумілими для досліджуваних, що знижує темпи набору в дослідні групи, призводить до відмов від участі на різних етапах КВ, до порушень умов участі, а також може нести загрозу життю, здоров'ю або благополуччю пацієнтів/

здорових добровольців [46-48]. Відповідно до міжнародних та вітчизняних нормативних документів [13,14] захист досліджуваних є одним із першочергових завдань дослідження, а отже, з розвитком галузі мають постійно переглядатися інструменти й підходи до організації КВ задля дотримання належних умов.

Наукові дослідження різних аспектів організації та управління КВ та досліджень біоеквівалентності ЛЗ проводять І. А. Зупанець, В. Є. Доброва, С. Б. Попов, О. О. Андрєєва, Н. П. Безугла, К. О. Зупанець, О. О. Тарасенко, К. Л. Ратушна, О. С. Попов, Л. І. Ковтун, С. С. Распутняк, Н. О. Жукова, О. В. Сілантьєва, Т. М. Думенко. Питання впровадження електронних програмних продуктів у практичне використання під час організації та проведення КВ вивчають К. О. Зупанець, В. Є. Доброва, О. О. Андрєєва, Н. П. Безугла, К. Л. Ратушна, І. А. Зупанець, С. Б. Попов та ін. Організаційні аспекти планування та проведення КВ описано в роботах О. В. Посилкіної, О. В. Літвінової, О. В. Козирєвої.

Актуальність досліджень з удосконалення менеджменту якості сфери організації та проведення КВ нових ЛЗ зумовлено також розвитком технологічного забезпечення КВ ЛЗ, що потребує своєю чергою розробки та впровадження в практичну діяльність організацій нових методик, підходів та алгоритмів. Усе вищевикладене стало основою для визначення актуальності теми дисертаційного дослідження, формулювання мети, завдань, структури та логічної побудови дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Організація та проведення клінічних досліджень та вивчення біоеквівалентності» (номер державної реєстрації НДР 0114U00618). Тему дисертаційної роботи було затверджено на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 5 від 27.01.2017 р.).

Мета і завдання дослідження. Мета дисертаційного дослідження полягає в обґрунтуванні науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту

якості КВ ЛЗ з використанням додаткових інструментів для запобігання та усунення невідповідностей й впровадження електронного документообігу КВ.

Для досягнення визначеної мети необхідно було розв'язати такі завдання:

- провести дослідження сучасних тенденцій у сфері управління якістю КВ ЛЗ в Україні та світі задля створення теоретичного підґрунтя для удосконалення підходів та інструментів, що входять до СУЯ сторін-учасників галузі організації та проведення КВ;

- проаналізувати нормативно-регуляторні документи, настанови, рекомендації в Україні та світі, що регламентують процеси менеджменту управління якістю КВ нових ЛЗ, вивчити наукові джерела щодо основних проблем сфери управління якістю КВ;

- дослідити сучасний стан упровадження в практичну діяльність СУЯ КВ серед організацій, залучених до процесів організації та проведення КВ, визначити наявні проблеми функціонування цих систем та інструментів;

- вивчити наявність перешкод під час комунікацій сторін-учасників основних процесів організації та проведення КВ ЛЗ;

- дослідити інструменти для роботи з усунення та попередження невідповідностей під час організації та проведення КВ, розробити алгоритм ефективної практичної роботи спеціалістів з використанням інструменту «САРА-планування» для усунення та попередження невідповідностей;

- визначити зацікавлені сторони в процесах комунікацій під час усунення та попередження виникнення невідповідностей і створити модель їх взаємодії;

- проаналізувати можливості використання систем менеджменту електронного документообігу в рамках процесів організації та проведення КВ, розробити методичні підходи до роботи з такими системами;

- теоретично обґрунтувати необхідність підвищення якості процесу отримання ІЗ майбутніх досліджуваних, визначити найбільш ефективний інструмент, сформулювати вимоги до його роботи;

— проаналізувати роль зацікавлених сторін упродовж життєвого циклу ІЗ, дослідити процеси їх комунікації, створити модель ефективної взаємодії сторін-учасників організації та проведення КВ під час життєвого циклу ІЗ.

Об'єкти дослідження: міжнародні та національні нормативно-регуляторні акти, настанови та рекомендації, що регулюють сферу організації та проведення КВ в Україні, сферу менеджменту якості фармацевтичної галузі; національні нормативно-регуляторні акти у сфері електронного документообігу; наукові публікації щодо світових тенденцій розвитку й досвіду роботи сфери менеджменту якості КВ, особливостей вітчизняного досвіду менеджменту якості КВ; опубліковані або розміщені на офіційних сайтах статистичні дані щодо кількості та видів проведених або зареєстрованих КВ у США, Європі та Україні; науково-інформаційні дані, що містяться в базах даних PubMed/ Medline, SagePub; САРА-плани з результатами аудитів/ моніторингів/ контролю якості за різними формами, що було проведено різними організаціями; анкети для опитування вітчизняних спеціалістів галузі організації та проведення КВ ІЗ.

Предметом дослідження є сучасний стан впровадження в практичну діяльність СУЯ КВ, науково-методичні підходи до вдосконалення менеджменту якості КВ ІЗ в Україні в умовах постійного зростання ринку КВ.

Методи дослідження. У ході проведення дисертаційного дослідження було використано такі методи: синтез, абстрагування, узагальнення – для аналізу сучасних світових тенденцій у галузі практичного використання СУЯ у сфері організації та проведення КВ в Україні та світі, нормативно-регуляторних документів щодо регламентування проведення усунення та попередження невідповідностей у КВ. За допомогою методу мета-аналізу було обґрунтовано необхідність створення додаткових інструментів для підвищення якості проведення процесу отримання ІЗ в пацієнтів/ здорових добровольців. Визначення сучасного стану практичного використання СУЯ в КВ, рівня знань щодо ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості КВ серед спеціалістів галузі, наявності перешкод у процесах комунікацій між сторонами-учасниками організації та проведення КВ, а також етапів, на яких можлива поява

таких бар'єрів, було проведено за допомогою методу анкетного опитування вітчизняних спеціалістів, що працюють у галузі КВ. Отримані дані обробляли за допомогою методів статистичного аналізу – описова статистика, аналіз таблиць спряженості з розрахунком критерію Фішера або χ^2 . Для всіх розрахунків у дисертаційному дослідженні рівень статистичної значущості було визначено як 5 % ($p\text{-level} = 0,05$). Для розроблення алгоритму практичної роботи персоналу щодо усунення та попередження виникнення невідповідностей, взаємодії сторін-учасників під час роботи з використанням методу САРА-планування, створення моделі взаємодії зацікавлених сторін упродовж життєвого циклу ІЗ було використано методи логічного узагальнення, моделювання та загальну теорію побудови алгоритмів. Розроблення вимог до системи електронної ІЗ проведено за допомогою методів аналізу, синтезу, формалізації та моделювання. Для унаочнення отриманих розрахункових результатів та деяких теоретичних аспектів проведеного дослідження було використано графічні методи.

Наукова новизна одержаних результатів полягає в обґрунтуванні науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості КВ ЛЗ в Україні, а також у створенні на їх основі алгоритму практичної роботи з усунення та попередження невідповідностей у КВ, моделей взаємодії сторін-учасників процесів організації та проведення КВ ЛЗ під час роботи з менеджменту якості досліджень.

Уперше:

- розроблено алгоритм практичної роботи персоналу організації щодо проведення процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей у КВ;
- розроблено модель комунікативних процесів сторін-учасників процесу усунення та попередження невідповідностей;
- обґрунтовано необхідність створення додаткових інструментів для підвищення якості проведення процесу отримання ІЗ майбутніх досліджуваних шляхом розроблення додаткових інструментів для підвищення розуміння інформації стосовно КВ здоровими добровольцями/ пацієнтами;

- створено модель взаємодії зацікавлених сторін на різних етапах життєвого циклу інформованої згоди;
- сформульовано основні критерії та вимоги до системи електронної ІЗ, визначено переваги під час роботи з використанням такого продукту;
- створено модель комунікацій зацікавлених сторін упродовж життєвого циклу ІЗ у КВ.

Удосконалено:

- методичні підходи до менеджменту якості КВ ЛЗ з використанням ризик-орієнтованих підходів до якості;
- теоретичні та практичні рекомендації щодо проведення процедури отримання ІЗ від майбутніх досліджуваних.

Набуло подальшого розвитку:

- впровадження в практичну діяльність додаткових ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості КВ ЛЗ;
- удосконалення підходів до підвищення рівня захищеності пацієнтів/здорових добровольців за участі у КВ ЛЗ;
- визначення сучасного стану використання СУЯ в практичній діяльності організацій сфери організації та проведення КВ.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами дисертаційного дослідження розроблено СОП «Порядок роботи щодо проведення корекції та попередження виникнення невідповідностей шляхом використання методу САРА-планування» для роботи з процесом щодо усунення та попередження ризиків у Клініко-діагностичному центрі Національного фармацевтичного університету, що підтверджено актом впровадження (від 05 вересня 2019 р.), визначено підвищення ефективності процесу в разі використання розробленої СОП.

Обґрунтовано та створено підходи до удосконалення процесів комунікацій між сторонами-учасниками організації та проведення клінічних випробувань лікарських засобів під час життєвого циклу інформованої згоди, а також під час роботи з управління ризиками з використанням методу САРА-планування.

Розроблено підходи до впровадження системи електронної інформованої згоди в Україні, визначено вимоги та компоненти такої системи. Основні положення дисертаційного дослідження, викладені у:

— статтях «Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine», «Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності», «The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs» знайшли своє застосування у практичній роботі ТОВ «Біонорика» (акт впровадження від 11 червня 2020 р.), АТ «Фармак» (акт впровадження від 16 липня 20202 р.) та у навчальний процес кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія» (акт впровадження від 04 вересня 2020 р.).

— статтях «Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials», «Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials» знайшли своє застосування у практичній роботі АТ «Фармак» (акт впровадження від 16 липня 20202 р.), ТОВ «Біонорика» (акт впровадження від 11 червня 2020 р.), а також у навчальний процес кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія» (акт впровадження від 04 вересня 2020 р.).

— інформаційному листі № 333-2018 «Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового назального спрею на основі енісаміуму йодиду» знайшли застосування у практичній діяльності АТ «Фармак» (акт впровадження від 16 липня 2020 р.).

— методичні рекомендації 128.16/215.16 «Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень з біоеквівалентності у місці проведення випробування», затверджені Укрмедпатентінформ, знайшли застосування у діяльності ТОВ «Біонорика» (акт впровадження від 09 вересня 2016 р.).

Розроблений та затверджений Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України Інформаційний лист № 333-2018 за темою: «Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового назального спрею на основі енісаміуму йодиду». Інформаційний лист було направлено до Вищих медичних (фармацевтичних) навчальних закладів МОЗ України, науководослідних установ МОЗ України, науково-дослідних установ НАМН та НАН України, структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської міської державних адміністрацій, Державних управлінь справами, наукових медичних бібліотек.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, у якій викладено авторські дослідження щодо науково-методичних підходів до вдосконалення менеджменту якості КВ ЛЗ в Україні.

Дисертанткою особисто проведено аналіз світових та вітчизняних тенденцій у сфері управління якістю КВ ЛЗ, визначено стан впровадження електронних систем менеджменту документообігу в КВ; проведено анкетування для дослідження стану практичного впровадження систем менеджменту якості КВ та ризик-орієнтованих інструментів управління якістю, наявності перешкод процесів комунікацій між сторонами-учасниками організації та проведення КВ; побудовано теоретичну модель комунікативних процесів під час проведення усунення та попередження виникнення невідповідностей у КВ з використанням методу САРА-планування; створено модель комунікативних процесів зацікавлених сторін упродовж життєвого циклу ІЗ; обґрунтовано необхідність створення та впровадження системи електронної ІЗ для підвищення ефективності проведення процесу отримання ІЗ; надано науково-теоретичне обґрунтування впровадження САРА-планування для управління ризиками КВ; створено алгоритм практичного використання інструменту «САРА-планування» для роботи персоналу з усунення та попередження виникнення невідповідностей під час організації та проведення КВ ЛЗ.

Персональний внесок дисертантки в усіх працях, опублікованих зі співавторами (В. Є. Доброва, І. А. Зупанець, О. О. Андрєєва, Н. П. Безугла, К. О. Зупанець, С. К. Шебеко, К. Л. Ратушна, О. С. Попов, Ю. В. Тимченко, О. О. Ляпунова, Л. І. Ковтун, Т. С. Жулай, С. В. Пахарина, С. С. Распутняк), зазначено в тексті дисертації в списку фахових публікацій за кожною роботою окремо.

Співавторами наукових праць дисертантки захищено наступні дисертації: Доброва В. Є. «Наукове обґрунтування методології планування та оцінки доклінічних та клінічних досліджень лікарських засобів» (2013 р.); Зупанець К. О. «Теоретичні та науково-прикладні засади управління клінічними дослідженнями лікарських засобів на місці проведення випробувань» (2017 р.); Ратушна К. Л. «Науково-методичні підходи до управління даними при клінічних дослідженнях лікарських засобів» (2015 р.).

Визначення мети, завдань, обговорення отриманих результатів були проведені разом із науковим керівником. Усі наукові узагальнення, результати, висновки та рекомендації, викладені в дисертаційній роботі, виконані автором особисто.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертаційної роботи обговорено на міжнародних наукових конференціях: DIA Global 2016 (Philadelphia, PA, the USA, 2016), International Conference «Pharmaceutical Drug Discovery & Advanced Drug Delivery Systems» (Amsterdam, Netherlands, 2019), «Advances of science» (Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 2018), The First Black Sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine (Varna, Bulgaria, 2012), V Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Клінічні випробування лікарських засобів в Україні» (м. Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю «25 років діяльності Державного експертного центру: уроки минулого, погляд у майбутнє» (м. Київ, 2017), VI міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (м. Харків, 2018), International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors (м.

Харків, 2012, 2015, 2016), науково-практичній конференції «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (м. Харків, 2015, 2017, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (м. Харків, 2019), міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2018, 2019), науково-практичній конференції «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 2016 - 2019), Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new drugs development» (м. Харків, 2015 - 2020).

Структура та обсяг дисертації. Дисертація, викладена на 255 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту складає 170 сторінок.

Робота має 11 таблиць, 47 рисунків. Список використаних джерел включає 220 позицій, з яких 106 є іноземними.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД СУЧАСНОГО СТАНУ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ ТА ЕФЕКТИВНІСТЮ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1.1 Світові та вітчизняні тенденції у сфері управління клінічними випробуваннями

Галузь організації та проведення КВ ЛЗ і медичних технологій є дуже динамічною та постійно набуває змін. Кількість схвалень нових препаратів щороку залишається відносно рівною з 1950-х років, але вартість розробки нового препарату подвоюється приблизно кожні дев'ять років, а загальні витрати на розробку та дослідження продовжують зростати [1].

Найбільшу кількість КВ (41 %), за даними офіційного сайту ClinicalTrials.gov, проводять у США, а з урахуванням багатоцентрових досліджень, в котрих задіяні як МПВ в США, так і за їх межами, на США припадає 49 % досліджень. Одним з показників швидкого росту галузі є збільшення числа офіційно зареєстрованих досліджень на різних стадіях проведення більше ніж у 2 рази за період з 2013 до 2019 рр. (рис. 1.1) [2].

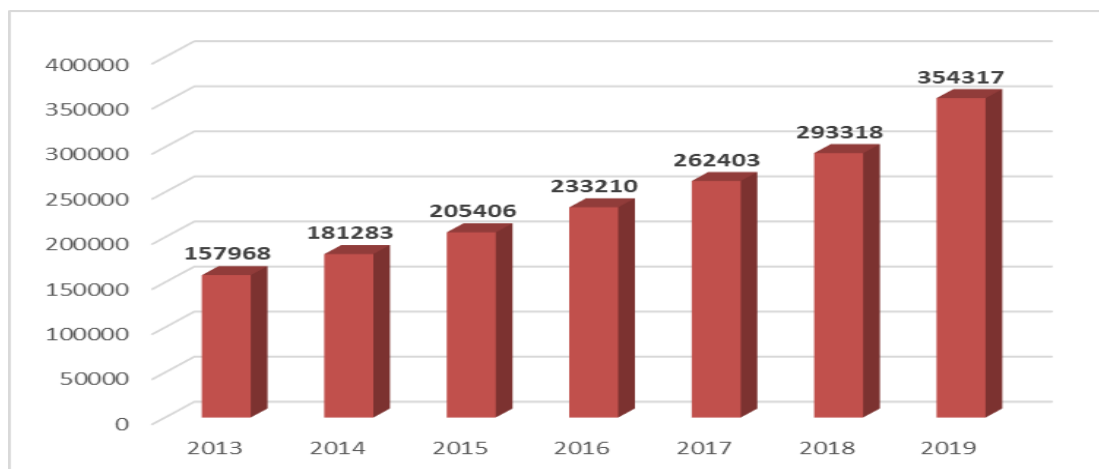


Рис. 1.1 Кількість КВ, проведених у США (2013 – 2019 роки), за даними порталу ClinicalTrials.gov

У табл. 1.1. наведено розподіл зареєстрованих КВ (2019 р.) за типом утручання відповідно до протоколу дослідження. Майже половина досліджень (46 %) – дослідження нових ЛЗ.

Таблиця 1.1

Кількість зареєстрованих КВ за видом втручання (2019 р.)

<i>Тип дослідження</i>		<i>Кількість досліджень</i>
Інтервенційне		278 432 (78,6 %)
Тип інтервенції	ЛЗ, біологічні препарати та ін.	148 645
	Поведінкові та ін.	74 483
	Хірургічні процедури	24 983
	Медичні вироби та технології	30 321
Дослідження спостереження		75 885 (21,4 %)
Разом		354 317

Розподіл кількості проведених КВ за фазами дослідження засвідчив, що більшість досліджень (35,9 %) – це дослідження II фази, 27,2 % – I фази, а найменше досліджень IV фази – 15,5 % (рис. 1.2).

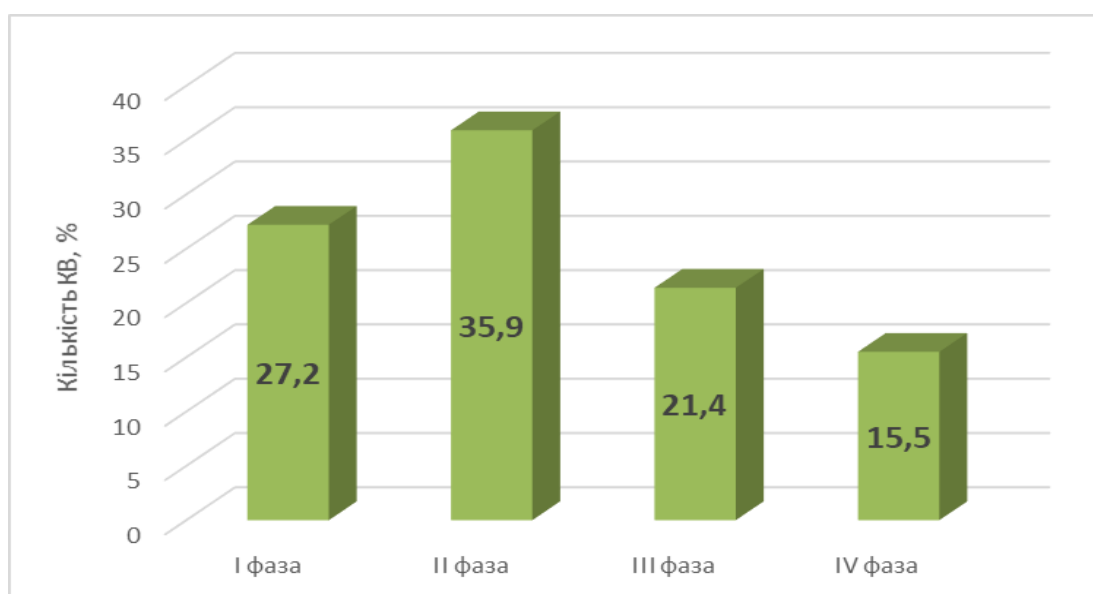


Рис. 1.2 Розподіл проведених КВ за фазами дослідження

За кількістю залучених до проведення дослідження МПВ більшість досліджень (80 %) використовує 1 МПВ, а багатоцентрових досліджень лише 8 % (рис. 1.3). Варто зазначити, що багатоцентрові дослідження проводять з використанням певних електронних продуктів для зменшення витрат грошей і часу на заповнення та пересилання документації між МПВ, через наявність можливості проведення віддаленого моніторингу з боку спонсора/ КДО стану виконання КВ на кожному конкретному МПВ в режимі реального часу, а також для унеможливлення фальсифікації записів у документації через використання персоналізованих даних авторизації користувачів у системі та використання електронних цифрових підписів.

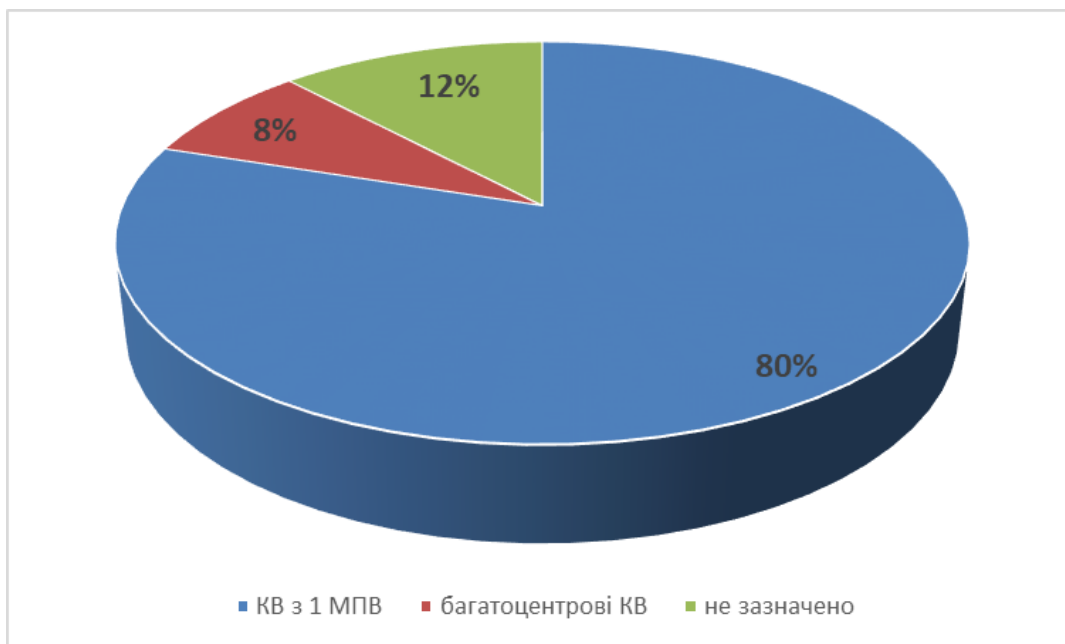


Рис. 1.3 Розподіл КВ за кількістю залучених до проведення МПВ

Метою модифікування процесів організації та проведення КВ є підвищення їх якості та ефективності, забезпечення збору більш надійних даних, а також забезпечення захисту суб'єктів дослідження. З цією метою застосовують велику кількість давно відомих інструментів, а також розробляють та впроваджують нові. Серед них внесення змін до настанов; використання ризик-

орієнтованих підходів до планування, організації та проведення КВ; навчання персоналу, модернізація систем управління якістю сторін-часників КВ ЛЗ; створення робочих груп/ проєктів/ ініціатив, що розробляють рекомендації та матеріали для практичного використання в роботі; оптимізація майбутнього дослідження ще на етапі планування через використання концепції «якість шляхом розробки» (QbD); залучення експертів тощо [3-5].

Останнім часом було створено достатню кількість ініціатив з поліпшення якості організації та проведення КВ ЛЗ, зокрема Clinical Trials Transformation Initiative (CTTI), організовану FDA та Дюкським університетом (США). У рамках цієї ініціативи створено понад 25 проєктів різних напрямів, реалізація яких дозволить поліпшити дизайн та проведення КВ. Ця ініціатива визначає якість КВ як відсутність помилок, що мають значення, тобто ті помилки, які істотно впливають на права і добробут учасників дослідження або на достовірність результатів [6-7]. Проєкти, розроблені CTTI, передбачають залучення більшої кількості необхідних зацікавлених сторін, зокрема пацієнтів, до обговорення досліджень, навчання персоналу відповідно до вимог ICH GCP, дотримання безпеки та етичності проведення КВ ЛЗ, впровадження належного планування заздалегідь, покращення галузі охорони в цілому, подальший розвиток нормативного регулювання галузі та підвищення якості й ефективності КВ. Упродовж роботи цієї ініціативи було запропоновано понад 30 доказово обґрунтованих комплектів рекомендацій, конструкцій та інструментів для покращення процесів організації та проведення КВ нових ЛЗ [7-8].

Ці рекомендації та інструменти мали значний вплив на галузь КВ (рис. 1.4).

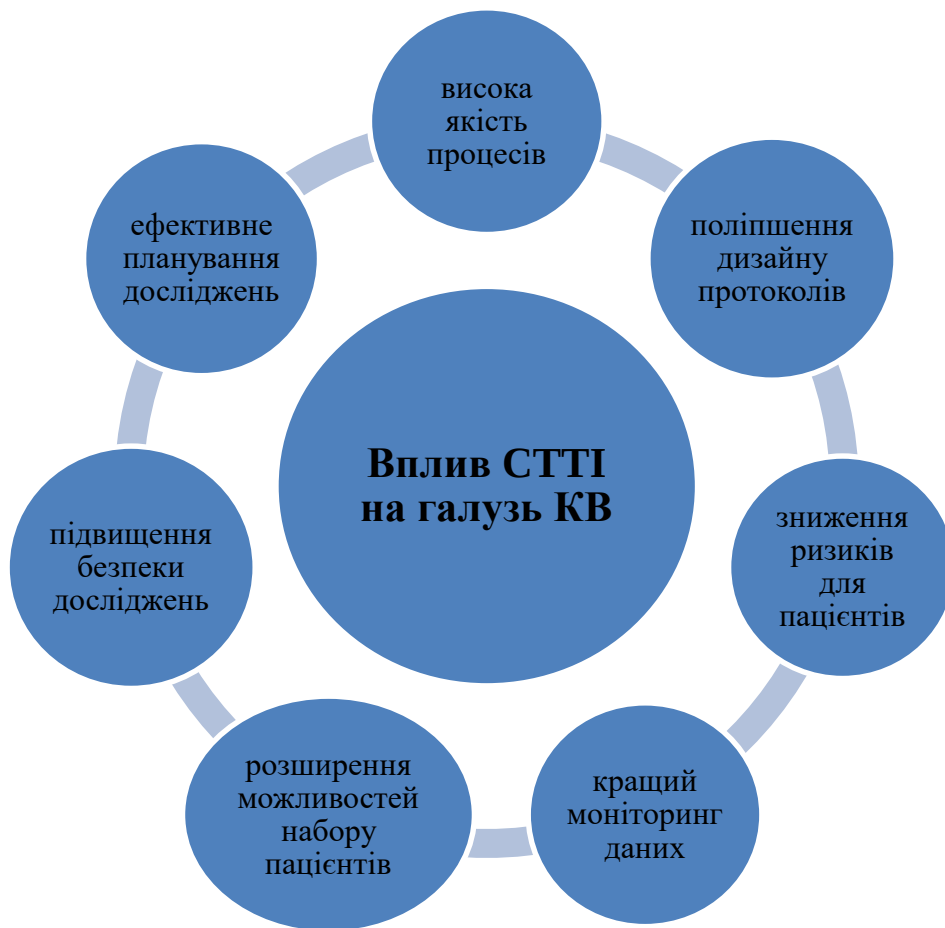


Рис. 1.4 Вплив ініціативи СТТІ на розвиток галузі КВ у США

Також популярності набуває залучення пацієнтів до обговорення певних моментів майбутнього КВ або проєктів нормативних документів у складі фокус-груп, що знижує виникнення ризиків, пов'язаних з неналежним виконанням добровольцями / пацієнтами умов випробувань, відповідності критеріям включення / невключення, з визначенням кінцевих точок, що мають значення [6, 7].

На сучасному ринку КВ в Україні, за оцінками експертів, проводять лише 10 – 15 % обсягів роботи від своїх можливостей (рис. 1.5) [8, 9]. Більшість досліджень, що проводять в Україні, є міжнародними, а отже, рівень та якість роботи українських компаній не поступається закордонним.

Гармонізація з міжнародними нормативно-регуляторними вимогами та стандартами якості діяльності організацій у сфері КВ робить ринок КВ в Україні привабливим для закордонних спонсорів.

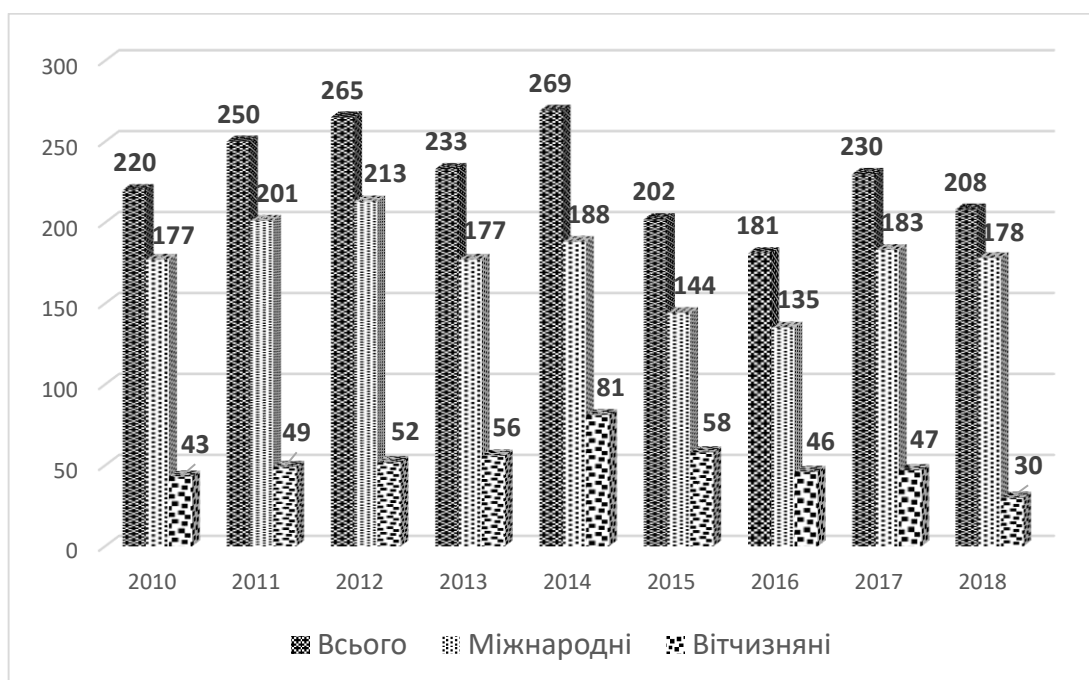


Рис. 1.5 Кількість дозволів на проведення КВ в Україні, виданих МОЗ України з 2010 до 2018 рр.

В Україні важливою складовою у забезпеченні якості проведення КВ з боку регуляторних органів є проведення клінічних аудитів випробувань для підтвердження відповідності чинним нормативно-регуляторним документам, які проводять співробітники регуляторного органу, що представлений у нашій державі ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ МОЗ). Клінічний аудит КВ – це процедура офіційної перевірки документів, приміщень, устаткування та обладнання, первинної документації, СУЯ та інших аспектів, що можуть вплинути на якість і надійність даних, отриманих під час проведення дослідження, які можуть міститися в ЗОЗ – місцях проведення КВ (клінічних базах), офісах спонсорів або КДО, фармакокінетичних лабораторіях та аутсорсингових компаніях, а також в інших місцях, які беруть участь у проведенні КВ. Регулярність проведення таких аудитів має забезпечувати належний контроль відповідності актуальним вимогам та регламентам, що впливає на рівень захищеності суб'єктів досліджень, надійності та достовірності

отриманих даних тощо. Кількість проведених аудитів ДП «ДЕЦ МОЗ України» за 2010 – 2018 роки наведено на рис. 1.6 [8, 9].

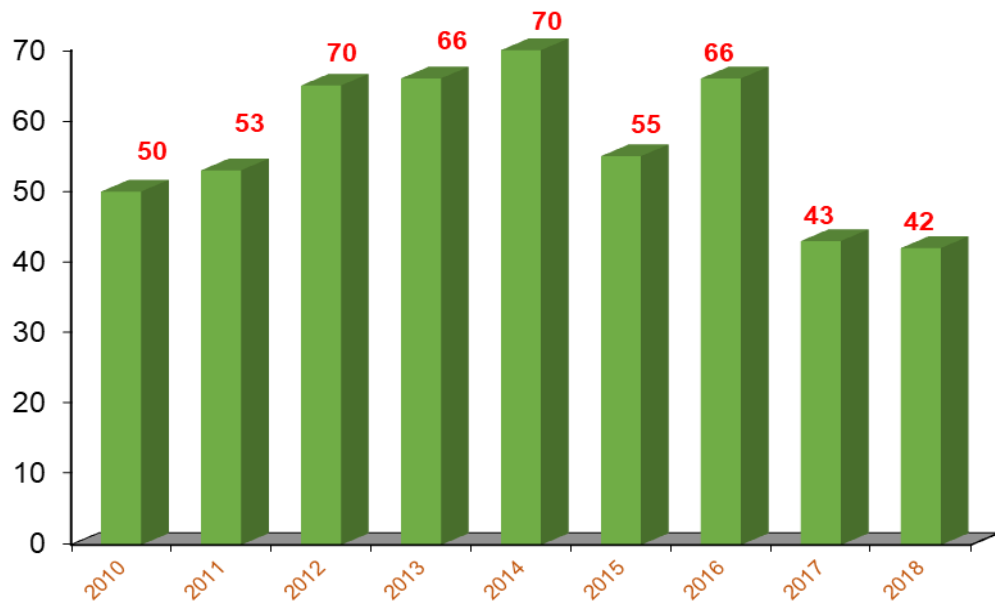


Рис. 1.6 Кількість проведених клінічних аудитів в Україні за 2010 – 2018 роки

Питанням менеджменту якості КВ ЛЗ останнім часом приділяють велику увагу через особливі вимоги до безпеки кінцевого продукту – нового лікарського засобу, виробу медичного призначення або технології лікування. Для цього організації, залучені до процесів з організації та проведення КВ, впроваджують СУЯ, розробляють інструменти та проводять контроль впровадження і використання. Належне дотримання всіх процедур дослідження і професіоналізм персоналу, залученого до організації та проведення клінічних випробувань в Україні, неодноразово підтверджено аудитами Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration (FDA)), а також Європейської медичної агенції (European Medicines Agency (EMA)) [10-13].

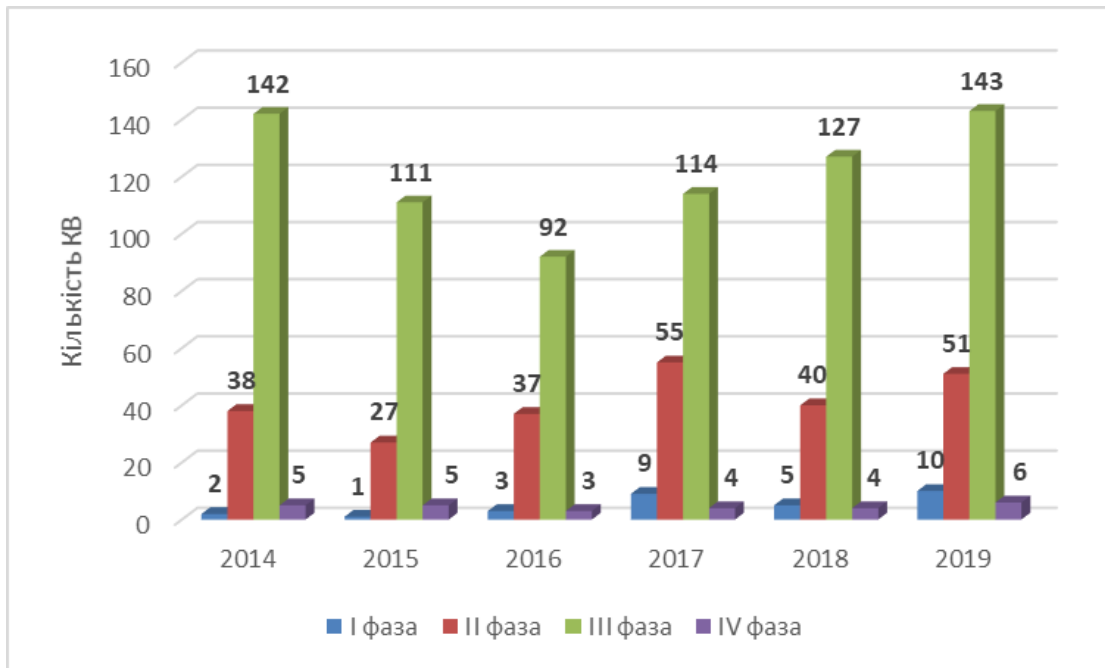


Рис. 1.7 Кількість проведених ДЕЦ МОЗ України клінічних аудитів міжнародних багатоцентрових КВ

Ще одним доказом високого рівня якості організації та проведення КВ ЛЗ в Україні є кількість міжнародних багатоцентрових КВ різних фаз (рис. 1.7) [8, 9].

Вимогами ICH GCP визначено, що відповідальною стороною за забезпечення якості КВ загалом і на кожному етапі окремо є спонсор [14]. Однак, спонсори досліджень більшу увагу приділяють впровадженню СУЯ, процедур та стандартизації роботи всередині своєї компанії. Але відповідальність на спонсорі лежить також і за менеджмент якості на МПВ та в інших організаціях, де проводять випробування. Вітчизняні спонсори КВ дуже часто екстраполюють свої інструменти та процедури управління якістю на інші організації, що не завжди є ефективним та правильним. Ще однією характерною рисою української галузі КВ є пряма взаємодія між спонсорами та МПВ, тобто відсутні організації-посередники, а саме КДО. Взаємодія спонсора з МПВ через КДО більше характерна для закордонних спонсорів, особливо під час організації та проведення багатоцентрових досліджень. Це зумовлено декількома факторами: КДО, що працюють всередині цільової для спонсора країни, добре обізнані щодо нормативно-регуляторних аспектів галузі КВ у певній країні; знають ринок

країни та мають налагоджені комунікації, досвід практичної роботи в цільовому середовищі; зосереджені на одночасній роботі з МПВ різних напрямів тощо. Така ситуація зумовлює появу на українському ринку організації та проведення КВ ЛЗ нового учасника в особі компаній з організації роботи на МПВ – Site management organization (SMO). Специфіка сфери КВ вимагає чіткого розподілу повноважень сторін та комунікацій між усіма сторонами-учасниками кожного процесу.

Сьогодні однією з основних проблем менеджменту якості КВ є недостатнє впровадження СУЯ в процеси КВ. Наукова спільнота постійно вдосконалює вже наявні інструменти та розробляє нові, більш ефективні. Проведене у 2011 році дослідження регуляторних вимог, що мають міжнародне значення, а також діють на території США та ЄС, визначило серед ефективних інструментів управління якістю клінічного етапу розробки нового ЛЗ належне фіксування та звітування про ПР/ ПЯ, оцінювання ризиків та невідповідностей до моменту випуску ЛЗ на ринок, програми з управління ризиками на різних етапах роботи, а також проведення незалежних аудитів для належної підготовки до інспекцій регуляторних органів [1, 4, 15, 16]. Ще одним важливим інструментом управління якістю постає необхідність проведення належної роботи щодо зауважень інспекцій та аудитів.

1.2 Огляд основних проблем менеджменту якості клінічних випробувань лікарських засобів і шляхів їх вирішення

Швидкий розвиток сфери менеджменту якості КВ нових ЛЗ є глобальною світовою тенденцією. Фармацевтичні компанії у всьому світі прагнуть зменшити витрати на випуск нового ЛЗ на ринок, проте вони невпинно зростають із розвитком різних сфер людської діяльності [3-5]. Оскільки найбільші втрати часу та коштів пов'язані з виникненням ризиків будь-якого рівня, то на сьогодні найбільш ефективною є робота з застосуванням ризик-орієнтованих інструментів управління якістю. У той час, коли не існує єдиного рішення щодо

управління ризиками в процесах організації та проведення КВ нових ЛЗ, більшість учасників галузі застосовує загальні підходи до менеджменту ризиків для усунення виявлених ризиків і запобігання небажаним подіям у майбутньому.

Іншим важливим напрямом розвитку менеджменту якості КВ є скорочення терміну активації КВ нового ЛЗ або технології лікування. Наслідками затягування цього процесу можуть бути значне підвищення витрат, зміна МПВ, зокрема зміна країни проведення, а також відтермінування доступності лікування для пацієнтів. З метою запобігання цьому в США Інститутом медицини та FDA було створено ініціативний проєкт з трансформації активації КВ (transforming the activation of clinical trials (TACT)). За час проведення пілотної фази проєкту було значно скорочено час роботи з виконання деяких етапів активації КВ [6, 7]. Також, трансформована схема виконання етапів активації КВ (проведення паралельних, а не послідовних процесів) дозволила зменшити витрати часу до 70%. А найважливішою особливістю, впровадженою в ході роботи цієї ініціативи, стала система відстежування стану перебігу робіт у режимі реального часу для дослідників та інших сторін, залучених до роботи з певним випробуванням. Таке перетворення зробило процес активації КВ у США більш прозорим та відкритим для спостереження. Слідом у ЄС Clinical Trials Regulation EU 536/2014 було закріплено, що необхідно уникати адміністративних затримок під час активації КВ, але це не має впливати на безпеку досліджуваних [17].

Якість клінічних випробувань залежить від способу їх проведення, що є необхідним для забезпечення достовірності результатів для визначення ефективності та безпеки тестованого діагностичного, прогностичного або терапевтичного продукту [18]. Крім того, етичне проведення клінічних випробувань має вирішальне значення для захисту прав та безпеки досліджуваних людей, що сприяє забезпеченню належного рівня якості КВ. Однак багато ризиків щодо якості можуть траплятися протягом усього часу організації та проведення КВ, що може підірвати обґрунтованість результатів КВ та загрожувати правам, благополуччю та безпеці досліджуваних суб'єктів. Ці

ризиками щодо якості охоплюють: відхилення від протоколу, погану якість проведення, випадкові помилки, неадекватне ведення обліку, неетичне лікування учасників КВ тощо, але не обмежуються ними [19, 20]. Визнаючи ці ризики якості в ході КВ, регулюючі органи, такі як Управління з харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) та Європейське агентство з лікарських препаратів (EMA), опублікували рекомендації, у яких підкреслено важливість підтримки високої якості протягом всього часу організації та проведення КВ [5, 21]. Ці ініціативи регуляторних органів змусили дослідників, що працюють у галузі КВ, та керівників МПВ усвідомити важливість відповідного інструменту управління ризиками, який застосовують попередньо не тільки для покращення якості КВ, але й для уникнення серйозних офіційних дій, коли вони не відповідають нормативним стандартам [22].

Також, у наукових літературних джерелах вітчизняними [23-27] та закордонними [3, 22, 28-32] науковцями описано структуру управління процесами, що є невід'ємною частиною ефективної СУЯ. Загальне розуміння кроків, необхідних для впровадження структури управління процесами, може забезпечити більший організаційний успіх у надійному впровадженні управління якістю процесів [33-37]. Успішне впровадження системи управління процесами дозволяє забезпечити виявлення і визначення ключових та критичних процесів, пов'язаних з клінічним вивченням ЛЗ, які мають бути визначені чітко та стисло у необхідній процедурній документації, яка є узгодженою та зрозумілою для використання. Це також забезпечує ефективну підготовку персоналу та можливість досягти успіхів у правильному виконанні процесу вперше. З іншого боку, це одна з обов'язкових складових для конкурентного функціонування сьогодні, особливо сфери організації та проведення КВ ЛЗ. Для подальшого впровадження системи управління процесами та ризик-орієнтованих концепцій постійно розробляється та удосконалюється супровідний інструментарій, який надає засоби та важливі приклади для виконання кожного кроку цієї системи [22].

Закордонні [38-40] та вітчизняні [41-45] вчені постійно розробляють та активно впроваджують у практичну діяльність галузі КВ різноманітні методи та інструменти управління якістю як досліджень загалом, так і окремих процесів. Також, колективом у складі професора І. А. Зупанець, професора В. Є. Добрової, доцента К. О. Зупанець, К. Л. Ратушної дуже детально було розглянуто підходи до управління КВ на МПВ [26, 41-64]. Загальні питання менеджменту якості роботи фармацевтичної галузі в Україні та шляхи удосконалення було розглянуто в роботах професора О. В. Посилкіної, доцента О. В. Літвінової, О. Б. Піняжко, професора В. О. Лебединця, професора О. М. Заліської [65-72].

Технологія управління ризиками необхідна для прийняття рішень, які не мають чітко врегульованого шляху розв'язання, тобто в ситуації, де є невизначеність. Виявлення ризиків для якості та їх оцінювання самі собою не мають значного результату [73-75], а результат управління ризиками полягає у виборі і реалізації стратегії контролю виявлених ризиків.

Інше дослідження було проведено для вивчення ефективності вдосконаленого ризик-орієнтованого інструменту управління якістю – ризик-орієнтованого моніторингу, а також економічного ефекту від його використання [15]. Було доведено, що оновлена модель ризик-орієнтованого моніторингу суттєво відрізняється від тієї, що існувала, дозволяє сфокусуватися на якості й продуктивності КВ, допомагає збільшити ступінь відповідності якості проведеного дослідження вимогам ICH GCP, а також дозволяє зменшити грошові витрати на проведення всього КВ на 5 – 35 % залежно від складності протоколу дослідження та терапевтичної сфери випробування.

FDA було створено та впроваджено в практичну діяльність настанову з ризик-орієнтованих підходів до моніторингу клінічного етапу розробки ЛЗ [76]. Зазначена настанова містить рекомендації з використання методів моніторингу, зокрема ризик-орієнтованих, документування процесів моніторингу, додаткові рекомендації щодо підвищення якості дослідження, а також шляхи зменшення паперової роботи. Метою настанови є скерування процесів моніторингу на

ризика для найбільш критичних елементів та процесів КВ для забезпечення належної якості дослідження, а також захисту суб'єктів дослідження.

Групою OPTIMON було проведено цілу низку досліджень з визначення стану використання інструментів управління якістю, а також розроблено підходи до підвищення ефективності їх використання [77]. Оцінювання ризиків та ризик-орієнтовані підходи до моніторингу є основними складовими цієї концепції. Їх використання на практиці дозволяє оптимізувати процеси проведення моніторингу на всіх етапах клінічного вивчення ЛЗ і, як наслідок, отриманти економічні, медичні та соціально-економічні переваги. Головною перевагою такого методу є визначення критичних даних та точок для перевірки.

Ще одним популярним інструментом менеджменту якості, який також знайшов широке активне впровадження, є використання концепції «якість шляхом розробки» (Quality by Design (QbD)). Ця концепція має на меті менеджмент якості шляхом виявлення та врахування ризиків для якості дослідження ще на етапах його планування та організації. Концепцію «якість шляхом розробки» використовують для створення протоколів дослідження, супровідної документації, планування поточних моніторингів, а також поліпшення роботи СУЯ в організації [78, 79].

Незаперечною перевагою ризик-орієнтованих підходів до якості є адаптивність роботи з такими інструментами, бо всі ці методики, що виявили ефективність у будь-якій галузі, можуть бути адаптовані для модифікації СУЯ.

У наукових роботах вітчизняних учених зазначено про недостатню урегульованість сфери менеджменту якості КВ ЛЗ, на відміну від сфери промислового виробництва ЛЗ [59]. На основі GMP, ICH Q8, Q9, Q10, вимог стандартів ISO було розроблено підходи та рекомендації для покращення і більш широкого практичного використання ризик-орієнтованих підходів щодо якості у сфері КВ [80-86].

Вище було описано низку найпопулярніших методів менеджменту якості. Така популярність цього напрямку досліджень та розробок пов'язана з їх високою

ефективністю, відносною дешевизною, а також зручністю у використанні в практичній діяльності.

Проте жоден з методів не є досконалим і має свої недоліки. Одним з них є необхідність додаткового та систематичного навчання персоналу для ознайомлення та використання нових методик. Також, ризик-орієнтовані підходи до якості на початковому етапі вимагають розроблення великої кількості процедур та документації з функціонування системи. Хоча існує потреба в проведенні більш детального дослідження і впровадження зручних інструментів для підвищення якості та ефективності роботи організацій у сфері організації та проведення КВ ЛЗ.

1.3 Теоретико-прикладні аспекти впровадження методології менеджменту електронного документообігу в клінічних випробуваннях лікарських засобів

Сучасний світ постійно трансформується з впровадженням нових рішень для підвищення ефективності, якості та комфорту. В Україні, активно розробляють і втілюють у життя реформу галузі охорони здоров'я, що є дуже важливим для добробуту громадян. Звичайно, в епоху цифрових технологій така реформа неможлива без ІТ-компонента, який спростив би процес зберігання та обробки медичних даних для пацієнтів і лікарів. Завданням електронної системи охорони здоров'я є забезпечення можливості використання пацієнтами електронних сервісів, що дозволить гарантувати виконання їх прав, зокрема щодо державних гарантій медичного обслуговування населення та запровадження в Україні електронного документообігу у сфері медичного обслуговування населення [87-89]. Відповідно до цієї мети державні органи активно розвивають сферу цифрових рішень в охороні здоров'я, що знаходить відображення у впровадженні в практичну діяльність спеціалістів галузі охорони здоров'я таких програмних продуктів, як: реєстр пацієнтів, реєстр декларацій про вибір лікаря, реєстр суб'єктів господарювання у сфері охорони здоров'я, реєстр медичних спеціалістів, реєстр медичних працівників, реєстр договорів

про медичне обслуговування населення, реєстр договорів про реімбурсацію, електронний рецепт, електронна історія хвороби, електронна декларація про вибір лікаря тощо. Такі програмні продукти сприяють більшій прозорості роботи галузі, зменшенню витрат часу та витрат, пов'язаних з веденням документації, зниженню адміністративного навантаження на лікарів, а також надають можливість зберігати повну медичну інформацію про пацієнтів в межах єдиної системи, створюють нові можливості для бізнесу, систематизують інформацію про лікарів, медичні заклади, їх ефективність та кваліфікацію [90-92]. Наслідком реформи, зокрема розроблення та впровадження нових цифрових рішень, є підвищення якості та ефективності надання медичних послуг, а отже якості та тривалості життя населення.

Створення всередині ЗОЗ єдиної електронної мережі документообігу дозволяє максимально спростити модель робочого процесу реєстрації та обслуговування пацієнта під час госпіталізації (рис 1.8). Завдяки автоматизації процесу реєстрації усіх записів про пацієнта (анамнезу, результатів лабораторних та інструментальних обстежень, опитування, призначення ЛЗ тощо) можна зменшити трудовитрати персоналу ЗОЗ на перенесення даних з однієї форми в іншу, а також на пошук та зберігання паперових документів, що відповідно дозволить зменшити і грошові витрати. Подібні системи широко впроваджують у практичне використання у європейських країнах, США, Японії та ін. [92, 93].

Втілення такої тенденції в охороні здоров'я в Україні має також стосуватися і галузі організації та проведення КВ ЛЗ. Беззаперечність переваг використання електронних рішень для практичної охорони здоров'я може створити підґрунтя для переведення КВ у формат «безпаперових», відповідно до світових тенденцій.



Рис. 1.8 Організаційна структура моделі робочого процесу охорони здоров'я з використанням систем електронного документообігу

З правового погляду відносини між сторонами у сфері електронних продуктів в охороні здоров'я регулює в Україні ціла низка нормативно-правових актів: Основи законодавства України про охорону здоров'я, Закони України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», «Про інформацію», «Про захист персональних даних», «Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах», «Про електронні документи та електронний документообіг», «Про електронні довірчі послуги» та ін. [94-100]. Відповідно до законодавства, адміністратором центральної бази даних електронної системи охорони здоров'я в Україні, яка зберігає всю введену інформацію, є Державне підприємство «Електронне здоров'я», що належить до сфери управління МОЗ, а власником цієї бази даних є держава. Також, нормативно-правовими актами врегульовано систему органів влади, що здійснюють державне регулювання у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації. До них належать: Кабінет Міністрів України, Міністерство юстиції України, Державна служба спеціального зв'язку та захисту інформації, Державне агентство з питань електронного урядування та Національний банк України. Відповідно до Закону України 2155-VIII від 05.10.2017 р. «Про електронні довірчі послуги» за кожним з цих органів закріплено певні повноваження (Додаток А).

Такий широкий спектр повноважень пов'язаний насамперед з тим, що електронна система буде містити велику кількість персональних даних та медичної інформації про громадян, доступ до яких має бути обмеженим з метою забезпечення їх захисту. З іншого боку, державні органи виконавчої влади мають забезпечувати гармонізацію коректної роботи електронної системи охорони здоров'я відповідно до міжнародних вимог та регламентів.

Більшість розроблених систем для використання в охороні здоров'я є результатом діяльності приватних компаній, хоча державні регулятори також прагнуть до оптимізації процесів шляхом використання ІТ-компонентів у роботі. Окрім розробки новітніх електронних програмних продуктів для практичної медицини, у сучасній науковій спільноті розробляють велику кількість програм

для використання і у сфері КВ. Наприклад, електронна первинна медична документація, системи електронної реєстрації даних, електронні індивідуальна реєстраційна форма та історія хвороби, електронне повідомлення результатів від пацієнта, електронний загальний технічний документ для подання до регуляторних органів, електронне оцінювання клінічних результатів, електронний файл дослідника (майстер-файл) та деякі інші. Кожна з цих програм може бути використана як самостійно, так і як частина загальної системи електронного документообігу під час організації та проведення КВ ЛЗ. Впровадження таких рішень має на меті перехід документообігу КВ в електронний формат, а самі КВ ЛЗ стануть «безпаперовими» [101-105].

Прихильність до використання таких систем може бути зумовлена їхніми перевагами, а саме: усунення непотрібного дублювання даних, зменшення можливості помилок під час перенесення даних, полегшення віддаленого спостереження за даними, сприяння доступу в режимі реального часу для перегляду даних, полегшення збору точних та повних даних тощо.

На сьогодні регуляторним органом у сфері КВ ЛЗ (ДЕЦ МОЗ України) було розроблено процедуру електронної подачі документів для отримання дозволу на проведення КВ або затвердження суттєвої поправки до протоколу дослідження. Впровадження цієї процедури з використанням електронного продукту значно спростило роботу для спонсорів, особливо для міжнародних багатоцентрових КВ.

Перехід до безпаперового формату діяльності означає необхідність у витратах часу та грошей на переобладнання організації та навчання персоналу роботи з новими системами або програмами, розробку нових СОП, проходження сертифікації відповідно до нормативно-регуляторних вимог тощо. Проте, перехід до повного електронного документообігу означає також і провадження системи його менеджменту, що дозволяє організації у перспективі зменшити витрати і підвищити ефективність роботи загалом. За наявності закритої системи електронного документообігу процес життєвого циклу документації може виглядати мати таких вигляд, як подано на рис. 1.9.

Кожен користувач цієї системи матиме можливість доступу до документації, що відповідає виконуваним функціям. Використання загальної системи менеджменту документообігу дозволяє також спростити роботу з архівування документації, оскільки цей процес може бути проведений відповідальною особою без значних витрат часу та тривалої підготовки, а ризик втрати та заміни документа неправильною версією знижується практично до нуля, оскільки остаточні версії документів є закріпленими. І мабуть найважливішою функцією щодо економії часу є можливість пошук документа в загальній базі документообігу. Так, наприклад, під час підготовки до проведення моніторингу або аудиту немає необхідності в переміщенні документів з місця їх зберігання (на відміну від паперових версій, для яких простір для зберігання є обмеженим).

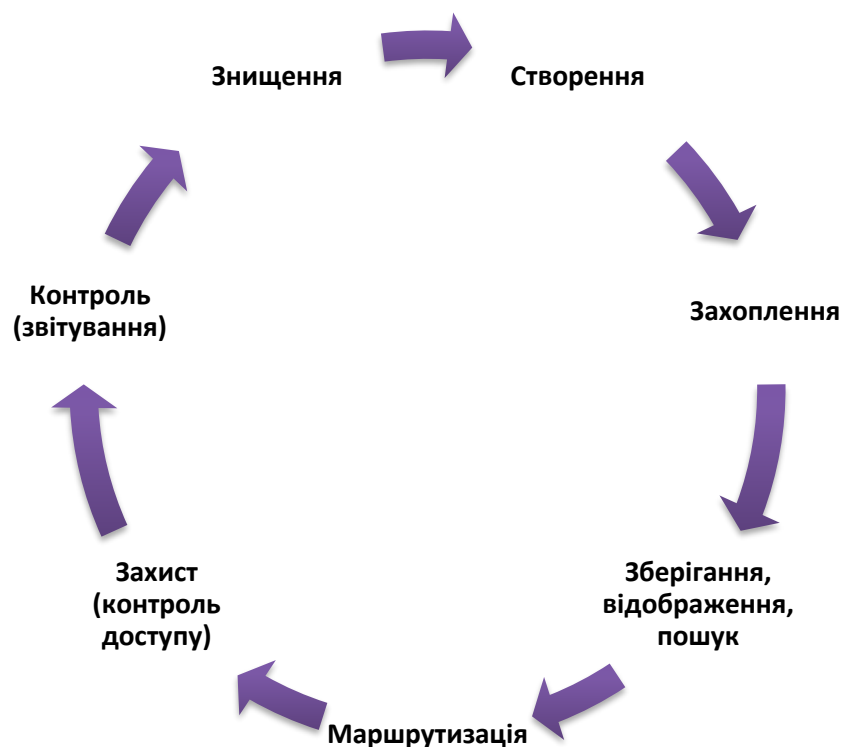


Рис. 1.9 Життєвий цикл документації в системі електронного документообігу

З боку користувачів подібних систем потрібні тільки наявність базових навичок роботи з персональним комп'ютером, його периферійним обладнанням (принтер або сканер – за необхідності) та знання процесу роботи з документацією організації. Відсутність необхідності використання складних програмних рішень дозволяє не витрачати додатково кошти на навчання персоналу роботи з ними. Під час підготовки кожного дослідження персонал проходить тренінги підготовки до початку проведення КВ, які охоплюють і питання правильності заповнення форм документації, якщо є відмінності від звичного процесу. Впровадження нових процедур будь-якою стороною, залученю до організації та проведення КВ ЛЗ, супроводжується розробкою СОП і доводиться до відома персоналу шляхом проведення тренінгу з роботи за новою процедурою.

Також треба пам'ятати про необхідність постійної підтримки технічної справності комп'ютерного забезпечення та своєчасного оновлення програмного забезпечення за необхідності. Актуальність комп'ютерного і програмного забезпечення безпосередньо впливає на правильність, ефективність і безпеку роботи системи.

Індустрія охорони здоров'я передбачає значний обсяг даних, що збирають вручну за допомогою контрастних внутрішніх ІТ-систем та численних документів, баз даних та форм. Запровадження систем управління документами дозволяє учасникам галузі охорони здоров'я створювати електронні записи про пацієнтів, у такий спосіб мінімізуючи ризик втрати важливої документації та збільшуючи доступ до безпеки. За даними компанії Mordor Intelligence, у 2019 році ринок систем електронного документообігу оцінювали в 4,89 млрд доларів США, і до 2025 р., як очікують, він досягне 10,17 млрд доларів США оскільки неорганізована структура систем документообігу ускладнює роботу великих організацій, отримання інформації, пов'язаної з бізнесом, та використання наявних даних. Проведені дослідження засвідчили, що система управління документами є ефективною для подолання таких викликів [106].

Дослідження, проведені компанією IBM (США), довели, що найбільші грошові витрати в разі втрати записів несуть саме учасники галузі охорони здоров'я (рис. 1.10), що складає 429 доларів США за один втрачений документ [107], що ще раз підтверджує важливість належного провадження процесів документообігу.

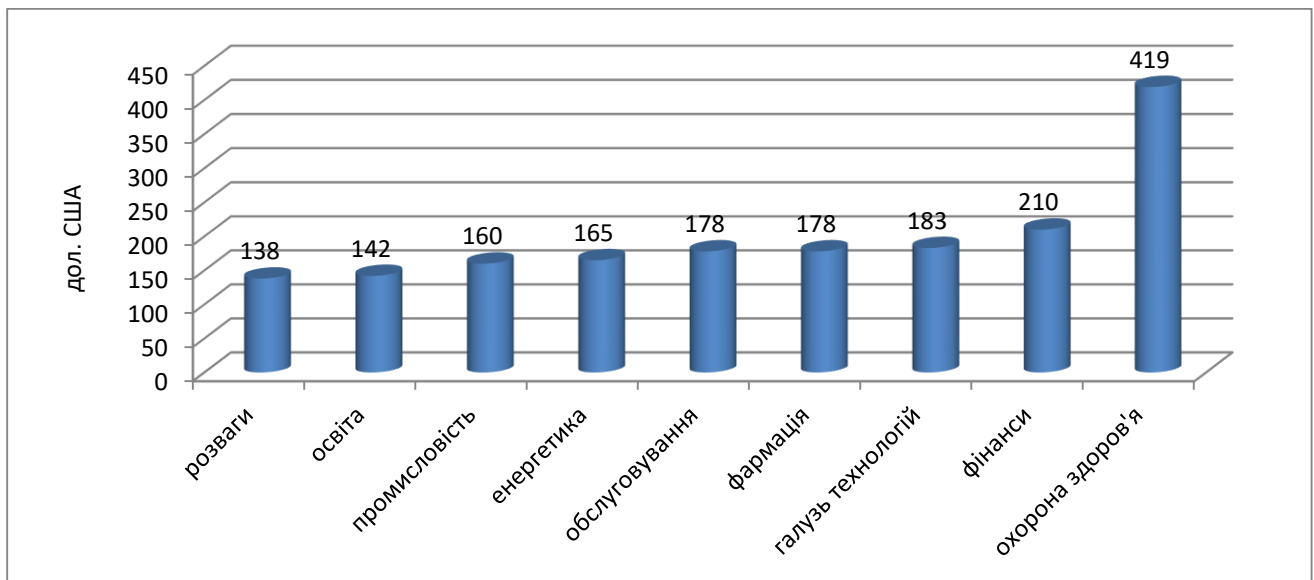


Рис. 1.10 Грошові витрати в разі втрати даних за різними галузями (на один документ)

Загалом, електронний документ – це певний набір інформації (текст, зображення, звукозапис тощо), збережений на комп'ютері (файли Word, Excel і т.п.). За властивостями (назва, автор, дата створення і т.д.) документ можна швидко знайти. Під системою електронного документообігу розуміють електронний архів документів або систему автоматизації процесів. Тобто така система здійснює зберігання, пошук, облік прав доступу до документів, а також відстеження руху документації. У результаті використання організацією системи електронного документообігу підвищується прозорість, продуктивність та відповідальність діяльності.

Серед завдань, що можна роз'язати шляхом впровадження систем електронного документообігу, виокремлюють:

- автоматизацію контролю виконання документів;
- підвищення дисципліни виконання процесів;
- скорочення часу узгодження документів;
- автоматизацію рутинних процесів документообігу;
- створення єдиного та безпечного місця зберігання документів;
- забезпечення системи безпеки;
- можливість розширення системи на структурні підрозділи організації (за потреби).

Для використання в роботі систем електронного документообігу необхідним є проведення попередньої підготовки: визначення вимог до системи, вивчення наявності на ринку необхідного продукту, створення нового програмного продукту (за необхідності), впровадження в практичну роботу системи. Найпростішим шляхом є застосування наявного на ринку продукту. Після оснащення робочих місць співробітників відповідно до вимог для роботи з електронним документообігом необхідно проводити валідацію цієї системи.

Значно складнішим є варіант, коли на ринку немає необхідного програмного продукту і постає завдання створення нового продукту, що буде відповідати усім необхідним вимогам. Для цього керівництво має визначити конкретні завдання, бюджет розробки та призначити відповідальних осіб. Час на впровадження електронного документообігу в цьому випадку буде залежати від виконання таких етапів: складання вимог до програмного продукту, пошук спеціалістів для створення продукту, складання та обговорення технічного завдання, процес розробки програмного забезпечення та валідація, оснащення компанії необхідним комп'ютерним обладнанням, інсталяція створеного продукту, навчання персоналу роботи з новою системою. На кожному з цих етапів обов'язковим є контроль належності виконання. Варто зауважити, що розробка програмних продуктів для сфери охорони здоров'я має враховувати специфіку даних, що буде обробляти електронна система. Врегульованість юридичних та етичних аспектів практичного використання таких систем має

гарантувати належний рівень захисту персональних та медичних даних, обмежене їх розповсюдження та збереження конфіденційності.

Прихильність до використання таких систем, на нашу думку, може бути зумовлена їхніми перевагами перед паперовою документацією, якою зараз здебільшого користуються. З-поміж переваг:

- полегшення збору точних та повних даних;
- усунення непотрібного дублювання даних;
- швидше заповнення усіх документів КВ;
- зменшення кількості документів, що потребують перевірки;
- відносно невелика вартість експлуатації;
- легкість архівування та подальшого зберігання усіх даних КВ ЛЗ;
- можливість віддаленого спостереження за перебігом КВ;
- зниження кількості аудиторських/ моніторингових візитів на МПВ;
- зменшення кількості помилок за рахунок внесення інформації одразу до бази даних;
- полегшення віддаленого спостереження за даними;
- сприяння доступу в режимі реального часу для перегляду даних;
- відстеження внесення змін до даних КВ за допомогою персонального доступу тощо.

Лише невелику частку КВ проводять з використанням електронних форм документації. Основна частка досліджень для фіксації інформації все ще має паперові форми [26,37]. Проте робота з паперовими формами документів має низку недоліків, наприклад [101]:

- обмежене місце для записів та виправлень у формах;
- можлива втрата документів;
- дублювання однакової інформації в різних документах;
- великі грошові витрати, пов'язані з їх використанням у роботі;
- помилки в записі даних не виявляються автоматично;
- неможливість відстеження внесених виправлень;
- неможливість відстеження часу та стану заповнення;

- наявність можливості фальсифікації підписів та дати або часу;
- великі обсяги паперу, що необхідно зберігати;
- необхідність перенесення інформації з паперових форм у загальну базу даних;
- внесенню інформації може перешкоджати незрозумілість рукописних записів у паперових формах документів;
- перенесення інформації в базу даних може створити додаткову можливість для появи нових помилок;
- необхідність візитів аудитора/ монітора для перегляду документів;
- великі витрати часу на заповнення та перевірку всіх форм.

Раніше проведені дослідження виявили, що в разі роботи з великою кількістю документів під час організації та проведенні КВ нових ЛЗ дослідники можуть робити помилки, деякі з яких надалі можуть вплинути на якість отриманих у випробуванні даних або зробити частину документів/ форм не придатними для подальшого використання [26, 37]. Використання електронних систем вводу інформації про КВ має зменшити загальну кількість помилок, зокрема за рахунок виключення тих, що виникли під час перенесення інформації з паперових форм у бази даних, а також шляхом сповіщення дослідника про внесені значення, що виходить за межу граничних величин [108]. Ще однією причиною помилок у роботі з паперовими формами документів під час організації та проведення КВ ЛЗ може бути псування форми (наприклад, загин сторінки в разі її копіювання), що може призвести до втрати частини даних, які містились у документі [26, 37, 109].

Також варто зауважити, що FDA не рекомендує використовувати паперову документацію як первинну через можливі помилки, причиною яких є людський фактор [103, 109]. Хоча, на відміну від електронної, паперова документація є знайомою для персоналу більшості МПВ та не потребує додаткового навчання для роботи з нею [110].

З іншого боку, використання в роботі паперових форм вимагає більших витрат часу та грошей на підготовку та перевірку наявності необхідної кількості

примірників остаточної версії документа, спеціально відведеного місця для зберігання під час та після закінчення використання, проведення постійного контролю умов зберігання архівної документації для запобігання її псуванню, зайвих витрат на утилізацію після закінчення терміну зберігання в архіві, додаткових грошових витрат на перевірку з боку спонсора або аудитора, а також витрат грошей та часу на пересилання документів поштою тощо.

Для зменшення впливу роботи з паперовими носіями документів поступово відбувається перехід до електронних рішень. Компанії з ЄС та США активно розробляють програмне забезпечення для різних користувачів, які є учасниками процесів КВ ЛЗ, а ефективність та якість роботи цих систем неодноразово було доведено в численних дослідженнях [104-108].

З-поміж інших продуктів – електронні опитувальники, електронна система оцінювання клінічних результатів, електронна форма ІЗ. Кожен з цих програмних продуктів має на меті підвищення рівня розуміння досліджуваними умов участі в дослідженні, зручність участі пацієнтів/ добровольців у дослідженні, можливість віддаленого зв'язку з командою дослідників, отримання даних від досліджуваних у режимі реального часу.

На відміну від паперових документів, електронний документообіг вимагає додаткових витрат на розробку та підтримку роботи програмного забезпечення, але під час подальшої експлуатації зменшує витрати часу та коштів. Процес архівування інформації на електронних носіях теж має низку переваг – немає потреби в організації спеціальних приміщень та простору, а також додаткових заходів щодо контролю умов зберігання.

Науковцями кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету було розроблено, валідовано, апробовано та успішно впроваджено в практичну діяльність електронну індивідуальну реєстраційну форму (eIPФ) для організації та проведення КВ ЛЗ [110]. У роботах професора В. Є. Добрової та доцента К. О. Зупанець було продемонстровано переваги застосування цього програмного продукту, а також

доведено ефективність роботи з використанням такого програмного забезпечення [26, 37], особливо в плані збереження належного рівня якості даних КВ.

Використання електронного програмного забезпечення має на меті підвищення якості та ефективності проведення як окремих процесів, так і всієї сфери загалом.

На сьогодні для більш широкого впровадження систем електронного документообігу в процеси організації та проведення КВ потрібні час та вкладення грошей, проведення навчання персоналу та ін. Також залежно від стану обладнання конкретного місця проведення випробування, лабораторії або контрактно-дослідних організацій, для використання найбільш сучасних рішень може знадобитися оновлення комп'ютерного забезпечення або окремих програмних продуктів. Але сучасне обладнання та програмне забезпечення в процесі їх використання можуть не тільки знизити витрати на виконання деяких процесів, а й збільшити прибуток.

Будь-яка система електронного документообігу зберігає та обробляє персональні дані громадян. З цим питанням пов'язана низка юридичних аспектів щодо захисту персональної інформації та передачі її третій стороні. Міжнародні нормативно-правові акти містять жорсткі вимоги використання персональних даних громадян для захисту їх в еру цифрових технологій. Для країн Європейського Союзу найважливішим документом у цій сфері є Директива Європейського Парламенту та Ради 95/46/EC The General Data Protection Regulation (GDPR), а заходи безпеки під час роботи з персональними даними описано в настанові Security Measures for Personal Data Processing та настанові з Європейського законодавства у сфері захисту даних [111, 112]. В Україні ці питання врегульовано Конституцією, Законом України «Про захист персональних даних», «Типовим порядком обробки персональних даних», «Порядком здійснення Уповноваженим Верховної Ради України з прав людини контролю за дотриманням законодавства про захист персональних даних» [97, 113-115]. Ці нормативно-правові акти містять положення щодо визначень,

порядку та обсягу роботи з персональними даними, а також умови їх використання та зберігання.

Захисту персональних даних, що збирають під час проведення КВ, має бути приділено велику увагу. Це пов'язано насамперед з тим, що, окрім персональних даних особистого характеру, особи, задіяні в процесах планування та проведення КВ, взаємодіють ще і з медичною інформацією. Не варто також забувати, що відповідно до етичних норм проведення КВ участь здорових добровольців або пацієнтів має бути добровільною і забезпечено конфіденційність даних про участь. Використання електронних документів та програм в охороні здоров'я загалом та у КВ зокрема регулюється нормативно-регуляторними документами в кожній країні окремо. Глобальними світовими нормативно-регуляторними актами для сфери електронних систем у КВ є Належна практика автоматизованого виробництва (GAMP), Кодекс федеральних законів США щодо електронних записів та підписів (21 CFR part 11), відповідні пункти Належної клінічної практики (ICH GCP) та Належної виробничої практики (ICH GMP) [14, 116-119].

Пандемія респіраторної коронавірусної хвороби COVID-19 значно вплинула на виконання усіх процесів охорони здоров'я. Суворі карантинні заходи змусили залишатися вдома всіх пацієнтів, окрім тих, що перебувають у гострому стані й потребують негайної госпіталізації. Планові оперативні втручання та візити до лікарів було відкладено до моменту зниження рівня захворюваності. Але пандемія вплинула не тільки на лікування населення, а й на сферу організації та проведення КВ ЛЗ. Більшість КВ по всьому світу було поставлено на паузу через ризик можливого інфікування під час візитів до МПВ добровольців/ пацієнтів, залучених до випробування.

З початком пандемії захворювання COVID-19 лікарі, дослідники й регуляторні органи різних країн у сфері охорони здоров'я почали приділяти значну увагу не тільки заходам щодо боротьби з новим захворюванням, а і заходам з підвищення рівня захищеності учасників КВ в умовах світової пандемії [120, 121]. Оскільки найдієвішими заходами стримування рівня захворювання

було визначено самоізоляцію та соціальне дистанціювання, то дослідники все більше використовують у КВ електронні рішення та засоби телемедицини.

Одним із способів зменшити навантаження на пацієнтів за їх участі у КВ спеціалісти сфери організації та проведення КВ визначають децентралізовані клінічні випробування. Бо саме такий варіант досліджень дозволяє забезпечити безпеку пацієнтів та постійну участь у випробуваннях під час пандемії [122, 123].

Ключовими елементами, що забезпечують переваги для пацієнтів у використанні такого виду досліджень під час пандемії, є [120-123]:

— програми для пацієнтів: дозволяють учасникам давати інформовану згоду за допомогою електронного додатку, заповнювати електронні щоденники та опитувальники, отримувати нагадування про візити та мотиваційні повідомлення, а також брати участь у телефонних викликах із персоналом МПВ. Це означає, що очні зустрічі можна замінити, але пацієнти залишаються на зв'язку та беруть участь у дослідженні, дослідник може ефективно контролювати їх безпеку, а якість даних підтримується на належному рівні;

— безпосереднє постачання лікарських засобів пацієнтові: необхідно переконатися, що досліджувані ЛЗ доставляють пацієнтам до їхнього будинку, навіть коли вони не можуть або не хочуть відвідувати МПВ. Отже, пацієнти можуть дотримуватися свого графіка лікування, зберігаючи безпеку та беручи участь у такий спосіб, який відповідає їхнім потребам;

— датчики: підтримують віддалений збір даних безпосередньо від пацієнта (наприклад, носіння пристроїв, які контролюють рівень активності) або їх оточення (наприклад, якість повітря). Це може замінити деякі традиційні методи та зменшити кількість фізичних зустрічей;

— охорона здоров'я вдома: прості тести та процедури, такі, як забори крові та записи життєво важливих показників, можна проводити вдома, коли пацієнтів відвідує медсестра, що дозволяє пацієнтам успішно завершити деякі або всі візити, не вирушаючи на МПВ.

FDA зазначає, що пандемія COVID-19 може впливати на проведення всіх КВ ЛЗ. Перешкоди можуть виникати, наприклад, через карантинні обмеження,

закриття окремих МПВ, обмеженнях у подорожах/ пересуваннях, перебої у постачання ДЛЗ або з причини інфікування персоналу чи пацієнта коронавірусною інфекцією COVID-19 [121]. Розроблене в березні 2020 р. та оновлене в липні 2020 р. настанова FDA щодо проведення КВ медичних продуктів під час пандемії COVID-19 містить декілька ключових аспектів щодо використання електронних засобів під час проведення КВ, а саме:

- беручи до уваги безпеку досліджуваних, цей період спонсор має передбачити альтернативні шляхи оцінювання ефективності та переносимості ЛЗ. До таких способів належать: телефонні дзвінки, віртуальні візити або інше, що забезпечить належний рівень захисту;

- якщо особисте виконання моніторингового візиту не є можливим, то спонсор дослідження має розглянути способи проведення віддаленого моніторингу;

- необхідним є забезпечення належного рівня проведення процедури отримання ІЗ від пацієнтів, що перебувають у ізоляції.

Саме ці зазначені аспекти зумовлені тим, що FDA враховує неможливість моніторів мати фізичний доступ до МПВ для проведення моніторингових візитів згідно із запланованим графіком через розповсюдження респіраторної хвороби, викликаной коронавірусом SARS-CoV-2. Проте виконання моніторингу є необхідним для своєчасного виявлення невідповідностей, зокрема критичних та значних відхилень від протоклу дослідження. З цією метою спонсор має передбачити можливість проведення моніторингу одним зі шляхів: а) посилення централізованого моніторингу – телефонні контакти з МПВ для перевірки проведення процедур дослідження, статусу пацієнтів; б) віддалений моніторинг [121].

Також актуальним є отримання ІЗ від пацієнта за допомогою комп'ютерних технологій у разі його перебування на ізоляції у зв'язку з пандемією COVID-19, оскільки наявні рекомендації щодо роботи персоналу з дотриманням заходів стримування розповсюдження хвороби забороняють заходити до палати пацієнта тим, хто не задіяний у поточному лікуванні. FDA рекомендує за потреби отримання від таких пацієнтів ІЗ для участі в КВ

телефонні або відеодзвінки разом з електронними формами ІЗ та обов'язковою ідентифікацією усіх учасників процесу [121].

Оскільки суб'єктом КВ ЛЗ є людина, то виникає низка питань стосовно дотримання належного рівня захисту прав, здоров'я та благополуччя досліджуваних. Основним інструментом для захисту добровольців / пацієнтів є належне та якісне виконання процедури отримання ІЗ до початку будь-яких процедур дослідження [14, 124]. ІЗ не є новим інструментом, але за його допомогою можна впевнитись у добровільності та усвідомленості участі досліджуваних у КВ. Хоча в процесі отримання ІЗ дослідники можуть стикатися з певними труднощами, що в майбутньому можуть вплинути на якість отриманих даних у ході КВ. Однією з найбільш поширених проблем є розуміння добровольцями та пацієнтами інформації викладеної у формі ІЗ, про дослідження, у якому бажають взяти участь. Проведені наукові дослідження показали не тільки засвідчили існування такої проблеми, а й уможливили припущення стосовно шляхів її розв'язання (Додаток Б). Більшість пропозицій стосуються спрощення мови написання інформації у формі, що має полегшити розуміння специфічної медичної термінології [125-140].

Серед запропонованих способів спрощення сприйняття специфічної медичної інформації здоровими добровольцями/ пацієнтами групами дослідників з різних країн було використано аудіо- та відеоматеріали, фотонівели, повторні опитування після ознайомлення з інформацією, тестування, опитування щодо добровільності участі у КВ. Усі ці інструменти мали на меті підвищення рівня розуміння досліджуваними або їх законними представниками інформації про КВ ЛЗ, у якому є бажання взяти участь [129, 136, 138, 140].

Використання кожного з цих інструментів окремо є ефективним та статистично значуще відрізняється результатом розуміння спеціальної медичної термінології проти стандартного подання інформації про дослідження у формі ІЗ. Наукові дослідження довели, що комбінування цих інструментів може мати значно ефективніші результати [126-128, 130]. Так, наприклад, комбінація

подання інформації у формі ІЗ та повторного опитування досліджуваного щодо розуміння умов та обмежень у разі участі у КВ була більш ефективною, ніж використання кожного інструменту окремо.

Можна зробити припущення, що поєднання більше, ніж двох інструментів з перелічених може значно підвищити рівень розуміння медичної інформації у формі ІЗ здоровими добровольцями/ пацієнтами, оскільки така комбінація буде більш персоніфікованою за стандартний виклад інформації у формі ІЗ. З іншого боку, персоніфікований підхід до процесу ознайомлення досліджуваного з інформацією про КВ є виправданим та може бути більш ефективним за стандартний через різницю в психологічних типах людей, темпераментах особистості та особливостях осмислення отриманої інформації.

Нещодавні наукові дослідження [141] засвідчили, що додавання тестових запитань до відеопрезентації статистично значуще підвищує рівень сприйняття інформації, ніж використання відеопрезентації або тестування окремо. Отже, доцільним видається комбінування різних інструментів для підвищення рівня розуміння здоровими добровольцями / пацієнтами медичної інформації, наведеної у формах ІЗ.

Створити комбінації різних інструментів для підвищення якості отримання ІЗ можна різними шляхами. Перший варіант може бути такий: унаочнення інформації, що міститься у формі ІЗ, їх презентація здоровим добровольцям і проведення опитування після ознайомлення. Такий варіант вимагатиме значних витрат часу дослідників для належного виконання процедури отримання ІЗ, а від спонсора – грошових витрат для створення наочного супроводження медичної інформації щодо умов проведення та обмежень у разі участі в кожному конкретному дослідженні, що планується. З боку добровольця / пацієнта знадобиться витратити певну кількість часу на візити з отримання інформації, що може створювати незручності та спричинити відмову від участі через небажання витрачати час на процедуру отримання та підписання форми ІЗ. Саме через складнощі у використанні цей варіант не є зручний та ефективний для впровадження в практичну діяльність.

Іншим варіантом комбінації є створення ресурсу або програмного забезпечення, що дозволить досліджуваним віддалено переглянути унаочнену інформацію про майбутнє КВ ЛЗ та поставити запитання досліднику, на які дослідник, відповідальний за процес отримання ІЗ, надасть відповіді, що значно зекономить час як добровольців, так і дослідників. Залежно від психологічного типу конкретної людини для перегляду та розуміння інформації кожен майбутній досліджуваний зможе обрати більш зручний для себе спосіб подання інформації такого ресурсу або програми: аудіо- або відеоматеріали, текстові роз'яснення або інше. З боку спонсора безперечною перевагою буде адаптивність такої системи до різних КВ. Цей варіант видається зручним для використання та може бути ефективний під час проведення процедури отримання ІЗ.

З метою оцінювання можливостей впровадження електронної системи для отримання ІЗ нами було проведено мета-аналіз наукових публікацій бази даних PubMed. Пошук проведено за ключовим словом «electronic informed consent», мова публікацій – англійська, період публікації – з 2014 до 2019 рр. За введеними параметрами пошуку було знайдено 314 публікацій у наукових журналах. Розподіл матеріалів за роками опублікування наведено на рис. 1.11. Найбільшу кількість статей було оприлюднено в період з 2015 до 2018 рр. 94,26 % від усіх знайдених наукових літературних джерел були дослідницькими роботами, також серед джерел є систематичні огляди, мета-аналізи та редакторські передові статті.

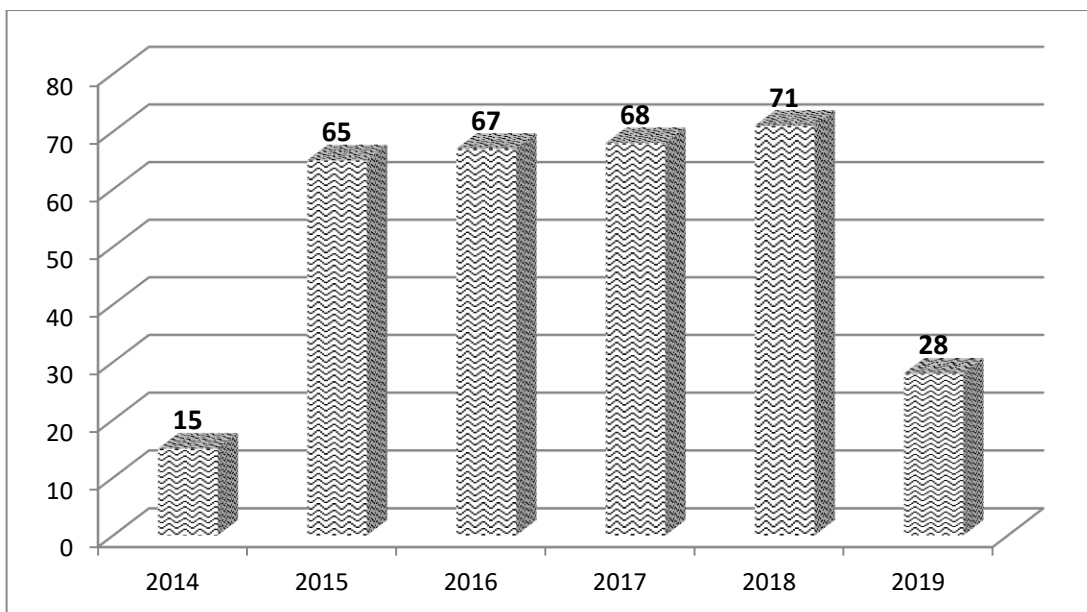


Рис. 1.11 Кількість публікацій бази даних PubMed за роками опублікування

Тематика знайдених наукових публікацій належала до різних галузей медицини (рис. 1.12), серед яких: питання загальної медичної практики (12,4 %), деякі аспекти клінічних випробувань (10,8 %), гінекології (10,2 %), проблемні питання педіатрії (6,1 %), трансплантології (7,6 %), юридичні аспекти медичної практики (7,0 %) та ін. У найменшій кількості джерел було висвітлено питання неврології (1,9 %) та офтальмології (1,6 %).

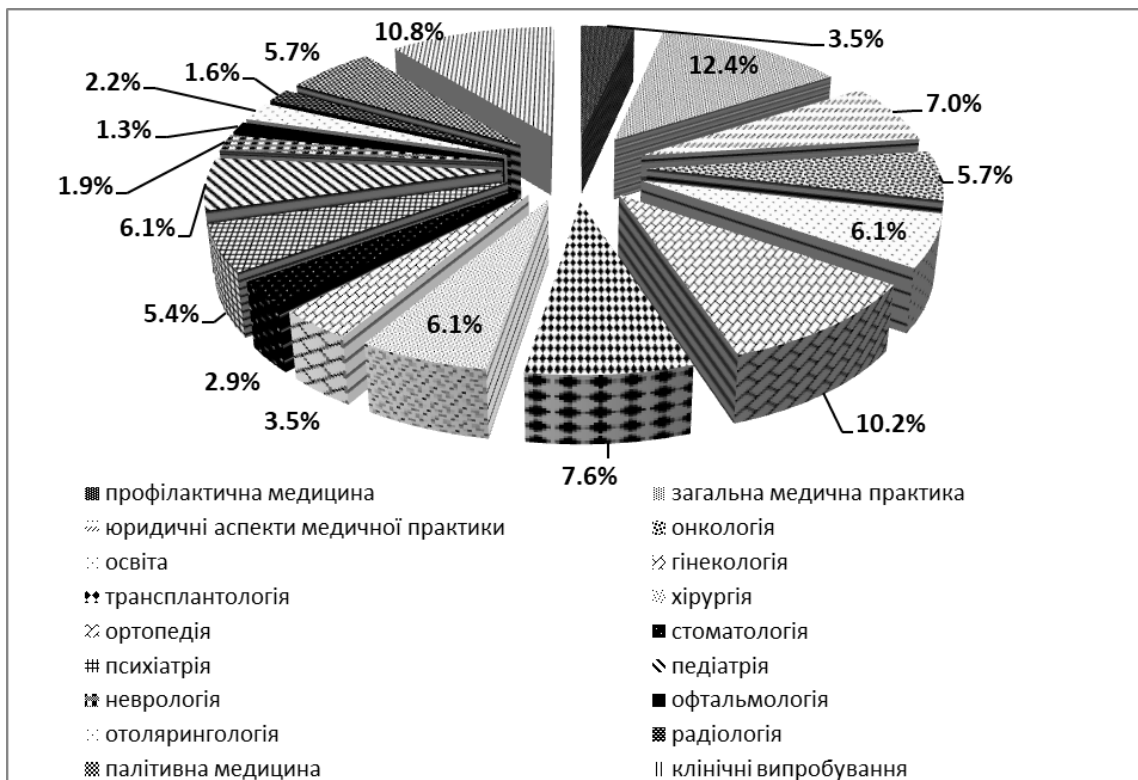


Рис. 1.12 Галузева тематика знайдених наукових літературних джерел

Ознайомлення зі змістом анотацій знайдених наукових публікацій дозволило відібрати такі, що більш точно відповідають тематиці пошукового запиту. Серед джерел були статті, що висвітлювали спірні питання отримання ІЗ, вивчення аспектів психологічного стану пацієнтів до та після інформування стосовно майбутньої процедури, дослідження адміністративних відмінностей у процедурі погодження ІЗ комісією з питань етики, необхідність гармонізації вимог до процесу взяття ІЗ у недієздатних осіб, обсяг отримання ІЗ на проведення втручання, вплив засобів масової інформації на процес отримання ІЗ, вивчення перешкод на шляху розуміння інформації під час ІЗ, конфлікт інтересів/ дилема між конфіденційністю та ІЗ, а також необхідність розкриття інформації, юридичне регулювання отримання ІЗ, оцінювання підготовленості лікарів до проведення процедури взяття ІЗ та навчання персоналу, етичні аспекти новітніх медичних технологій, дослідження бажання ділитися електронною медичною інформацією, проблеми взяття ІЗ в педіатричній / підлітковій медичній практиці, пошук шляхів для покращення розуміння під час взяття ІЗ,

отримання ІЗ на використання медичної інформації в інших цілях, вивчення факторів впливу на прийняття рішення в разі підписання ІЗ на втручання, обсяг інформування під час взяття ІЗ, використання комп'ютерних технологій та систем телемедицини для отримання ІЗ. Для подальшої роботи було відібрано 10 наукових статей.

Дослідження використання електронних рішень під час підписання ІЗ засвідчило ефективність застосування такого інструменту для проведення КВ, для яких час початку терапії або медичного втручання є визначальним у кінцевому успіху лікування пацієнта. Особливо це стосується КВ у сфері кардіологічних захворювань, невідкладних станів та інших захворювань, під час лікування яких час має важливе значення для процесу одужання та реабілітації. Наприклад, у США в 2016 – 2017 роках було проведено пілотне дослідження для отримання ІЗ, у якому було застосовано систему електронної ІЗ. З використанням електронної системи час отримання згоди був вірогідно менший майже у 2 рази, ніж з використанням паперових форм для проведення інформування пацієнта ($28,5 \pm 9,9$ хв за використання електронної форми та $57,3 \pm 24,7$ хв за використання паперової; $P=0,002$). До того ж іншою перевагою стала можливість отримати згоду дистанційно, оскільки втрата дорогоцінного часу могла істотно вплинути на результат втручання та лікування загалом. Також у результаті дослідження з'ясували, що використання електронної форми ІЗ для інформування пацієнтів може підвищити кількість включень у КВ та оптимізувати час, витрачений на рандомізацію [142].

Вивчення впливу використання мультимедійної платформи під час проведення процесу інформування та отримання ІЗ на індукцію овуляції, внутрішньоматкову інсемінацію та запліднення *in vitro* на розуміння пацієнтами можливих ризиків та ускладнень процедур засвідчило, що такі інформаційні інструменти значно краще готують пацієнтів та збільшують комфорт проведення майбутньої процедури, бо містять більш зрозумілу інформацію щодо ризиків та подальшого догляду, а також дозволяють сформулювати та задати необхідні питання [143].

У результаті дослідження використання електронної форми ІЗ для полегшення набору вагітних жінок у КВ було з'ясовано, що лише 1,6 % суб'єктів мали труднощі у використанні запропонованої електронної форми. Серед проблем, що виникали, були складнощі у використанні онлайн-системи та проблеми з електронним підписом. Також варто зазначити, що в цьому дослідженні 93 % учасників обрали використання електронної форми, а не паперової. З усіх суб'єктів, що погодились пройти процес отримання ІЗ за допомогою електронного ресурсу, 86 % дали свою згоду електронно [144]. Такі результати доводять безперечні переваги як для пацієнтів, так і для лікарів у разі використання електронної форми ІЗ під час попереднього інформування.

Інше дослідження [139, 145, 146] довело, що електронна ІЗ може допомогти індивідам з низьким рівнем освіти краще зрозуміти інформацію про КВ, надану для ознайомлення.

Таблиця 1.2

Оцінювання ресурсу GeneScreen для отримання ІЗ на генетичний скринінг

<i>Параметр оцінювання</i>	<i>Середнє</i>	<i>SD</i>
Розуміння головних цілей дослідження (оцінка від 1 до 5 балів)	3.93	0.98
Час, проведений на вебсайті (від 1.48 хв до 25,78 хв)	8.68	6.33
Ступінь довіри до вебсайту (оцінка від 1 до 6 балів)	5.16	0.67
Розчарування вебсайтом (оцінка від 1 до 6 балів)	2.2	1.13

Результати оцінювання впливу використання засобів онлайн-навчання та електронної ІЗ у разі погодження на участь у генетичному скринінгу засвідчили високу довіру учасників до використовуваного вебсайту – 5,16 бала з 6 можливих, а розчарування ресурсом було на рівні 2,2 бала (табл. 1.2) [147]. Серед учасників дослідження 37,8 % мали вищу освіту, 24 % закінчили повний курс коледжу, 9,2 % мали повну загальну середню освіту.

Дослідження перспектив використання форми ІЗ за допомогою фокус-груп пацієнтів у США [148] виявило найбільшу схвильованість пацієнтів через можливий обмежений доступ до комп'ютерів, проблеми з наявністю якісного інтернет-з'єднання у віддалених населених пунктах, а також низький рівень комп'ютерної грамотності серед людей похилого віку. Також було порушено питання довіри, приватності та конфіденційності під час використання таких технологій.

Оскільки процес отримання ІЗ від майбутніх суб'єктів дослідження є ключовим аспектом захисту їхніх прав, здоров'я та благополуччя під час КВ, то важливою є правильність виконання цієї процедури. Вивчення досвіду використання електронної форми ІЗ на лікування дозволило з'ясувати, що електронні форми мали позитивний вплив на робочий процес догляду за пацієнтами – відмічено 97 % учасників проєкту. Порівняння рівня помилок у паперових та електронних формах виявило, що серед паперових форм ІЗ губилися 24 % форм, а для електронних форм цей показник склав 0 %. Рівень помилок у паперових формах склав 7 % проти 0,32 % в електронних. Також 98 % пацієнтів, що взяли участь у проєкті, віддали перевагу на користь використання електронної форми [149-153].

Такі дані свідчать про високу надійність та зручність використання електронних форм для отримання ІЗ, хоча застосування таких форм і пов'язане з певними сумнівами і занепокоєнням. Розробка такої системи для впровадження в сферу організації та проведення КВ ЛЗ в Україні видається доцільною та такою, що дозволить забезпечити належний рівень захисту суб'єктів дослідження, знизити витрати часу та грошей на підготовку та проведення процедури отримання ІЗ, зменшити кількість помилок у формах та кількість втрат заповнених форм.

Отже, підсумовуючи вищевикладене, можемо констатувати, що прагнення до ширшого впровадження електронних програмних продуктів у практичне використання є загальною тенденцією для всіх сфер людського життя. Такі рішення мають суттєві переваги перед паперовим документообігом, яким

послугуються й досі у КВ. Проте варто зауважити, що використання таких рішень для роботи з електронними медичними даними має бути достатньо обґрунтованим та захищеним від втручання третіх сторін.

РЕЗЮМЕ

КВ є складним і комплексним процесом, організація та проведення якого суттєво впливає на достовірність та якість отриманих даних, а отже і на безпеку тестованого ЛЗ. Специфіка клінічного етапу розробки також полягає в тому, що суб'єктом дослідження є людина, що зумовлює жорсткі вимоги до захисту прав, здоров'я та благополуччя досліджуваних.

Така особливість досліджень вимагає розробки для покращення роботи та постійного контролю процесів. З цією метою у світовій та вітчизняній практиці впроваджують у діяльність СУЯ та інструменти для менеджменту якості. Ці системи й інструменти дозволяють підвищити якість та ефективність процесів організації та проведення КВ, знизити економічні витрати на випуск ЛЗ, а також отримати статистично достовірні та надійні дані щодо ефективності й безпеки досліджуваного ЛЗ.

Науковці всього світу постійно проводять дослідження щодо ефективності та рентабельності використання наявних сьогодні інструментів менеджменту якості КВ і розробка нових інструментів, рекомендацій та настанов для модифікації процесів і максимізації отримуваної вигоди. На сьогодні перевагу надають ризик-орієнтованим підходам та інструментам до управління якістю.

Іншим важливим аспектом модернізації галузі охорони здоров'я, зокрема і сфери КВ, є створення та використання новітніх електронних програмних продуктів для роботи з медичною інформацією. Такі ІТ-компоненти мають на меті не тільки спрощення роботи фахівців, зменшення витрат часу та коштів, а й додатковий захист здорових добровольців і пацієнтів. Так, використання електронної форми ІЗ може підвищити якість проведення процесу отримання ІЗ через краще розуміння майбутніми досліджуваними спеціальної медичної

термінології, наведеної в інформації для пацієнта/ здорового добровольця, а отже, дозволить забезпечити належний рівень захищеності досліджуваних.

Усе вище викладене вище і зумовлює актуальність проведення подальших наукових досліджень у цьому напрямку.

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ НАПРЯМУ, ЗАГАЛЬНОЇ МЕТОДИКИ ТА МЕТОДІВ ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Обґрунтування напрямку дисертаційного дослідження

Світовий ринок фармацевтичної галузі в 2019 р. був оцінений в 1,25 трлн доларів США, що свідчить про його зростання у 3,2 рази порівняно з 2001 р. [154]. Швидкий темп зростання українського фармацевтичного ринку робить його привабливим для інвесторів через те, що темп зростання перевищує глобальні темпи, а частка України у світовому фармацевтичному ринку складає близько 0,3% [155,156]. Для глобального світового ринку темпи зростання у 2018 – 2022 рр. визначаються на рівні 3 – 6 % [157]. Важливим аспектом зростання ринку є витрати прибутку на пошук, розробку і дослідження нових ЛЗ. Щорічно у світі проводять понад 300 тис. КВ нових ЛЗ або технологій лікування [2]. Клінічне вивчення нового препарату є складним і відповідальним процесом, адже саме від якості проведення цього етапу досліджень залежить подальша доля препарату.

За останні роки спостерігається значне зростання зацікавленості в забезпеченні якості й удосконаленні організації та проведення клінічних досліджень лікарських засобів, пошук шляхів управління дослідженням. Особливу увагу приділяють питанням належного управління даними, ризиками для дослідження та системності підходів до якості [3, 4, 28-31, 61, 64, 102, 152]. Використання в практичній діяльності під час організації та проведенні КВ ЛЗ настанов GCP, Q8, Q9, Q10, стандартів серії ISO 9001 дозволяє створити загальну концепцію СУЯ в організації, визначити її актуальність, забезпечити гармонізацію між різними учасниками галузі, що продемонстровано регуляторними органами різних країн (FDA, EMA), ініціативами СТТІ і ТАСТ, а також дослідницькими групами OPTIMON тощо [6, 10, 11, 40, 80-86].

Також все більш широкого розповсюдження набувають планування, організація та проведення КВ з використанням концепції Quality-by-Design, як одного з основних підходів до менеджменту якості дослідження [33, 35, 79]. Доведено ефективність роботи відповідно до положень концепції, що сприяє зниженню кількості помилок/ невідповідностей, мінімізації ризиків ще до початку дослідження, підвищенню рівня якості отриманих даних, зменшенню витрат часу та грошей, а також підвищенню рівня захищеності досліджуваних, що беруть участь у КВ [3, 15, 19-21, 34, 36, 63, 73].

Окремої уваги заслуговують питання належності захищеності здорових добровольців/ пацієнтів, які беруть участь у дослідженні. Світова спільнота [136-138, 142-144], як і вітчизняні науковці [23, 24, 41-43, 55, 60], з розвитком галузі КВ ЛЗ проводять постійне вивчення стану захищеності прав, здоров'я та благополуччя, а також розуміння досліджуваними критеріїв включення/ невключення, умов участі в дослідженні та обмежень [46-48] і, за необхідності, розробляють додаткові інструменти, що мають на меті забезпечити належний рівень захисту на постійній основі [47, 126].

Розвиток цифрових технологій мав значний вплив і на галузь організації та проведення КВ ЛЗ. Впровадження нового програмного забезпечення дозволило зменшити кількість помилок у даних, збільшити швидкість заповнення документації, виключити дублювання записів, мінімізувати ризики втрати даних, забезпечити віддалене заповнення форм документації тощо [101, 149-153]. Використання електронних програм для роботи з медичними даними створило необхідність впровадження регуляторними органами додаткових вимог до забезпечення належного рівня захисту даних [93, 103, 109, 116].

Актуальність завдань щодо удосконалення менеджменту якості різних аспектів КВ ЛЗ зумовлена також необхідністю постійного проведення комплексного оцінювання кінцевого результату дослідження, а також нагляду за виконанням окремих процесів з використанням найсучасніших ефективних інструментів та методик.

З огляду на вищезазначене нами було сформульовано такі напрями проведення досліджень:

- вивчити сучасний стан використання систем управління якістю у клінічних випробуваннях лікарських засобів в Україні та світі;
- визначити наявність проблем менеджменту якості КВ ЛЗ та дослідити можливі інструменти їх розв'язання;
- проаналізувати чинні міжнародні та національні нормативно-регуляторні документи щодо наявності рекомендацій стосовно проведення процесів покращення менеджменту якості КВ;
- визначити ефективний інструмент для усунення та попередження невідповідностей, що можуть виникати в ході виконання процесів організації та проведення КВ;
- запропонувати методику попередження, усунення та контролю невідповідностей під час організації та проведення клінічних досліджень лікарських засобів з подальшим впровадженням її в практичну діяльність;
- розробити алгоритм практичної роботи спеціалістів з використанням інструменту «САРА-планування» для усунення та попередження невідповідностей у процесах організації та проведення КВ нових ЛЗ;
- створити модель комунікативних процесів в ході виконання усунення та попередження виникнення невідповідностей під час організації та проведення КВ для підвищення ефективності такого виду робіт;
- дослідити можливості використання електронних систем документообігу в клінічних випробуваннях лікарських засобів на місці проведення випробування;
- розробити методичні підходи до менеджменту системи електронного документообігу у клінічних випробуваннях лікарських засобів;
- обґрунтувати необхідність розробки електронного інструменту для підвищення якості проведення процесу отримання інформованої згоди;
- дослідити процеси комунікації сторін, залучених до процесів життєвого циклу інформованої згоди;

— розробити модель комунікацій зацікавлених сторін під час життєвого циклу інформованої згоди в КВ.

Відповідно до визначених мети та напрямів досліджень об'єктами було обрано:

— міжнародні та національні нормативно-регуляторні акти, настанови та керівництва, що регулюють сферу організації та проведення КВ в Україні: Конституція України, Закон України «Про лікарські засоби», Закон України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», Цивільний кодекс України, Господарський кодекс України, ДСТУ 2923-94 «Засоби лікарські. Терміни та визначення», Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» із змінами, Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008, Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016, The ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, CPMP/IGH/137/95 (E3) Note for guidance on structure and content of clinical study reports, 1995;

— міжнародні та національні нормативно-регуляторні акти, настанови та керівництва, що регулюють сферу управління якістю у вітчизняній фармацевтичній галузі: ДСТУ ISO 9001-2001 «Системи управління якістю. Вимоги», ДСТУ 1.0:2003 «Національна стандартизація. Основні положення», ДСТУ 1.1:2003 «Національна стандартизація. Стандартизація та суміжні види діяльності. Терміни та визначення основних понять», ДСТУ 1.2:2003 «Національна стандартизація. Правила розроблення національних нормативних документів», ДСТУ 1.5:2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів», Наказ МОЗ України № 95 від 16.02.2009 р. «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» із змінами, ICH Q8 / Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», ICH Q9 / «Лікарські засоби.

Управління ризиками для якості», ICH Q10 / Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості», стандарт ISO 9001:2015, стандарт ISO 15189:2012 «Медичні лабораторії – вимоги до якості та компетентності»; ICH GMP, GDP, GLP, ISO 14001, ISO 50001;

— національні нормативно-регуляторні акти у сфері електронного документообігу: Основи законодавства України про охорону здоров'я, Закони України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», «Про інформацію», «Про захист персональних даних», «Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах», «Про електронні документи та електронний документообіг», «Про електронні довірчі послуги»;

— наукові публікації щодо світових тенденцій розвитку та досвіду роботи сфери менеджменту якості КВ: 38 наукових джерел за період 2013 — 2019 рр., що охоплювали оглядові статті, інноваційні дослідження з бази даних PubMed/ Medline, SagePub щодо практичного використання систем менеджменту якості й інструментів, що входять до них, а також перспектив подальшої гармонізації;

— наукові публікації щодо особливостей вітчизняного досвіду менеджменту якості КВ: 24 наукових джерела за період 2013—2019 рр., опублікованих у фахових виданнях;

— офіційно опубліковані або розміщені на офіційних сайтах статистичні дані щодо кількості та видів проведених або зареєстрованих КВ у США, Європі та Україні;

— науково-інформаційні дані: 15 наукових джерел за період 1993 — 2015 рр., що охоплювали результати ретроспективних та рандомізованих клінічних досліджень з бази даних PubMed Central щодо необхідності розробки нових інструментів для підвищення рівня розуміння досліджуваними інформації, наведеної у формі ІЗ, та інформації для добровольця/ пацієнта;

— науково-інформаційні дані: наукові публікації для оцінювання можливостей впровадження системи електронної ІЗ, 25 наукових джерел із високим рівнем доказовості за період 2014 — 2019 рр. з бази даних PubMed/

Medline щодо доцільності та ефективності використання альтернативних можливостей інформування досліджуваних про основні аспекти та обмеження участі у КВ;

— 8 САРА-планів, складених на основі результатів різних аудитів/ моніторингів/ контролю якості за різними формами різними організаціями, зокрема і КДЦ НФаУ;

— 217 анкет вітчизняних спеціалістів, що працюють у сфері організації та проведення КВ ЛЗ, які містили аспекти оцінювання стану впровадження СУЯ в організаціях, залучених до проведення КВ ЛЗ; оцінювання знань респондентів стосовно базових підходів і методик до управління якістю КВ ЛЗ; використання ними інструментів менеджменту якості; оцінка необхідності розробки та впровадження нових інструментів менеджменту якості КВ; вивчення наявності проблем взаємодії сторін-учасників КВ.

Дисертаційні дослідження були спрямовані на вдосконалення менеджменту якості КВ ЛЗ в Україні шляхом виявлення наявних проблем у сфері впровадження та використання СУЯ у КВ, обґрунтування необхідності більш широкого використання ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості, розробки інструментів підвищення рівня захищеності досліджуваних, визначення можливостей впровадження електронного документообігу в КВ ЛЗ та дослідження комунікативних процесів між учасниками КВ.

2.2 Загальна методика та методи дослідження

Визначені мета, напрями та об'єкти дослідження дозволили сформулювати етапи, загальну методику (рис. 2.1) дисертаційної роботи та обрати відповідні методи дослідження.



Рис. 2.1. Загальна методика проведення дисертаційного дослідження

На першому етапі досліджень використовували такі наукові методи, як мета-аналіз наукових джерел за технологією PICO для огляду вітчизняних та світових тенденцій у сфері менеджменту якості КВ ЛЗ. Методи синтезу, абстрагування та узагальнення було використано для аналізу нормативного регулювання означених на рис. 2.1 аспектів дисертаційного дослідження.

На другому, третьому та четвертому етапах досліджень використовували такі наукові методи: для аналізу нормативно-регуляторної документації щодо регламентації проведення покращення процесів менеджменту якості та огляду основних проблем менеджменту якості КВ ЛЗ – логічні, загальнонаукові, аналізу та синтезу.

Для проведення дослідження сучасного стану впровадження СУЯ у сферу організації та проведення КВ в Україні було використано соціологічний метод (анкетного опитування). Розроблено анкету для проведення опитування спеціалістів, що працюють у сфері організації та проведення КВ ЛЗ. Анкета, запропонована респондентам, складалась з двох частин. Перша (паспортна) частина містила загальні запитання стосовно освіти, досвіду та місця роботи, обов'язків, що респонденти виконували у КВ, а також досвіду проходження підвищення професійної кваліфікації за допомогою тренінгів та семінарів з питань Належної клінічної практики. Друга частина складалася з таких питань: а) впровадження СУЯ в організаціях, залучених до проведення КВ ЛЗ; б) стан сертифікації СУЯ організацій, залучених до організації та проведення КВ; в) оцінювання знань респондентів стосовно базових підходів і методик до управління якістю КВ ЛЗ; г) використання ними інструментів менеджменту якості в практичній діяльності; д) дослідження проблем взаємодії сторін-учасників КВ та етапів планування, організації та проведення КВ, на яких вони виникають; е) необхідність розробки та впровадження нових інструментів менеджменту якості КВ.

Оскільки розроблена нами анкета (Додаток В.1) була інструментом визначення сучасного стану впровадження СУЯ у сферу КВ, наявності проблем менеджменту якості та аналізу перешкод у комунікативних процесах, то означені

напрями досліджуваних аспектів зумовили обсяг та зміст запитань, внесених до складу опитувальника. Перед використанням складеного опитувальника для проведення дослідження анкету було валідовано.

Для визначення мінімальної кількості учасників опитування було проаналізовано методи розрахунку кількості експертів у групі [158-161] й обрано обчислення за формулою (2.1) [158]:

$$N_{e\ min} = 0.05\left(\frac{3}{\alpha} + 5\right) \quad (2.1)$$

де $N_{e\ min}$ – мінімальна кількість експертів у групі,

α – статистична значущість результатів оцінювання.

Нами було обрано статистичну значущість оцінок на рівні 95 %, що відповідає значенню α на рівні 0,05. З огляду на це отримуємо мінімальну кількість респондентів – 32 особи.

В опитуванні взяли участь 217 вітчизняних спеціалістів, що працюють у сфері організації та проведення КВ. Загальні характеристики респондентів було розраховано за допомогою методів описової статистики. Для оцінки частоти та зручності використання певних інструментів управління якістю було використано відповіді респондентів. Частоту використання зазначених у переліку інструментів було оцінено у відсотковому співвідношенні відповідно до вибору респондентами інструментів менеджменту якості, які вони використовують у своїй практичній діяльності: ризик-орієнтовані методи менеджменту якості, метод рутинного контролю якості з боку фахівця з якості / керівництва, метод САРА-планування, метод проведення моніторингів / аудитів. Оцінка зручності використання цих методів є дихотомічною змінною, що була оцінена за шкалою від 0 до 100.

Перевірку наявності статистичної значущості впливу факторів «функції, виконувані під час КВ», «досвід роботи у сфері КВ», «місце роботи» на частоту використання та зручність інструментів менеджменту якості для респондентів

було проведено за допомогою методів аналізу таблиць спряженості та розрахунку критерію Фішера (2.2) [160-161]:

$$F = \frac{\sigma_x^2}{\sigma_y^2} \quad (2.2)$$

Статистично значущу відмінність вважали наявною за умови, що $F > F_{кр}$ за $p\text{-level} = 0,05$. Значення $F_{кр}$ є табличним значенням для відповідного рівня статистичної значущості та кількості ступенів свободи.

Виникнення перешкод у комунікативних процесах під час усунення та попередженні невідповідностей на думку респонденти оцінювали за шкалою від 0 до 100.

Для оцінювання знань респондентів стосовно використання інструментів менеджменту якості в практичній діяльності опитувальник містив запитання для визначення рівня ознайомленості з одним з найбільш широко застосовуваних інструментів — проведення інспекцій/ моніторингів/ аудитів. Респондентам було запропоновано вибрати цілі використання цього інструменту із наведеного списку, який охоплював такі варіанти: перевірка документування процесів організації та проведення КВ, виявлення помилок, поліпшення якості організації та проведення КВ, рутинний контроль якості, перевірка відповідності нормативно-регуляторним вимогам, а також перевірка якості виконання всіх процедур. У цьому переліку правильними є всі варіанти відповіді і максимально можна було отримати 6 балів. Далі опитаних було об'єднано в групи відповідно до рівня знань: високий рівень – респонденти, що набрали 5 та 6 балів, середній – 3 та 4 бали, низький рівень – 2 та менше балів. Було перевірено наявність статистично значущого впливу факторів «досвід роботи у сфері КВ» та «кількість відвіданих тренінгів з питань Належної клінічної практики» на рівень знань опитаних стосовно використання такого інструменту, як «проведення моніторингів/ аудитів» за допомогою розрахунку критерію χ^2 методом аналізу таблиць спряженості. Статистично значущими вважали відмінності за умови $\chi^2 > \chi^2_{кр}$ за $p\text{-level} = 0,05$.

Критерій χ^2 було обчислено за формулою (2.3) [160-162]:

$$\chi_n^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (2.3)$$

Значення $\chi_{кр}^2$ є табличним значенням для відповідного рівня статистичної значущості та кількості ступенів свободи.

Оцінювання наявності та частоти виникнення перешкод у процесах взаємодії сторін-учасників КВ було проведено за відповідями респондентів як відсоткове співвідношення вибраних спеціалістами галузі сторін, з якими, на їхню думку, наявні складнощі комунікації. Визначення статистичної значущості впливу факторів «кількість тренінгів з питань Належної клінічної практики» та «частота періодичного підвищення кваліфікації» на оцінювання респондентами наявності перешкод у взаємодії з різними сторонами-учасниками процесів планування, організації та проведення КВ було визначено за допомогою методів аналізу таблиць спряженості та розрахунку критерію Фішера.

Для проведення аналізу досвіду використання електронного документообігу в КВ ЛЗ, дослідження сучасних підходів до менеджменту електронного документообігу у КВ та вивчення наявності інструментів для усунення та попередження невідповідностей під час організації та проведення КВ ЛЗ було використано методи узагальнення, синтезу, абстрагування, логічні.

Оцінювання практичних підходів, які застосовують для складання САРА-планів, було проведено з використанням методів аналізу, синтезу та узагальнення. Розроблення алгоритму практичної роботи з процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей з використанням методу САРА-планування під час організації та проведення КВ ЛЗ здійснювали за допомогою методу моделювання та теоретичних основ розробки алгоритмів.

Розроблення методики впровадження системи електронної ІЗ та вимог до неї було проведено з використанням загальнонаукових і логічних методів – синтезу, моделювання, узагальнення.

На п'ятому етапі досліджень для побудови моделей комунікативних процесів та підвищення їх ефективності під час усунення та попередження

невідповідностей, а також взаємодії сторін протягом життєвого циклу форми ІЗ використовувались такі наукові методи, як абстрагування, синтез, узагальнення та формального моделювання.

Розроблення СОП щодо роботи персоналу з процесом усунення та попередження невідповідностей з використанням методу САРА-планування було проведено з урахуванням рекомендацій, наведених у [162].

Статистичні показники обчислювали за допомогою Microsoft Excel 2010 (Microsoft Inc.) та StatSoft Statistica 10 (StatSoft Inc.).

Висновки до розділу 2

1. Обґрунтовано загальні методологічні підходи до вдосконалення менеджменту якості КВ ЛЗ в Україні. З'ясовано, що наявні інструменти потребують більш широкого впровадження в практичну діяльність, а гармонізація процесів роботи з цими інструментами серед сторін-учасників сфери організації та проведення КВ ЛЗ є вкрай необхідною.

2. Обґрунтовано актуальність розроблення додаткових інструментів з усунення та попередження невідповідностей у рамках проведення менеджменту якості КВ, додаткових засобів для впровадження менеджменту електронного документообігу в КВ, а також моделей комунікативних процесів між різними сторонами-учасниками сфери організації та проведення КВ під час виконання окремих етапів КВ.

3. Обрано напрями, методи та об'єкти дисертаційного дослідження. Побудовано загальну модель проведення наукового дослідження та описано використані на кожному етапі дослідження наукові методи.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ СВІТОВОГО ТА ВІТЧИЗНЯНОГО ДОСВІДУ ВИКОРИСТАННЯ МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКІСТЮ В КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Сучасний світ все більше приділяє уваги питанням забезпечення якості у всіх сферах людської життєдіяльності. Необхідність та важливість використання СУЯ було висвітлено в роботах вітчизняних [57-64] та закордонних науковців [19, 22, 28-36]. Також у роботах було обговорено питання важливості постійного покращення якості проведення усіх процесів організації та проведення КВ нових ЛЗ, необхідності гармонізації національних вимог з міжнародними документами та окреслено переваги ризик-орієнтованих підходів до управління якістю випробувань [37, 42-45].

З іншого боку, вимоги до якості проведення усіх етапів КВ ЛЗ закріплено низкою міжнародних та національних нормативно-регуляторних документів [80-86]. Організація, проведення дослідження та обробка результатів КВ нового ЛЗ у відповідності не тільки до національних, а й до міжнародних вимог, дозволяє гарантувати високу якість створеного ЛЗ і можливість його реєстрації і в країні виробництва, і за кордоном.

Проте досить актуальними на сьогодні залишаються дослідження сучасного стану впровадження і практичного використання СУЯ та інструментів менеджменту якості КВ, визначення обізнаності спеціалістів галузі щодо наявних інструментів та методик практичної роботи з менеджменту якості досліджень, а також визначення необхідності розроблення нових, більш зручних у роботі, методів управління якістю КВ.

3.1 Аналіз аспектів менеджменту якості в системі дослідження та розробки лікарських засобів

Управління якістю не є новою концепцією, вона почала свій розвиток та становлення ще на початку XX століття. Проте спершу ця концепція була створена і довгий проміжок часу розвивалась лише щодо процесів виробництва товарів. Зазначена концепція пройшла довгий шлях від простого контролю якості до складної і комплексної концепції систем управління якістю [163]: контроль якості кінцевого продукту поступово змінювався на контроль якості процесів та підвищення ефективності їх проведення, а потім контроль окремих процесів було замінено на системний комплексний контроль системи виробництва загалом.

Проте з часом менеджмент якості став важливим не лише для виробництва різноманітних товарів, а й для галузі охорони здоров'я, зокрема сфери організації та проведення КВ ЛЗ, виробів медичного призначення та технологій лікування. Регулювання цієї галузі у світі на сьогодні більшою частиною здійснюється відповідно до розробок Міжнародної конференції з гармонізації (ICH). До сфери менеджменту якості у системі дослідження та розробки ЛЗ найбільш застосовуваними є стандарти ICH Q8 «Фармацевтична розробка», Q9 «Управління ризиками для якості», Q10 «Фармацевтична система якості», GMP «Належна виробнича практика», GAMP «Належна практика автоматизованого виробництва», а також документи з розділу E (Efficacy), найбільш важливим з яких є ICH E6 «Належна клінічна практика» – Good Clinical Practice (GCP). Стандарт ICH під заголовком «Ефективність» стосується розробки, проведення, безпеки та звітності про КВ, про нові типи ЛЗ, отримані в результаті біотехнологічних процесів, а також використання методів фармакогенетики / фармакогеноміки для виробництва більш специфічних ліків. Основні положення цих документів та можливість їх застосування до менеджменту якості процесів організації та проведення КВ було детально вивчено як закордонними науковцями, так і вітчизняними [14, 80-85, 116, 118].

Іншим важливим міжнародним стандартом менеджменту якості, який знайшов широке використання у сфері КВ ЛЗ, є серія стандартів ISO 9001 [86]. Ці стандарти містять рекомендації та інструментарій для компаній і організацій, які хочуть, щоб їхня продукція і послуги відповідали вимогам замовника, а якість постійно поліпшувалась, проте для використання цієї серії стандартів у КВ вони мають бути адаптовані. Оскільки кожне КВ для збору інформації про стан здоров'я здорового добровольця або пацієнта застосовує і лабораторні методи обстеження, то актуальним питанням наразі є впровадження серією ISO у клінічну лабораторну діагностику стандартизації [164]. Робота у лабораторіях клінічної діагностики має відповідати стандарту ISO 15189:2012 «Медичні лабораторії – вимоги до якості та компетентності» (перебуває на перегляді й буде замінений на стандарт ISO/AWI 15189). Впровадження цього стандарту в практичну діяльність лабораторій вже довело ефективність його роботи через підвищення якості роботи та захисту пацієнтів [165, 166].

Іншими міжнародними регуляторними документами, на які орієнтується світова спільнота, є документи, розроблені та видані FDA (США), EMA (ЄС) та PMDA (Японія). Проте самих регуляторних документів замало для управління якістю, оскільки для практичної роботи необхідними є практичні методики, підходи та інструменти.

Перелічені міжнародні стандарти не враховують специфіку кожної окремої держави, тому, окрім міжнародних стандартів та настанов, для регулювання здійснення менеджменту якості використовують також державні та галузеві стандарти. В Україні до державних та галузевих стандартів у сфері управління якістю процесами дослідження та розробки ЛЗ належать ДСТУ ISO 9001:2015, Накази МОЗ України та нормативні документи, видані ДП «ДЕЦ МОЗ України».

Загалом, на сьогодні регулювання галузі організації та проведення КВ в Україні регулюється цілою низкою нормативно-регуляторних актів та настанов [80-86, 113, 167-182]. Складність та розгалуженість нормативно-регуляторної

бази також зумовлюють необхідність використання в роботі організацій СУЯ та проведення її постійного перегляду для поліпшення ефективності.

Отже, особливості самого поняття КВ та участі як досліджуваних людей (здорових добровольців або пацієнтів) вимагають від спеціалістів галузі виконання всіх процесів на якісно високому рівні для отримання повних, цілісних та достовірних результатів щодо ефективності й безпеки досліджуваного ЛЗ, який у майбутньому буде випущено на фармацевтичний ринок. Стандартизація та гармонізація такої роботи є необхідним фактором для забезпечення досягнення кінцевих цілей. Використання СУЯ з цією метою є ефективним та необхідним, що закріплено нормативною базою й доведено в численних наукових дослідженнях. Проте необхідним є і постійний пошук та вдосконалення шляхів і інструментів роботи щодо менеджменту якості сфери організації та проведення КВ.

Визначення ефективності перевірки первинної документації з використанням моніторингу на МПВ та ризик-орієнтованого моніторингу засвідчило, що група з ризик-орієнтованим моніторингом продемонструвала зменшення помилок до 25 %, зменшення кількості пропущених сторінок на 45 %, а збільшення швидкості вирішення проблем на 47 % [183, 184]. Більше того, обсяг введених даних збільшився в 5 разів, вартість зменшилась до 25 %, а 28 % постійних запитів покращились протягом 7 днів проведення КВ, що демонструє ефективність практичного застосування ризик-орієнтованих методик та інструментів під час управління КВ.

Оцінювання впливу використання ризик-орієнтованого моніторингу на роботу координаторів КВ засвідчило збільшення навантаження на останніх у 52,2 % випадків, 53,2 % моніторів КВ зазначили зменшення робочої підтримки відносно координаторів та 47 % визнали зменшення кількості комунікацій між координаторами та моніторами КВ [185]. Такі дані ще раз доводять ефективність використання ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості в практичній роботі та необхідність постійного вивчення стану впровадження цих інструментів і підходів.

Іншим важливим аспектом ефективного управління ризиками для якості є забезпечення належного рівня захисту досліджуваних під час організації та проведення випробувань. Управління ризиками для якості сприяє ефективному здійсненню програм клінічного розвитку та, зрештою, наданню пацієнтам якісного лікування. Крім того, стратегія управління ризиками для якості в клінічній розробці постійно змінюється, зокрема й під впливом регуляторних органів: внесення елементів управління ризиками в нормативні документи сприяє активному розвитку сфери управління якістю в галузі. Управління ризиками для якості повинно бути динамічним, повторюваним та своєчасно реагувати на зміни, щоб зберегти свою ефективність з часом. Визначення найбільш значущих ризиків та розподіл ресурсів для контролю над цими ризиками покращать здатність організації ефективно досягти своїх цілей і врахувати інтереси пацієнтів [3]. Ця концепція звертає увагу на потребу гармонізації СУЯ та вимог до них, створення універсальних інструментів для використання в практичній діяльності, а також проведення постійної роботи щодо навчання персоналу та оцінювання ефективності вжитих заходів [1, 3, 22, 29, 35, 186].

Отже, все вище зазначене доводить, що світова фармацевтична спільнота з розвитком галузі охорони здоров'я постійно впроваджує новітні методи та інструменти менеджменту якості, а особливу увагу при цьому приділяє сфері організації та проведення КВ.

Сучасні нормативні вимоги акцентують увагу на необхідності постійного проведення процесу поліпшення системи менеджменту якості для забезпечення належного рівня виконання процесу, зокрема передбачають системи корекції і попередження виникнення невідповідностей. Однак способи і методи, які можуть застосовуватись із цією метою в ході організації та проведення КВ, чітко не визначено в регуляторних документах, що означає необхідність розроблення ефективного й зручного в застосуванні способу / методу кожною стороною, залученою в процес КВ.

Одним із методичних інструментів, застосовуваним у сучасних СУЯ, зокрема і в КВ, є метод САРА-планування. Попри популярність методології менеджменту ризиків і ризик-орієнтованого моніторингу як одного з інструментів для підвищення ефективності проведення процесів планування, організації та проведення КВ, використання САРА-планування не тільки не суперечить цій концепції, але і може стати одним із додаткових та ефективних методів впровадження ризик-орієнтованого інструмента менеджменту якості в процеси управління КВ ЛЗ.

З огляду на все вище перераховане нами було проведено аналіз наукових публікацій і чинних нормативно-регуляторних документів для визначення найбільш прийнятних і сучасних методів для усунення та попередження ризиків з якості під час організації та проведення КВ, які широко застосовувані у світі і визнані як найбільш ефективні, а також систематизовано загальні вимоги, яким повинні відповідати методики і способи проведення робіт з усунення та попередження виникнення невідповідностей у ході організації та проведення КВ.

Систематичний пошук та мета-аналіз джерел літератури (наукових публікацій) з використанням технології PICO було виконано в базі SagePub. Ключові слова для пошуку джерел: clinical trial/ trials, quality management, quality assurance, corrective action, preventive action, corrective action preventive action, risk prevention, quality management system та їх комбінації. Критеріями відбору були: період публікації – 2012-2019 роки, мова публікацій – англійська, тип публікацій – наукові статті.

Всього в результаті пошуку за заданими ключовими словами було знайдено 336 статей (рис. 3.1). Знайдені наукові публікації охоплювали статті про клінічні дослідження, деякі аспекти медичної освіти, питання якості життя пацієнтів з різними захворюваннями, опис випадків з медичної практики, стоматологічні технології тощо.

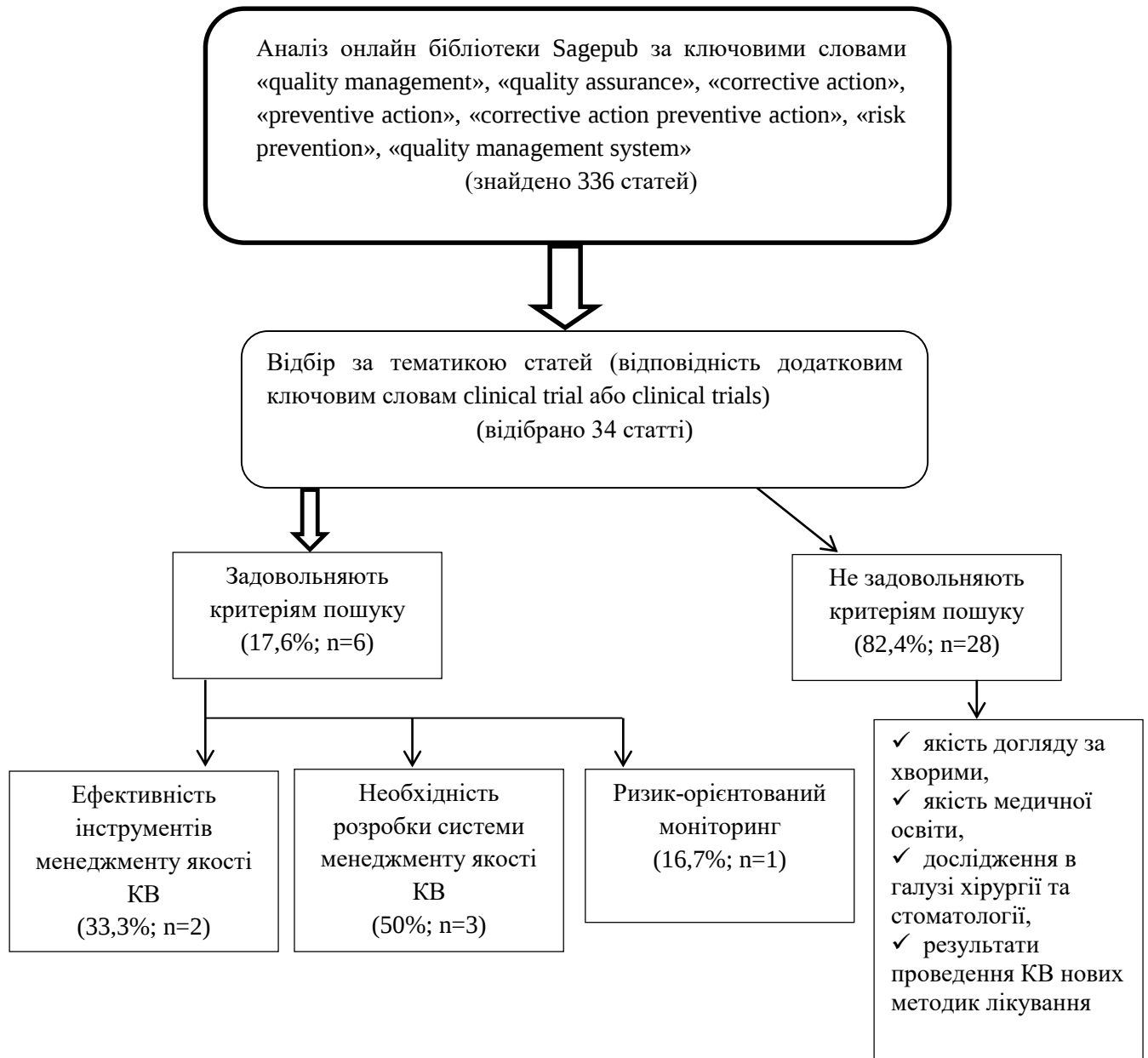


Рис. 3.1 Схема проведеного систематичного пошуку та мета-аналізу наукових публікацій

На наступному етапі відібрані наукові публікації було відфільтровано за тематикою зі сфери планування, організації та проведення КВ - 34 (10,1%) статті. Серед них були статті, де висвітлено питання забезпечення якості догляду за хворими, якості медичної освіти, дослідження в галузі хірургії та стоматології, а також результати проведення КВ нових методик лікування та ін.

На наступному етапі в результаті відбору статей на відповідність тематиці організації і проведення клінічних досліджень шляхом ознайомлення з анотаціями було вибрано 6 (17,6%) статей для подальшого більш глибокого аналізу (рис. 3.1). Ключовим показником для оцінювання статті на відповідність заданим критеріям пошуку був зміст актуальних положень і рекомендацій щодо менеджменту якості КВ нових ЛЗ. З відібраних 6 статей, які відповідають критеріям пошуку, 33,3% розглядають ефективність інструментів менеджменту якості КВ, 50% – постійну необхідність розроблення системи менеджменту якості КВ, а 16,7% – ризик-орієнтований моніторинг у процесах організації та проведення КВ (рис. 3.1).

Аналіз виділених джерел засвідчив (табл. 3.1), що їхніми ключовими питаннями є дослідження факторів, що зумовлюють необхідність впровадження систем управління якістю (СУЯ) в КВ, створення ефективної системи менеджменту якості, що діє на всіх етапах організації та проведення КВ, управління невідповідностями в рамках концепції управління якістю КВ, застосування концепції Quality-by-Design для менеджменту якості в ході організації та проведення КВ ЛЗ, а також переваги використання ризик-орієнтованого моніторингу [4, 29, 32, 34, 35, 187].

Таблиця 3.1

Аналіз основних підходів та рекомендацій щодо менеджменту якості процесів організації та проведення КВ

<i>Автори, рік</i>	<i>Назва</i>	<i>Основні положення щодо менеджменту якості КВ</i>
Mehra M., Kurpanek K., Petrizzo M., Brenner S., McCracken Y., Katz T., Gurian M. 2014	The life cycle and management of protocol deviations	Обговорення важливості і необхідності належного проведення усунення та попередження відхилень від протоколу дослідження, а також ефективних способів для цього, зокрема і CAPA-планування

Meeker-O'Connell A., Borda M. M., Sam L. M. 2015	Enhancing quality and efficiency in clinical development through a clinical QMS conceptual framework: concept paper vision and outline	Важливість системи якості в процесах організації та проведення КВ, а також основні елементи, які повинні входити в її структуру
Callery-D'Amico S., Sam L. M., Grey T. H., Greenwood D. J. 2016	TransCelerate's clinical Quality management system: issue management	Короткий огляд управління невідповідностями в рамках розробленої концепції управління якістю КВ: необхідні етапи, можливі методики. Перевага надається САРА-плануванню
Meeker-O'Connell A., Glossner C., Behm M., Mulinde J., Roach N., Sweeny F., Tenaerts P., Landray M. 2016	Enhancing clinical evidence by proactively building quality into clinical trials	Можливості застосування концепції Quality-by-Design для менеджменту якості в ході організації та проведення КВ ЛЗ, використання запобіжних заходів щодо виникнення ризиків на етапі планування дослідження
Meeker-O'Connell A., Sam L. M., Bergammo N., Little J.A. 2016	TransCelerate's clinical Quality management system: from vision to a conceptual framework	Обґрунтування необхідності розроблення концепції системи менеджменту якості в КВ, опис стадій розробки та ключових елементів концепції. Важливість використання САРА-плану під час роботи з управління невідповідностями
Brosteanu O., Schwarz G., Houben P., Paulus U., Strengel-Hesse A., Zettelmeyer U., Schneider A., Hasenclever D. 2017	Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: results of the ADAMON cluster-randomized study	Переваги використання ризик-орієнтованого моніторингу на МПВ, ефективність поєднання ризик-орієнтованого моніторингу та САРА-планування

Проведений аналіз засвідчив високу прихильність до використання ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості в практичній роботі під час виконання процесів організації та проведення КВ ЛЗ. Також було визначено

переважну ефективність комплексного застосування ризик-орієнтованих методик під час управління процесами КВ. Серед найбільш вживаних інструментів визначено використання САРА-планування для всебічного охоплення всіх етапів управління невідповідностями в КВ ЛЗ.

Обробка та систематизація нами даних щодо розвитку сфери менеджменту якості КВ ЛЗ у світі засвідчили високу зацікавленість регуляторних органів, серед яких FDA, EMA, а також регуляторні органи Канади, Німеччини, Бразилії, Китаю, Мексики, Південної Кореї і Японії, у розвитку та гармонізації сфери менеджменту якості КВ [189, 190]. Регуляторним органом кожної з перелічених країн було сформульовано кілька найбільш важливих, на їхню думку, причин необхідності впровадження стандартизованої системи менеджменту якості КВ [189, 190], які були в ході нашого аналізу об'єднані в 7 категорій критеріїв:

- вигода для МПВ,
- переваги для пацієнтів,
- відсутність єдиного стандарту менеджменту якості КВ,
- підвищення кількості кваліфікованих МПВ,
- важливість гармонізації системи менеджменту якості,
- можливість знизити час розгляду результатів регуляторними органами,
- сприяння впровадженню більш суворого дотримання положень ICH GCP.

Виділення таких груп критеріїв дозволило нам провести в подальшій роботі аналіз відсоткового співвідношення зазначених регуляторними органами факторів для обґрунтування необхідності впровадження стандартизованої системи менеджменту якості КВ та систематичності підходу до її розроблення і застосування (рис. 3.2).

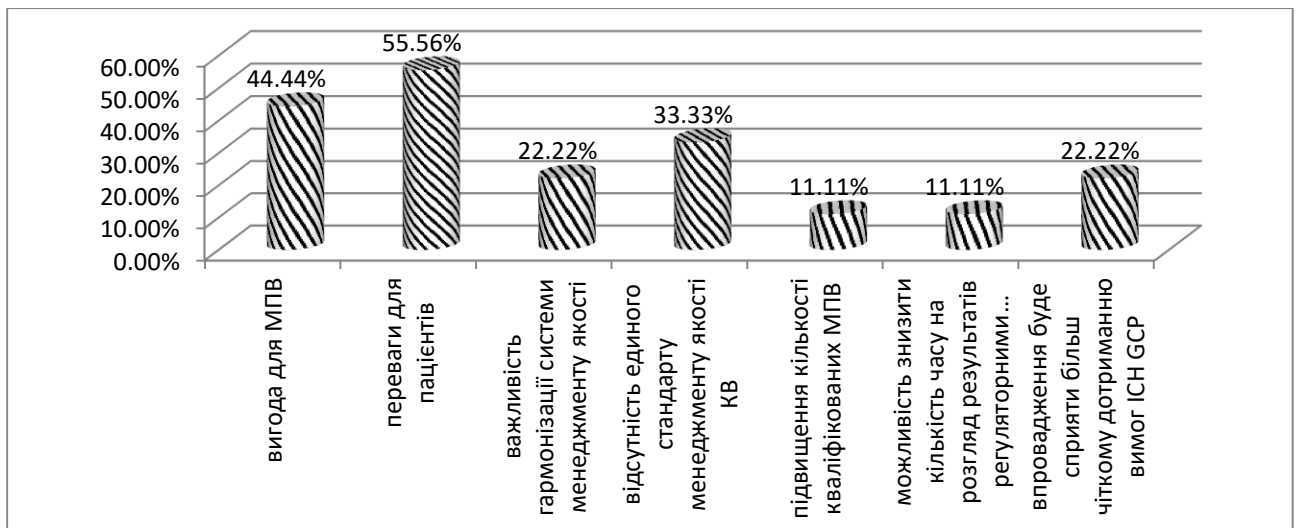


Рис. 3.2 Причини необхідності впровадження стандартизованої системи менеджменту якості KV з погляду регуляторних органів

Отримані нами результати (рис. 3.2) дозволяють констатувати, що з-поміж факторів, які свідчать на користь впровадження гармонізованої системи менеджменту якості KV, найбільш вагомим є вигода для пацієнтів (55,56%). На другому місці – суттєва вигода для МПВ (44,44%). Третина (33,33%) припадає на наявність єдиних гармонізованих стандартів якості для фармацевтичного виробництва (ICH Q9-10) і відсутність таких для сфери KV. Важливість гармонізації системи менеджменту якості KV як підстава для впровадження стандарту становить 22,22%. Упровадження такого стандарту сприятиме більш суворому дотриманню положень ICH GCP (22,22%) і дозволить підвищити кількість кваліфікованих МПВ (11,11%). Отже, такі результати доводять високу зацікавленість регуляторних органів різних країн у гармонізації систем менеджменту якості KV ЛЗ.

Іншим ключовим аспектом, якому приділено увагу в проаналізованих нами публікаціях, було проведення менеджменту якості в KV з урахуванням концепції Quality-by-Design, заснованої на ризик-орієнтованих підходах до якості [3, 29, 186]. Ключовим у цих підходах є раннє виявлення можливих ризиків для якості KV, їх усунення та запобігання появі в подальшому. Вирішення цього завдання відбувається за рахунок виконання моніторингів, інспекційних

перевірок, аудитів, що приносить вигоду як для МПВ, регуляторних органів, так і для інших сторін, що беруть участь у процесах організації та проведення КВ. У промисловості для усунення та попередження повторного появи ризиків вже довгий час використовують інструмент САРА (corrective action and preventive action). Суть його застосування полягає в усуненні ризиків, виявлених на будь-якому етапі виробництва продукту (corrective action), і внесенні змін у процес виробництва, що дозволить уникнути повторної появи виявленого ризику (preventive action), і підвищить якість виробництва в цілому. Рівень розвитку технологічних рішень у промисловості не може залишати сумнівів у ефективності використання цього інструменту.

Такі результати свідчать, що необхідним є розроблення зручного й ефективного методу для проведення робіт з усунення та попередження виникнення ризиків в рамках процесів планування, організації та проведення КВ. Також у межах менеджменту якості доцільним постає створення комплексу заходів з постійного виявлення і подальшого управління виявленими ризиками та побудова алгоритму роботи з цим процесом.

3.2 Сучасний стан впровадження систем управління якістю в клінічних випробуваннях лікарських засобів в Україні

На сьогодні впровадження систем та інструментів управління якістю є загальною тенденцією сфери охорони здоров'я. ЗОЗ прагнуть до стандартизації своєї роботи для ефективнішого функціонування та раціонального використання коштів, що надходять до закладу. Також СУЯ у ЗОЗ стандартизують роботу з пацієнтами, обсяги надання медичної допомоги, процеси управління закладом та людськими ресурсами, організацію закупівель, процеси прийняття рішень тощо. Оскільки МПВ в Україні найчастіше є частиною ЗОЗ, то під час розроблення та подальшої практичної роботи з СУЯ потрібно враховувати необхідність гармонізації систем обох цих сторін для виключення можливого конфлікту в майбутній діяльності. Варто зазначити, що виконання рутинних медичних

процедур за однією СОП не тільки на МПВ, а і у всьому ЗОЗ сприятиме узгодженості дій персоналу закладу незалежно від структурного підрозділу, у якому виконується процес. У протилежному разі виконання процесів співробітниками різних структурних підрозділів ЗОЗ може стати неефективним. Розташування МПВ в ЗОЗ створює необхідність у частій та злагодженій взаємодії двох сторін, залучених до організації та проведення КВ ЛЗ, – адміністрації ЗОЗ та дослідницької команди під керівництвом відповідального дослідника. Виникнення конфлікту інтересів або перешкод у комунікаціях цих сторін може призвести до неможливості проведення КВ на означеному МПВ.

Проте МПВ є лише однією зі сторін, залучених до складного комплексу процесів, яким є організація та проведення КВ. Іншими сторонами постають є спонсори КВ, КДО, комісії з питань етики, регуляторні органи (національні та міжнародні), СМО та різноманітні аутсорсингові компанії. Розглядати менеджмент якості лише однієї з залучених організацій не є доцільним, оскільки загальний результат та дані про ефективність і безпеку нового ЛЗ можуть бути отримані лише за умови якісного виконання покладених обов'язків на кожну зі сторін.

Виконаний нами аналіз кількості КВ, які отримали дозвіл на проведення в Україні за 2013-2019 рр., за даними національного реєстру КВ ЛЗ [191], засвідчив, що спонсорами більшої частини КВ в Україні є фармацевтичні компанії, що розробили досліджуваний ЛЗ, дуже мало досліджень (0,57 %), ініційованих дослідником (рис. 3.3). Проте відповідно до результатів дослідження заявниками більшості КВ (71,05 %) є КДО, які співпрацюють як з закордонними фармацевтичними компаніями, так і з вітчизняними. Такі дані свідчать про залучення додаткових сторін-учасників до процесів організації та проведення КВ, що може стати причиною необхідності проведення гармонізації роботи кількох організацій.

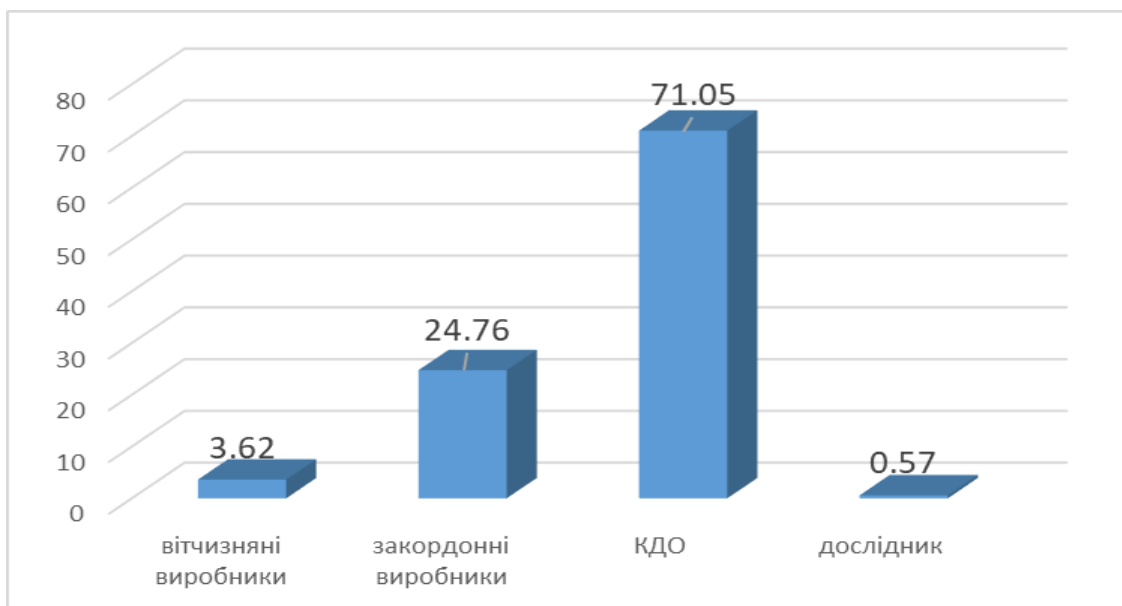


Рис. 3.3 Відсотковий розподіл кількості КВ в Україні за стороною-заявником дослідження (2013-2019 рр.)

Фармацевтичні виробники у своїй роботі здебільшого керуються документами з управління якістю на виробництві. До таких документів належать, зокрема, міжнародні стандарти ICH GMP, GDP, GLP, ISO 9001, ISO 14001, ISO 50001 та інші [86, 118, 192-194]. КДО, залучені до процесів організації та проведення КВ нового ЛЗ, також повинні мати розроблену і впроваджену в практичну діяльність СУЯ. Схожість функцій, що покладаються на КДО, і функцій спонсора дослідження дозволяє розглядати управління якістю цієї сторони разом з менеджментом СУЯ спонсора КВ.

Регуляторні органи (національні або міжнародні) видають документи, більшість з яких є нормативними, а деякі з них мають рекомендаційний характер. Проте учасники галузі мають провадити практичну діяльність своєї організації відповідно до цих документів. Також варто пам'ятати, що національне законодавство є більш пріоритетним для організацій, що функціонують на території країни. Наявність розбіжностей у документації та вимогах між національними і міжнародними регуляторними органами може стати перешкодою для реєстрації вітчизняного ЛЗ за кордоном, або ж навпаки –

реєстрації препарату з іншої країни на території України. Тому гармонізація національного законодавства у сфері КВ, а також управління якістю досліджень є важливою для розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі й для охорони здоров'я загалом.

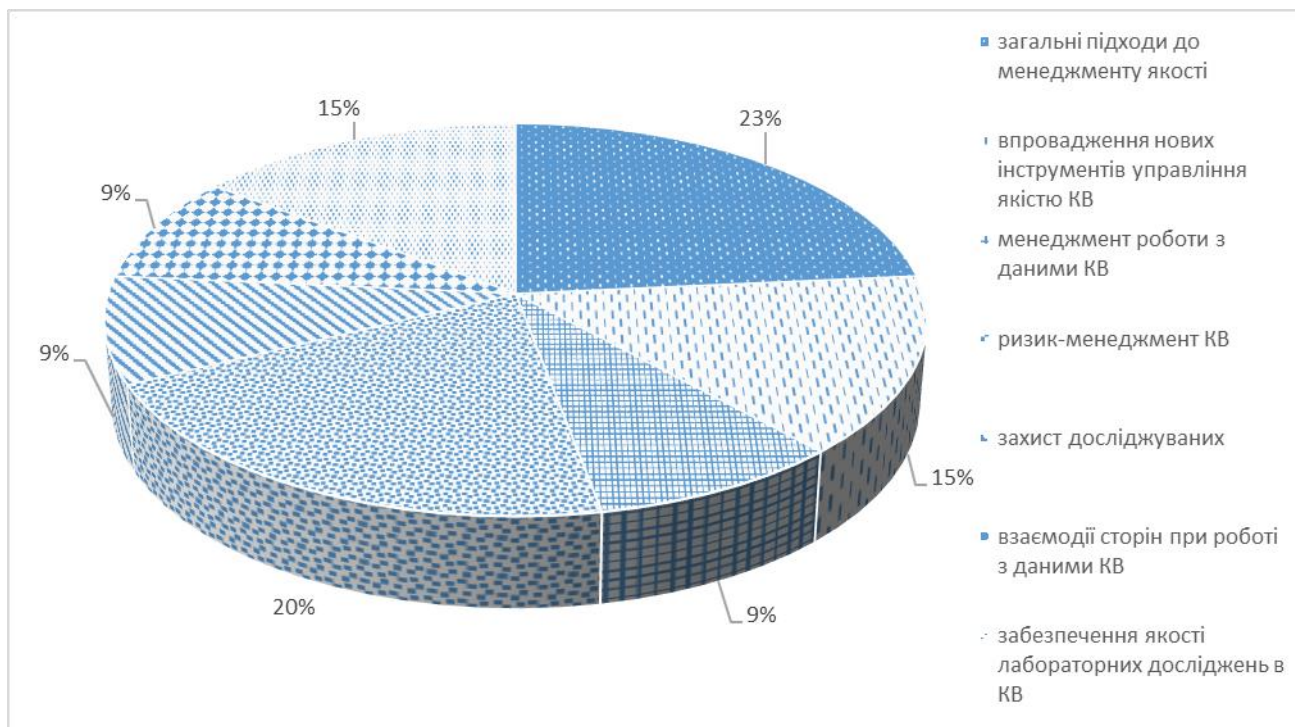


Рис. 3.4 Відсоткова частка статей за тематикою досліджень щодо менеджменту якості КВ ЛЗ в Україні

Для визначення сучасного стану впровадження систем менеджменту якості КВ в Україні нами було проведено систематичний аналіз вітчизняних наукових джерел щодо наявних рекомендацій та розробок з практичного використання, вдосконалення та новітніх інструментів у сфері менеджменту якості під час організації та проведення КВ ЛЗ. Для аналізу було відібрано наукові публікації, що опубліковано протягом 2013-2018 років у фахових виданнях України. У результаті пошуку було відібрано 34 наукові публікації, що містили положення щодо наукових розробок у сфері управління КВ в Україні. Відібрані публікації було розподілено за їх тематикою: ризик-менеджмент КВ

ЛЗ (20 %), впровадження нових інструментів управління якістю КВ (15 %), забезпечення якості лабораторних досліджень у КВ (15 %), загальні підходи до менеджменту якості (23 %), менеджмент роботи з даними КВ (9 %), взаємодії сторін під час роботи з даними КВ (9 %), підходи до підвищення рівня захищеності досліджуваних (9 %) тощо (рис. 3.4).

Аналіз основних положень розглянутих статей засвідчив наявність комплексного взаємозв'язку документів, що регулюють фармацевтичну систему якості і використовуються для розроблення СУЯ організацій [24, 59, 195, 196]. Проте СУЯ, що використовується для керування процесами фармацевтичної розробки, не може бути просто перенесена на процеси клінічного вивчення нових ЛЗ, що висвітлено в дослідженнях І. А. Зупанець, В. Є. Добрової, К. О. Зупанець, К. Л. Ратушної та ін. [24, 59, 196, 197]. Представники спонсора, задіяні до організації та проведення КВ, часто використовують форми / документи або принципи роботи, застосовні у виробництві, але не завжди коректні для клінічного вивчення ЛЗ. Перенесення термінології, процедур та документування має враховувати вимоги нормативно-регуляторних документів сфери охорони здоров'я та, особливо, організації і проведення КВ. Можливість наявності принципових відмінностей між СУЯ спонсора та МПВ вимагає динамічності змін, що дозволять гармонізувати СУЯ сторін та усунути перешкоди для проведення КВ. За неможливості прийняття консенсусу щодо критичних процесів проведення КВ має бути прийняте рішення про неможливість проведення спонсором КВ на зазначеному МПВ.

Регулювання сфери організації та проведення КВ в Україні здійснюється низкою міжнародних та національних нормативних документів [80-86, 198], проте вони не містять чітких визначень та рекомендацій щодо обсягу та методик впровадження СУЯ у КВ. За даними аналізу, в Україні останніми роками ведеться активна наукова робота з розроблення рекомендацій та методик з впровадження СУЯ та використання інструментів менеджменту якості КВ ЛЗ [59, 196, 199-202]. Найбільшу роботу було проведено щодо рекомендацій для

МПВ, оскільки це є основне джерело отримання даних про ефективність та безпеку досліджуваного ЛЗ [24, 59, 196, 197, 201-203].

Науковцями кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету було проведено визначення обсягів роботи СУЯ на МПВ, розроблено рекомендації та методичні підходи до належного управління даними КВ за допомогою використання процесної моделі управління ризиками для якості, управління ризиками в системі управління даними на МПВ, використання інструментів управління ризиками для даних, а також створення СОП на МПВ [25, 57-60, 197, 198, 201-204]. Впровадження цих розробок у практичну діяльність стало основою для подальшої роботи з удосконалення СУЯ на МПВ та сертифікації її відповідно до вимог стандарту ДСТУ ISO 9001 [195, 196]. Ефективність та належність проведення такої роботи було багаторазово підтверджено позитивними висновками щодо діяльності МПВ після проходження міжнародних інспекцій ВООЗ, FDA, ЕМА та аудитів ДП «ДЕЦ МОЗ України». Варто зазначити, що розробка теоретичних положень та їх упровадження у практичну діяльність відбувались відповідно до міжнародних вимог до якості проведення КВ ЛЗ, а також надійності та достовірності отримуваних даних, що безперечно дозволило вивести підходи до впровадження СУЯ на якісно новий рівень.

У результаті проведеного дослідження щодо розробленої моделі СУЯ КВ ЛЗ було виділено низку аспектів, що потребують подальшого практичного вирішення, оновлення методики виконання, впровадження актуальних рекомендацій, гармонізації або доповнення.

Аналіз засвідчив, що проведені дослідження [24, 26, 49] дозволили обґрунтувати, створити та впровадити у практичне використання процесний підхід до управління клінічними даними, було показано переваги та ефективність використання такого підходу. Також для підвищення якості проведення КВ, а саме надійності реєстрації отриманих даних та зменшення кількості помилок і виправлень, було досліджено можливості використання валідованої системи електронної ІРФ для виконання цієї процедури [110, 204, 205].

У подальших дослідженнях було розроблено науково-методичні підходи до управління ризиками на МПВ, проведення ризик-орієнтованого моніторингу якості на МПВ, а також управління ризиками під час організації та проведення досліджень з вивчення біоеквівалентності на МПВ. Впровадження ризик-орієнтованого менеджменту якості на МПВ дозволило створити інтегровану СУЯ КВ на МПВ відповідно до стандартів ISO серії 9001, розробити підходи до менеджменту СУЯ організації, обґрунтувати концепцію управління ризиками КВ на МПВ тощо [194, 195, 200, 203]. Окремо варто зазначити роботи щодо методичних шляхів створення СОП [25] – розроблено науково обґрунтовані рекомендації щодо стандартизації процедури розробки системи СОП на МПВ.

Окрім вищезазначених аспектів управління КВ, під час проведення аналізу було визначено, що окрему увагу було приділено дослідженням підходів до забезпечення належного рівня захисту досліджуваних під час організації та проведення КВ [125, 207, 208]. Дослідниками було виявлено високий ступінь впливу ризику «нерозуміння пацієнтом /добровольцем запитань співдослідника, помилки в заповненні щоденника» на управління клінічними даними на МПВ [37]. Розроблені та впроваджені алгоритми проведення процедури отримання ІЗ для роботи персоналу МПВ під час проведення досліджень біоеквівалентності дозволили знизити кількість відмов від участі в дослідженнях, пришвидшити темпи набору добровольців у дослідження, а також підвищити рівень захищеності майбутніх учасників КВ за рахунок кращого розуміння ними умов та обмежень у разі участі [208]. Проведений аналіз рівня якості життя досліджуваних дозволив опосередковано оцінити ефективність впровадження СУЯ на МПВ, а також рівень належності забезпечення захисту прав, здоров'я та благополуччя досліджуваних під час їх участі у КВ [125, 209]. Проте дослідження рівня розуміння інформації, що наведена у інформації для пацієнта / здорового добровольця, майбутніми досліджуваними засвідчили, що медична термінологія, обмеження та ризики участі у КВ є складними для розуміння. Було визначено, що це призводить до збільшення кількості відмов від участі у КВ на різних етапах проведення дослідження, зменшення темпів набору пацієнтів /

здорових добровольців у КВ, а це своєю чергою може зумовлювати додаткові грошові витрати. З огляду на це актуальн є розробка додаткових інструментів для підвищення якості проведення процедури ІЗ, як основного етапу інформування досліджуваних про користь від участі, обмеження на час КВ, ризиків, що можуть виникати за участі тощо.

Іншим виявленим у ході аналізу напрямом досліджень у сфері менеджменту якості КВ в Україні було визначено впровадження стандартів серії ISO 15189 у практичну діяльність лабораторій клінічної діагностики як складової частини МПВ або відокремленої аутсорсингової структури, що виконує окремі процеси КВ, а також має розглядатися як частина процесів з менеджменту якості КВ ЛЗ [209-211]. В Україні в останні роки проводять активну роботу з гармонізації СУЯ та процедур робіт лабораторій відповідно до міжнародних вимог, бо аналізи, що виконує лабораторія, не можуть вважатися достовірними без проведеного на належному рівні контролю якості [212], а також попереднього калібрування та валідації використовуваної методики [211, 213].

Проведений аналіз актуальних напрямів наукових розробок дозволяє констатувати, що спеціалісти сфери організації та проведення КВ ЛЗ в Україні мають недостатній рівень професійної підготовки щодо виконання процедур та забезпечення контролю якості дослідження, функцій аудиторських та регуляторних органів, поводження з ДЛЗ та принципів обробки даних дослідження [214]. Було виявлено залежність рівня наявних знань від отриманої попередньо базової освіти та визначено, що фахівці з медичним або біологічним профілем освіти потребують додаткового навчання за переліченими аспектами.

Підсумовуючи огляд досліджень з практичного впровадження та використання СУЯ для сфери управління КВ в Україні, можемо зазначити, що проведені дослідження є ґрунтовними та становлять велику практичну цінність для спеціалістів галузі. Проте стає зрозумілим, що більшу увагу було приділено СУЯ МПВ і не було вивчено процеси взаємодії цієї сторони з іншими учасниками процесів планування, організації та проведення КВ ЛЗ. Оскільки МПВ, спонсори/ КДО, аутсорсингові організації, регуляторні органи, комісії з

питань етики та ЗОЗ розробляють СУЯ кожен окремо, то можлива наявність відмінностей у процедурах та необхідних для роботи формах документації, що може стати причиною затримок початку та проведення КВ, збільшення витрат грошей та часу роботи персоналу, потенційно мати вплив на захищеність досліджуваних. Виявлення наявності перешкод у роботі сторін-учасників процесів організації та проведення КВ, існування ефективних інструментів їх усунення, а також дослідження можливості використання нових інструментів для підвищення якості управління дослідженнями є актуальними.

У ході дослідження наукових джерел з напрямку взаємодії сторін під час роботи з даними КВ ЛЗ було визначено важливість комунікативних процесів між сторонами-учасниками процесів організації та проведення КВ, оскільки доведено, що якість отриманих результатів дослідження ЛЗ залежить не тільки від якості виконання робіт кожною окремою стороною, а і їх ефективної взаємодії на кожному з етапів планування, організації та проведення КВ [216-218]. Такий висновок підтверджується даними дослідження рейтингу основних проблем, що виникають під час роботи у МПВ Східної Європи (до цієї групи в дослідженні було віднесено МПВ, розташовані в Білорусі, Україні, Молдові, Російській Федерації та Грузії). Складні контрактні процедури можуть бути одним із непростих аспектів у процесах організації КВ для спонсора [188]. Цей аспект було зазначено як такий, що виникає інколи або часто в 62,8 % організацій респондентів, а 19,6 % стикаються з цією проблемою дуже часто або завжди. Наприклад, укладання договору з державним ЗОЗ, що найчастіше є МПВ в країнах зазначеного регіону, може виявитися дуже складним етапом організації дослідження і супроводжуватись затримкою в часі, фінансовими та юридичними труднощами. Іншим аспектом, що ускладнює роботу було визначено «Проблеми внутрішньої взаємодії та організації командної роботи»: 58 % опитаних організацій стикаються з такими проблемами інколи або часто і ще 4 % – дуже часто або завжди. Ще однією частою проблемою було визначено складнощі процесів розгляду документів комісіями з питань етики та регуляторними органами – 67,4 % респондентів часто стикалися з цією проблемою [188]. Також 62,8 %

респондентів зазначили, що інколи або часто стикаються з проблемою недостатнього досвіду участі у КВ ЛЗ з боку персоналу, залученого до роботи на МПВ.

Отже, проведений нами аналіз сучасного стану впровадження систем управління якістю у сфері КВ ЛЗ в Україні дозволяє констатувати активний розвиток наукових досліджень з цього напрямку, підкреслити необхідність розробки та впровадження нових інструментів і методик менеджменту якості КВ, більш глибокого вивчення практичного використання ризик-орієнтованих методик управління якістю КВ та особливостей взаємодії сторін-учасників, залучених до процесів планування, організації та проведення КВ ЛЗ в Україні.

3.3 Обґрунтування необхідності розробки нових підходів до управління якістю у клінічних випробуваннях лікарських засобів

Оскільки сучасний світ постійно перебуває в активному розвитку, то процедури та інструменти, що існують у всіх сферах життєдіяльності, вимагають постійного вдосконалення. Не винятком є і сфера менеджменту якості у КВ ЛЗ. Проте варто зауважити, що під час розв'язання цього завдання, необхідно враховувати особливості вимог до рівня якості та безпеки всіх процедур та процесів дослідження, бо на клінічному етапі вивчення нового ЛЗ досліджуваними є люди. Саме специфіка процесів організації та проведення КВ зумовлює особливості вимог до таких систем в цілому і їх покращення зокрема. Тому є нагальна необхідність в оцінюванні рівня ефективності використання вже відомих інструментів менеджменту якості КВ, які впроваджено в роботу, та визначення необхідності розробки нових інструментів оптимізації СУЯ.

Для виявлення необхідності створення шляхів вдосконалення систем управління якістю КВ нами було проведено опитування 217 вітчизняних спеціалістів зазначеної галузі. Більшість респондентів, що взяли участь в опитуванні, мали медичну освіту (91,7 %), досвід роботи у сфері КВ понад 10 років (36,4 %), брали участь більш ніж у 10 КВ (29,5 %), працюють на МПВ

(89,4 %) та виконують обов'язки дослідника або співдослідника (62,2 %). Більш детальну характеристику респондентів наведено в Додатку В.2.

Такий функціональний розподіл респондентів означає те, що їхні відповіді будуть значною мірою характеризувати ставлення щодо аспектів організації СУЯ, підходів її використання в роботі та інших питань саме тієї сторони, що безпосередньо виконує клінічну частину вивчення нового ЛЗ, – МПВ.

Проведене нами опитування спеціалістів вітчизняної галузі організації та проведення КВ ЛЗ щодо зручності використання системного підходу до якості, як складової успішного впровадження СУЯ в діяльність будь-якої організації засвідчило, що цей підхід до управління якістю вважає зручним у використанні лише половина респондентів (50,7 %). Це може бути одним із впливових факторів, що зумовлюють повільне впровадження СУЯ в систему організації та проведення КВ ЛЗ в Україні в цілому, і в роботу МПВ, де безпосередньо виконуються ключові процеси клінічного вивчення нових ЛЗ, зокрема.

Опитування думки респондентів стосовно необхідності розробки та впровадження в практичну діяльність додаткових інструментів для поліпшення менеджменту якості КВ показало, що 47 % респондентів вважають, що така необхідність існує, хоча 31,3 % опитаних не вважають це за потрібне.

Оскільки не всі наявні сьогодні інструменти менеджменту якості широко впроваджені в практичну діяльність, то важливо розуміти, що поряд з розробкою нових та більш ефективних інструментів СУЯ необхідно проводити навчання та тренінги фахівців галузі з активнішого використання на практиці тих інструментів менеджменту якості КВ, що існують наразі, але не використовуються на практиці [218].

Поруч з використанням новітніх інструментів управління якістю КВ ЛЗ необхідно також проводити просвітницьку діяльність серед спеціалістів, що беруть участь у процесах організації та проведення досліджень, бо саме від рівня навчання персоналу залежить належне використання інструментів менеджменту якості. Важливим є розуміння щодо рівня знань спеціалістів галузі стосовно базових понять використання інструментів управління якістю дослідження.

Проведене дослідження рівня знань практичних спеціалістів галузі КВ ЛЗ в Україні щодо основних інструментів менеджменту якості засвідчило, що лише 39,5 % опитаних змогли правильно та достатньо відповісти на поставлене запитання, а 36,6 % респондентів відповіли на низькому рівні та 23,9 % респондентів показали знання щодо цілей проведення моніторингу та аудиту на середньому рівні. Оцінювання було проведено за правильністю відповідей на запитання в розробленій нами анкеті (Додаток В.1) щодо базового інструменту менеджменту якості «моніторинг КВ». Такі результати свідчать, що персонал, який виконує процеси з організації та проведення КВ, не повною мірою володіє навіть базовими знаннями стосовно належного використання інструментів менеджменту якості КВ.

У результаті визначення впливу фактора «стаж роботи у сфері КВ» на кількість правильних відповідей респондентів щодо базових понять використання інструментів менеджменту якості було виявлено, що більшість опитаних у групі з високою (41,8 %) та середньою (48 %) кількістю правильних відповідей мають стаж роботи у сфері КВ понад 10 років. Найменше серед групи з високим рівнем правильних відповідей виявилось спеціалістів (13,9 %) зі стажем роботи у КВ від 1 до 5 років, а в групі з середньою кількістю – найменше (12 %) респондентів, що мають стаж роботи менше 1 року (рис. 3.5). У групі з низькою кількістю правильних відповідей опинилась приблизно однакова кількість опитаних з різним стажем роботи у сфері організації та проведення КВ ЛЗ.

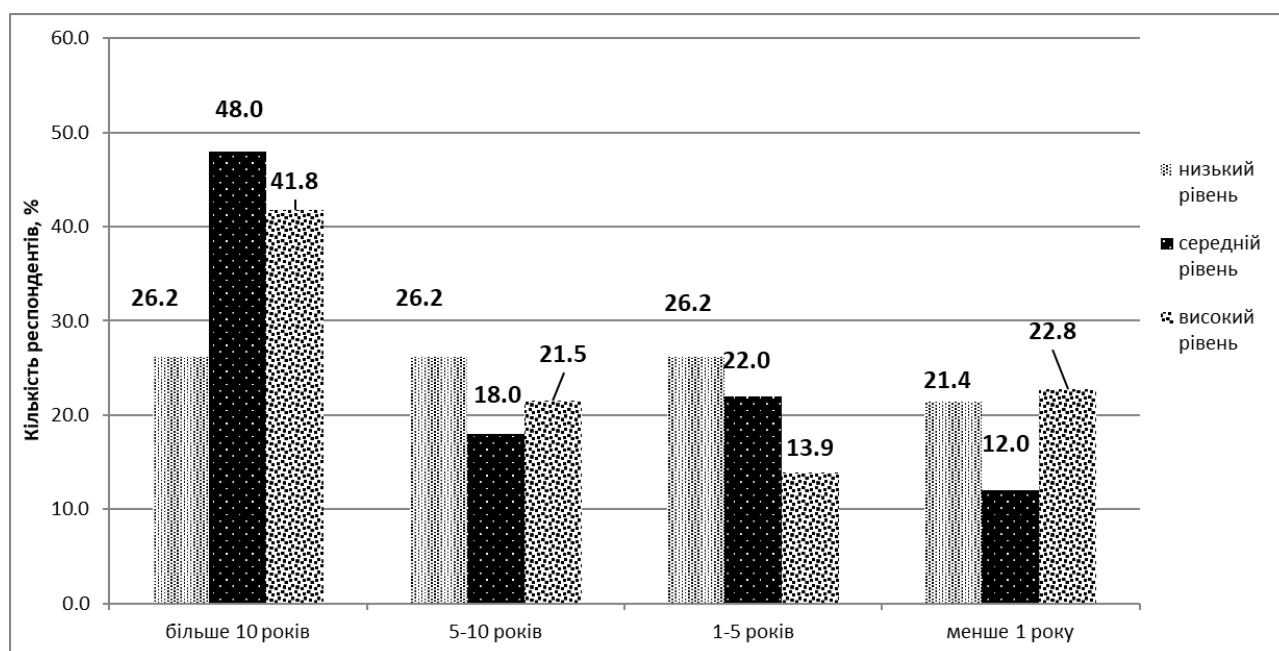


Рис. 3.5 Оцінювання залежності рівня знань респондентів стосовно інструментів менеджменту якості від стажу роботи у сфері КВ

Аналіз статистично значущого впливу досвіду роботи у сфері КВ на рівень знань стосовно інструменту «проведення моніторингу/ аудиту» за допомогою таблиць спряженості виявив наявність відмінностей між групами респондентів зі стажем понад 10 років та стажем від 1 до 5 років. Кількість правильних відповідей, які дали опитані в групі з досвідом роботи понад 10 років, була статистично вищою, ніж у групі зі стажем від 1 до 5 років ($p\text{-level}=0,04 < 0,05$, оцінка за критерієм χ^2). Групи респондентів зі стажем роботи від 5 до 10 років та менше 1 року не мали статистично значущих відмінностей. Отримані результати можуть свідчити про наявність достатнього рівня кваліфікації в досліджуваній сфері знань у групах респондентів зі стажем роботи у КВ від 10 років, що дозволяє орієнтуватися на їхню думку в проведенні аналізу.

Однією з вимог до осіб, що беруть участь у процесах організації та проведення КВ, є достатній рівень професійної кваліфікації та періодичне проходження підвищення кваліфікації з питань Належної клінічної практики. Усіх респондентів, що взяли участь в опитуванні, було об'єднано в групи залежно від кількості тренінгів, що відвідували раніше (рис. 3.6).

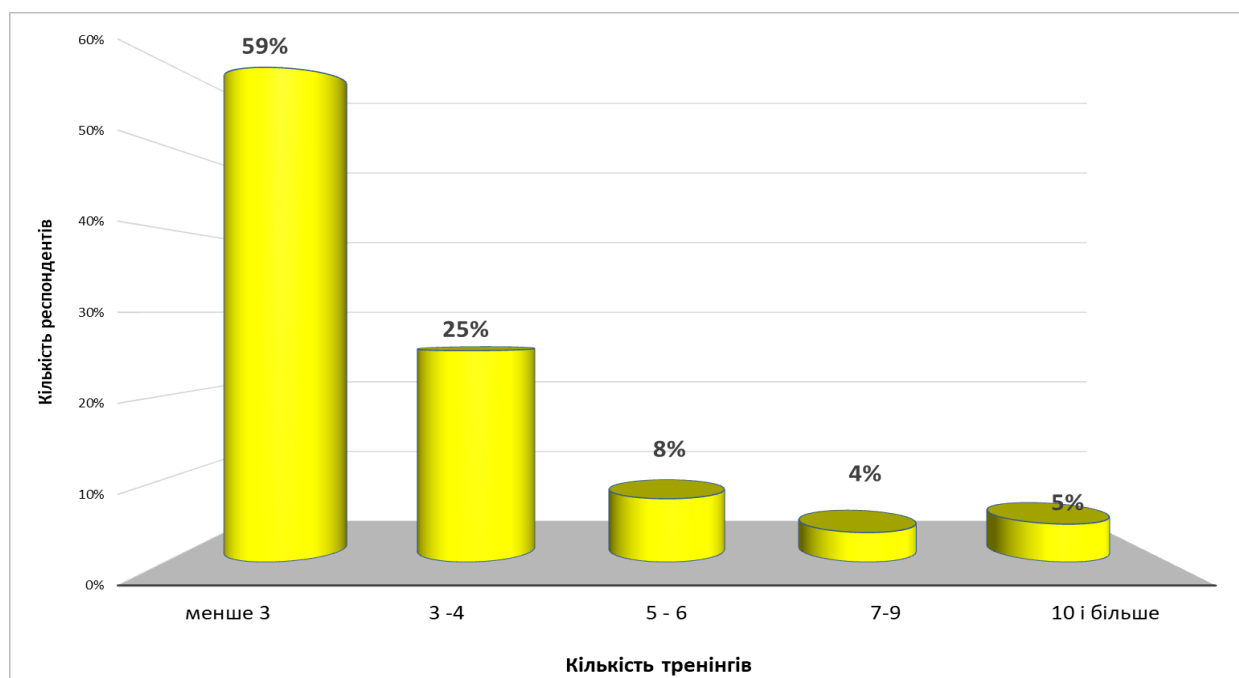


Рис. 3.6 Розподіл респондентів на групи за кількістю відвіданих тренінгів з питань Належної клінічної практики

Серед респондентів, що брали участь в опитуванні, найбільша кількість осіб проходила не більше, ніж 2 тренінги (59,4 %), 3 або 4 тренінги пройшли 25,4 % опитаних, а більше ніж у 10 тренінгах взяли участь усього 4,1 % респондентів. Періодичне проходження навчання спеціалістами, що працюють у сфері організації та проведення КВ ЛЗ, має на меті постійне підвищення кваліфікації та отримання актуальних знань у галузі. Оскільки володіння сучасними знаннями стосовно використання інструментів менеджменту якості КВ є важливим для проведення дослідження на належному рівні, а також постійного покращення усіх процесів, то було вирішено перевірити, чи має вплив кількість пройдених тренінгів або семінарів з питань Належної клінічної практики на рівень знань респондентів щодо мети практичного застосування інструментів менеджменту якості КВ.

Аналіз впливу фактора «Кількість відвіданих респондентами тренінгів з питань Належної клінічної практики» на рівень знань респондентів щодо

застосування інструментів менеджменту якості КВ засвідчив, що з групи осіб, які відвідали більше 10 тренінгів 50 % на низькому рівні змогли відповісти на завдання стосовно мети використання такого інструменту, як проведення моніторингів та аудитів (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Вплив кількості відвіданих респондентами тренінгів з питань Належної клінічної практики на рівень знань стосовно застосування інструментів менеджменту якості КВ

Рівень знань	Кількість тренінгів				
	0 – 2	3 – 4	5 – 6	7 – 9	10 і більше
Високий рівень	41,9 %	40 %	53,3 %	0 %	12,5 %
Середній рівень	21,4 %	22 %	20 %	71,4 %	37,5 %
Низький рівень	36,8 %	38 %	26,7 %	28,6 %	50 %

Найменша кількість осіб, що відповіли на завдання щодо базових аспектів володіння інструментами менеджменту якості КВ ЛЗ на низькому рівні, була в групі осіб, що відвідали 5 або 6 тренінгів (26,7 %). Більшість респондентів цієї ж групи (53,3 %) впоралися з запитанням на високому рівні. Визначення впливу фактора «кількість відвіданих тренінгів з питань Належної клінічної практики» дозволило з'ясувати, що статистично значуща відмінність від усіх інших груп спостерігалась у групі респондентів, що відвідали від 7 до 9 освітніх заходів ($p\text{-level}=0,02 < 0,05$, оцінка за критерієм χ^2).

Отже, відвідування більшої кількості освітніх тренінгів, семінарів або інших заходів не є показником високого рівня знань з питань практичного застосування інструментів менеджменту якості КВ або ефективності навчання.

Такі результати доводять необхідність впровадження системної освітньої підготовки фахівців, що залучаються до КВ ЛЗ, яка має базуватися на спеціалізованих освітньо-професійних програмах та передбачати проведення не

тільки періодичного підвищення рівня професійної кваліфікації фахівцями у галузі КВ ЛЗ [218].

Аналіз наявності впровадженої СУЯ в практичну роботу організацій респондентів показав, що 50 % опитаних зазначили, що в їх організаціях функціонує СУЯ для процесів організації та проведення КВ. Оскільки відповідно до вимог Належної клінічної практики контроль якості має здійснюватись на кожному етапі і в усіх аспектах організації та проведення КВ ЛЗ, то такий рівень провадження СУЯ не можна вважати достатнім. Контроль якості на кожному етапі має забезпечити точність та надійність отриманих даних, належність виконання всіх процесів, захист прав, здоров'я та благополуччя добровольців/пацієнтів та ін. Тому відсутність впровадженої ефективної СУЯ може вплинути на достовірність отриманих даних про досліджуваний ЛЗ та безпеку досліджуваних.

Сертифікація впровадженої в роботу СУЯ є необхідною частиною підтвердження її належного функціонування [86]. Сертифікація під час впровадженні СУЯ є важливою, бо в межах цього процесу проводять перевірку, оцінювання та підтвердження акредитованим органом того, що система якості організації, яку перевіряють, відповідає вимогам державного або міжнародного стандарту з системи якості [195]. Визнання цілісності та достовірності результатів дослідження не може бути здійснено без застосування сертифікованої СУЯ в процесі виконання випробування. За результатами проведеного опитування сертифікованими є лише 39,6 % СУЯ в організаціях респондентів (рис. 3.7). Це означає, що ефективність та правильність роботи не всіх впроваджених СУЯ є доведеною і потребує сертифікації для відповідності вимогам нормативно-правових документів.

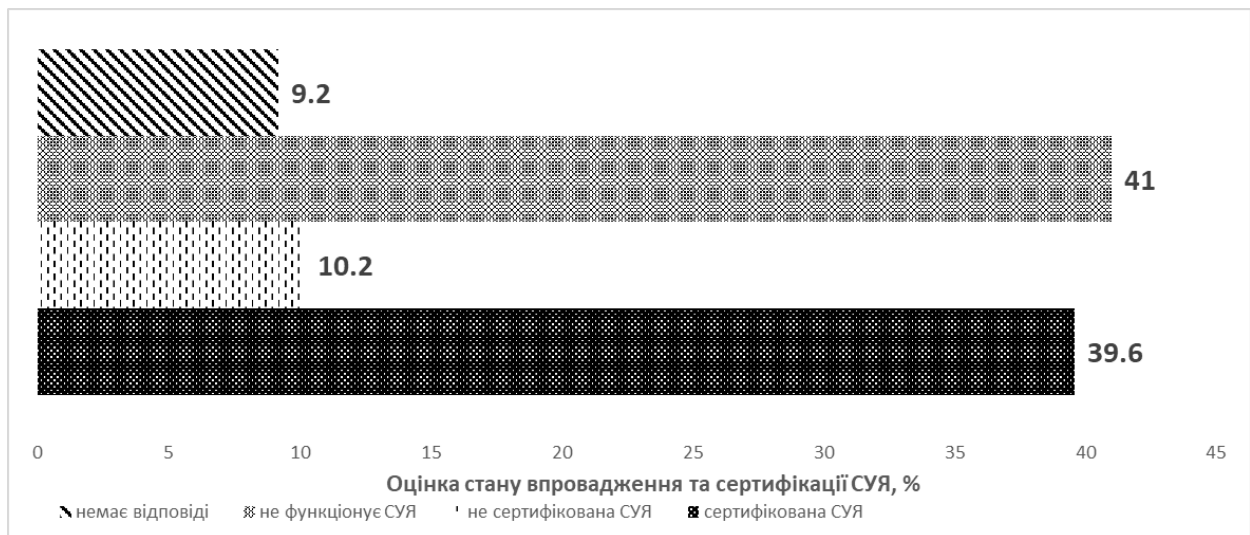


Рис. 3.7 Оцінка стану впровадження та сертифікації СУЯ компаній в галузі організації та проведення КВ в Україні

Іншим критично важливим аспектом для успішного проведення всіх процесів планування та проведення КВ є взаємодія між різними членами команди, оскільки кожна особа в команді робить внесок відповідно до своєї експертної сфери. Необхідним є не тільки залучення кваліфікованих виконавців кожного окремого процесу, а і врахування різних факторів під час складання протоколу, вибору дизайну тощо. Якісне виконання обов'язків кожною особою окремо не гарантує якісного проведення КВ загалом.

У процесі організації та проведення КВ нового ЛЗ МПВ є лише однією із залучених до складного процесу взаємодії сторін, та яка має на меті отримання достовірних та точних даних про безпеку й ефективність досліджуваного ЛЗ. Серед інших сторін, залучених до процесів планування, організації та проведення КВ ЛЗ, є спонсори, регуляторні органи, аутсорсингові структури, КДО. Якісне та швидке отримання результатів КВ багато в чому залежить від результатів взаємодії зазначених сторін. Порушення комунікації або її викривлення може призвести до втрати якості, цілісності та достовірності результатів проведеного КВ нового ЛЗ.

Для оцінювання складності процесів комунікацій під час організації та проведення КВ нами було створено модель цих процесів (рис. 3.8). Комунікації сторін-учасників є дуже важливою складовою серед усіх процесів організації та проведення КВ. Взаємодія сторін є двобічною в усіх випадках, оскільки кожен запит / подання документів завершується відповіддю іншої сторони, задіяної в комунікації. Також модель містить перелік документів, що є результатом комунікації сторін.

Складність створеної загальної моделі комунікацій сторін дозволяє констатувати, що СУЯ кожної окремої компанії, котра працює у сфері організації та проведення КВ, не може існувати відокремлено від інших, бо для організації та проведення випробування на належному рівні спонсор / КДО, МПВ, регуляторні органи, аутсорсингові компанії, комісії з питань етики мають діяти злагоджено, в одному руслі. У процесі комунікацій кожна зі сторін керується документацією та процедурами, які входять до їх СУЯ. Проте під час взаємодії можуть виникати ситуації, у яких документація СУЯ та процедури компаній відрізняються одна від одної. Від того, як швидко та ефективно сторони знайдуть рішення щодо усунення перешкоди залежить весь подальший процес організації та проведення дослідження. Тому доцільним видається визначення існування складнощів у процесах взаємодії різних сторін, що працюють над організацією та проведенням КВ.

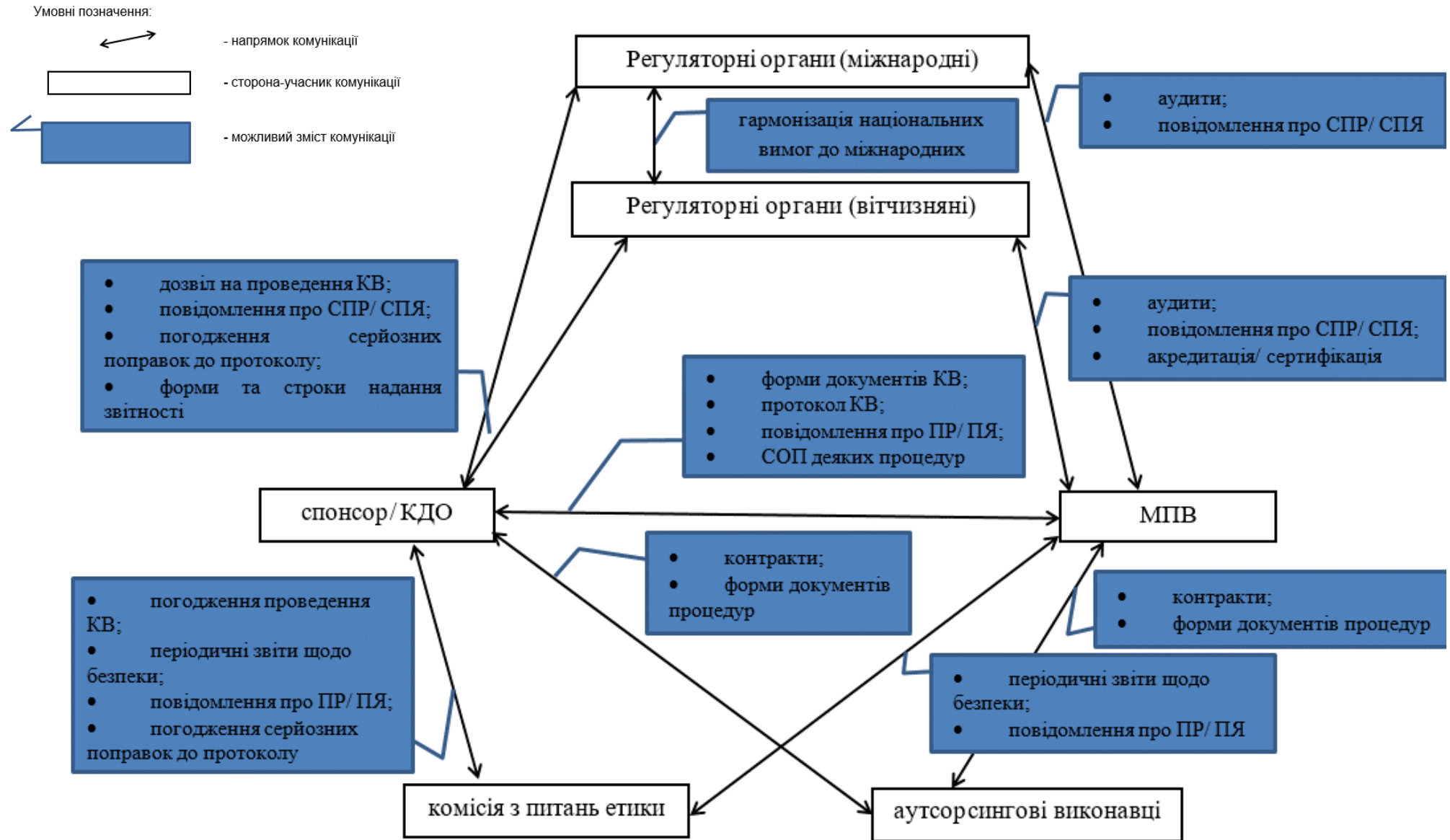


Рис. 3.8 Загальна модель процесів комунікацій між сторонами-учасниками організації та проведення КВ ЛЗ

Визначення наявності перешкод у комунікативних процесах під час організації та проведення КВ ЛЗ проводили за допомогою анкетування (Додаток В.1). Для визначення етапів та сторін-учасників, з якими, на думку респондентів можуть виникати перешкоди у взаємодії, було запропоновано обрати всі необхідні варіанти відповідей. Переважна кількість респондентів (39,6 %) відмітила три та більше варіантів відповідей (рис. 3.9).

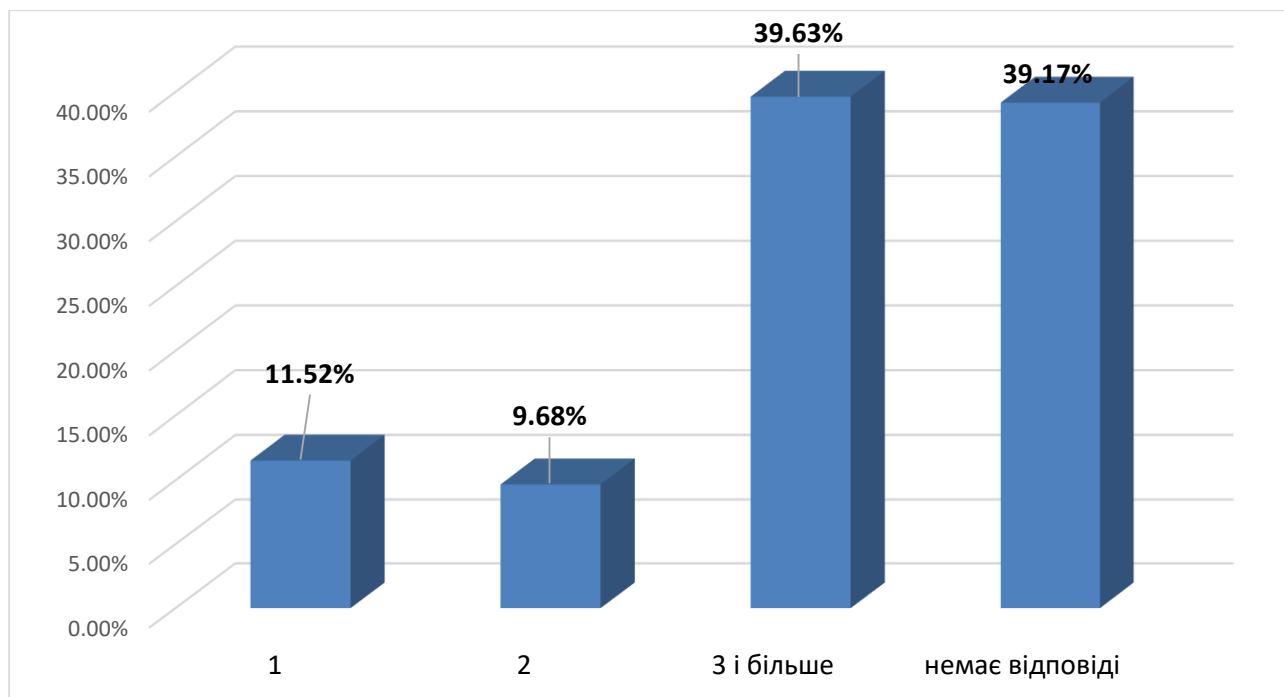


Рис. 3.9 Кількість обраних відповідей респондентами

Визначаючи етапи взаємодії, на яких виникають труднощі, респонденти зазначили найменшу кількість проблем на етапі проведення КВ – перешкоди відмітили лише 33,2 % опитаних. Приблизно однакова кількість респондентів зазначили виникнення складнощів у комунікаціях на етапі планування (43,3 %) та організації (41 %) КВ ЛЗ (рис. 3.10). Отримані результати свідчать, що респондентам складно визначити лише один певний етап, на якому виникають проблеми комунікацій, а це означає, що будь-які процеси взаємодії між сторонами-учасниками КВ є складними і потребують розроблення процедур з їх стандартизації.

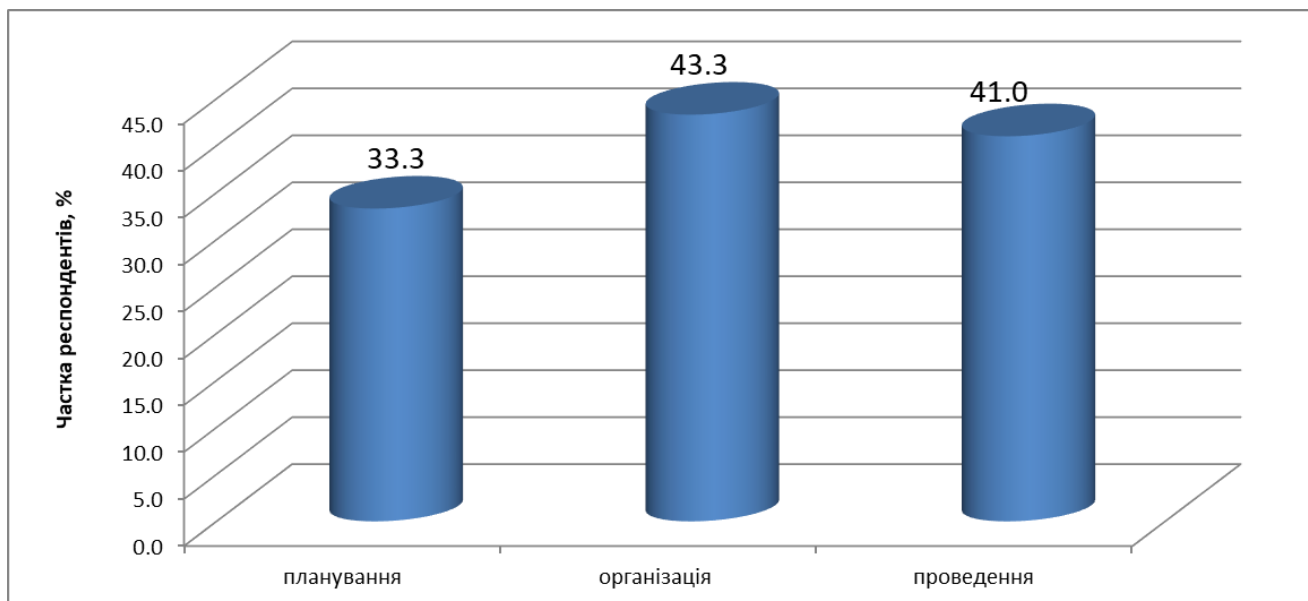


Рис. 3.10 Розподіл етапів КВ за кількістю перешкод під час взаємодії сторін

Вивчення впливу факторів «функції, що виконувалися під час КВ» та «стаж роботи в КВ» на оцінювання респондентами перешкод у взаємодіях зі сторонами-учасниками процесів на різних етапах КВ за допомогою методу аналізу таблиць спряженості не виявило наявності статистично значущих відмінностей між різними групами опитаних спеціалістів.

Далі для кожного з етапів респондентам було запропоновано обрати тих сторін-учасників, з якими можуть виникати проблеми під час комунікації (рис. 3.11).

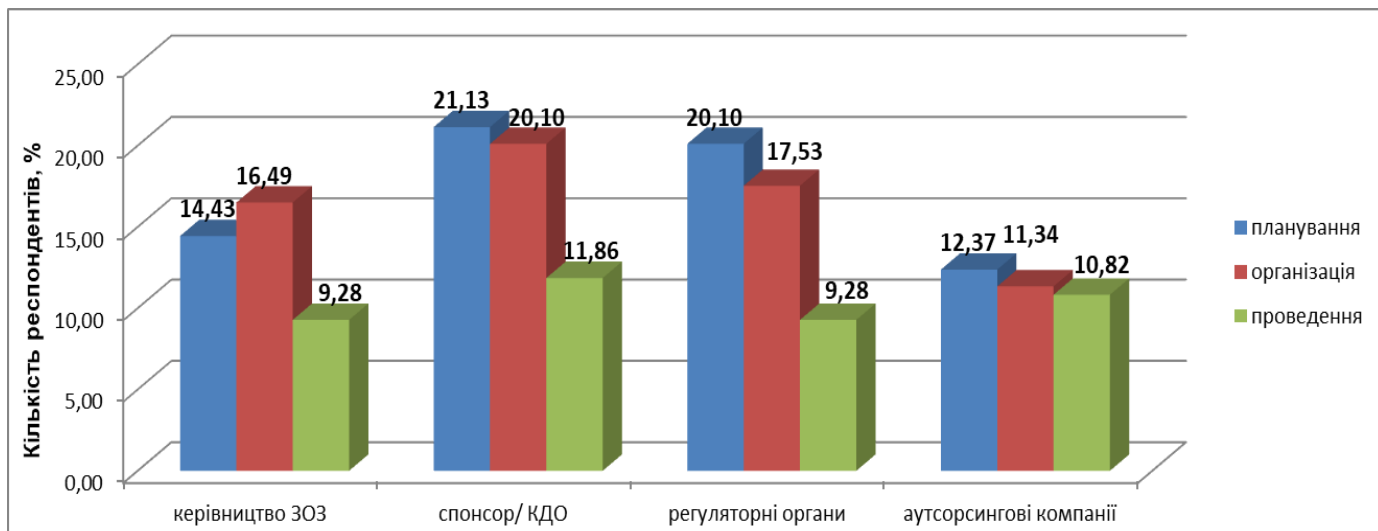


Рис. 3.11 Сторони-учасники процесів КВ, з якими виникають труднощі у взаємодії під час різних етапів дослідження на думку співробітників МПВ

Отже, на думку співробітників МПВ, у ході планування КВ нового ЛЗ складнощі в комунікаціях виникають під час взаємодії з регуляторними органами (20,1 %) та спонсором / КДО (21,1 %). Схожа тенденція спостерігається і для процесів організації досліджень – перешкоди виникають у 20,1 % під час комунікації зі спонсором/ КДО та у 17,5 % – з регуляторними органами. Найменшу кількість складнощів взаємодії було відмічено респондентами в комунікаціях з аутсорсинговими компаніями: 12,4 % респондентів стикаються з ними на етапі планування КВ, 11,3 % – на етапі організації та 10,8 % – на етапі проведення дослідження.

Проблеми взаємодії з регуляторними органами, найпевніше, виникають через затягнутість строків розгляду поданих документів, велику кількість вимог та можливість різного трактування деяких нормативно-регуляторних документів. Складним під час роботи зі спонсором/ КДО для співробітників МПВ може бути відмінності або протиріччя в наявних процедурах, які є компонентом СУЯ. Аутсорсингові компанії можуть бути причиною складнощів у роботі МПВ через необхідність вирішення додаткових юридичних, фінансових та логістичних аспектів.

Для більшого розуміння проблем, що виникають під час комунікацій організацій у рамках менеджменту якості, доцільним є їх виявлення, а також визначення гармонізованості процедур різних учасників галузі КВ. Нами було проведено аналіз комунікативних процесів, що відбуваються між сторонами-учасниками на прикладі роботи з процедурою підготовки та видачі ДЛЗ здоровим добровольцям/ пацієнтам на різних етапах організації та проведення КВ ЛЗ на базі КДЦ НФаУ (табл. 3.4). Для проведення аналізу було обрано проміжок часу в 1 рік, за який було проведено 7 досліджень біоеквівалентності ЛЗ та 2 КВ I фази. Нами було оцінено процеси узгодження протоколу, процедур та документування процесів до початку проведення клінічної частини КВ, взаємодія під час проведення КВ ЛЗ та на етапі закінчення КВ. Обрана для аналізу процедура не передбачає взаємодії сторін після завершення клінічної частини дослідження, тому на цьому етапі оцінювання не проводили.

Результати проведеного аналізу засвідчили, що більшість перешкод у комунікаціях відбуваються саме на етапі попереднього узгодження процедур та документації КВ. Серед виявлених випадків було виокремлено 6 напрямів, за якими проводились комунікації (табл. 3.4). Внесення змін до процедур роботи персоналу МПВ відбувалось через різницю між процедурами роботи компаній-спонсорів досліджень, оскільки відповідно до регуляторних вимог КВ проводять за процедурами спонсора. Найбільша кількість (44 %) змін протягом року стосувались меж часу для підготовки ДЛЗ персоналом КДЦ до видачі добровольцю / пацієнту. За напрямом «Зміна форм документування обліку зберігання та видачі ДЛЗ» було проведено зміни у 33 % досліджень, за іншими напрямами зміни відбувались у 22 % досліджень (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Опосередкована оцінка гармонізованості процедур різних сторін-
учасників КВ**

<i>Зміни, що необхідно було внести в роботу з процедурою</i>	<i>Кількість змін</i>	<i>Необхідність перегляду СОП</i>	<i>Зв'язок зі змінюю процедур роботи іншого персоналу МПВ</i>
Зміна меж часу для підготовки ДЛЗ до видачі добровольцю	4	так	наявний
Зміна вимог до маркування індивідуально підготовленого ДЛЗ	2	ні	відсутній
Зміна вимог щодо індивідуального пакування ДЛЗ	2	ні	відсутній
Зміна часу передачі індивідуально підготовлених ДЛЗ медичному персоналу, що відповідає за видачу ДЛЗ добровольцю	2	так	наявний
Зміна форм документування обліку зберігання та видачі ДЛЗ	3	ні	відсутній
Зміна умов передачі на МПВ та зберігання відомостей щодо рандомізації добровольців	2	ні	наявний

Нами було визначено, що не всі впроваджені зміни в роботі персоналу МПВ потребували документальної зміни СОП, а лише проведення навчання щодо умов протоколу із зазначенням різниці виконання процедур у певному КВ. За результатами аналізу, перегляд СОП був необхідний лише за умови внесення змін за напрямками «Зміна меж часу для підготовки ДЛЗ до видачі добровольцю» та «Зміна часу передачі індивідуально підготовлених ДЛЗ

медичному персоналу, що відповідає за видачу ДЛЗ добровольцю». Також за цими напрямками було визначено наявність впливу внесених змін до СОП з підготовки ДЛЗ на процедури роботи іншого медичного персоналу МПВ. Проте результати цього дослідження показали, що на роботу іншого персоналу МПВ можуть додатково впливати зміни, що не документуються переглядом СОП, наприклад, зміни за напрямом «Зміна умов передачі на МПВ та зберігання відомостей щодо рандомізації добровольців».

Отримані результати аналізу дозволили зробити припущення, що як перешкоди в комунікативних процесах можна розглядати: відсутність чітких вказівок з проведення будь-якого процесу, необхідність розробки і впровадження додаткових форм або процедур, різниця у вимогах під час роботи з різними організаціями, розбіжність у наявних процедурах та формах сторін, що взаємодіють, а також необхідність частоті змін форм або процедур роботи тощо.

Для більш глибокого дослідження наявності перешкод у комунікаціях сторін-учасників процесів організації та проведення КВ респондентам анкетування було запропоновано відмітити в переліку, з якими саме проблемами вони стикаються у своїй практичній діяльності (рис. 3.12) та які з них призводять до виникнення порушень комунікації. 36,9 % опитаних відмітили, що основною перешкодою в процесах комунікації є відмінності у вимогах під час роботи з різними організаціями. Різниця у вимогах може бути як звичайною відмінністю у формах документів для заповнення, так і відмінністю у проведенні будь-яких процедур дослідження, що в результаті повинно бути відображено у зміні СОП. Для МПВ під час роботи з різними спонсорами / КДО такі відмінності можуть стати критичними, бо виникає необхідність змінювати СОПи та форми документації для кожного нового дослідження іншої компанії. Це може стати одним з факторів виникнення помилок на МПВ, оскільки персоналу щоразу доводиться вчити оновлені процедури для кожного окремого КВ.

Задokumentовану різницю в процедурах та формах було зазначено як перешкоду в процесах комунікації 12,4 % опитаних, а необхідність частоті змін форм або процедур – 18,9 % спеціалістів.

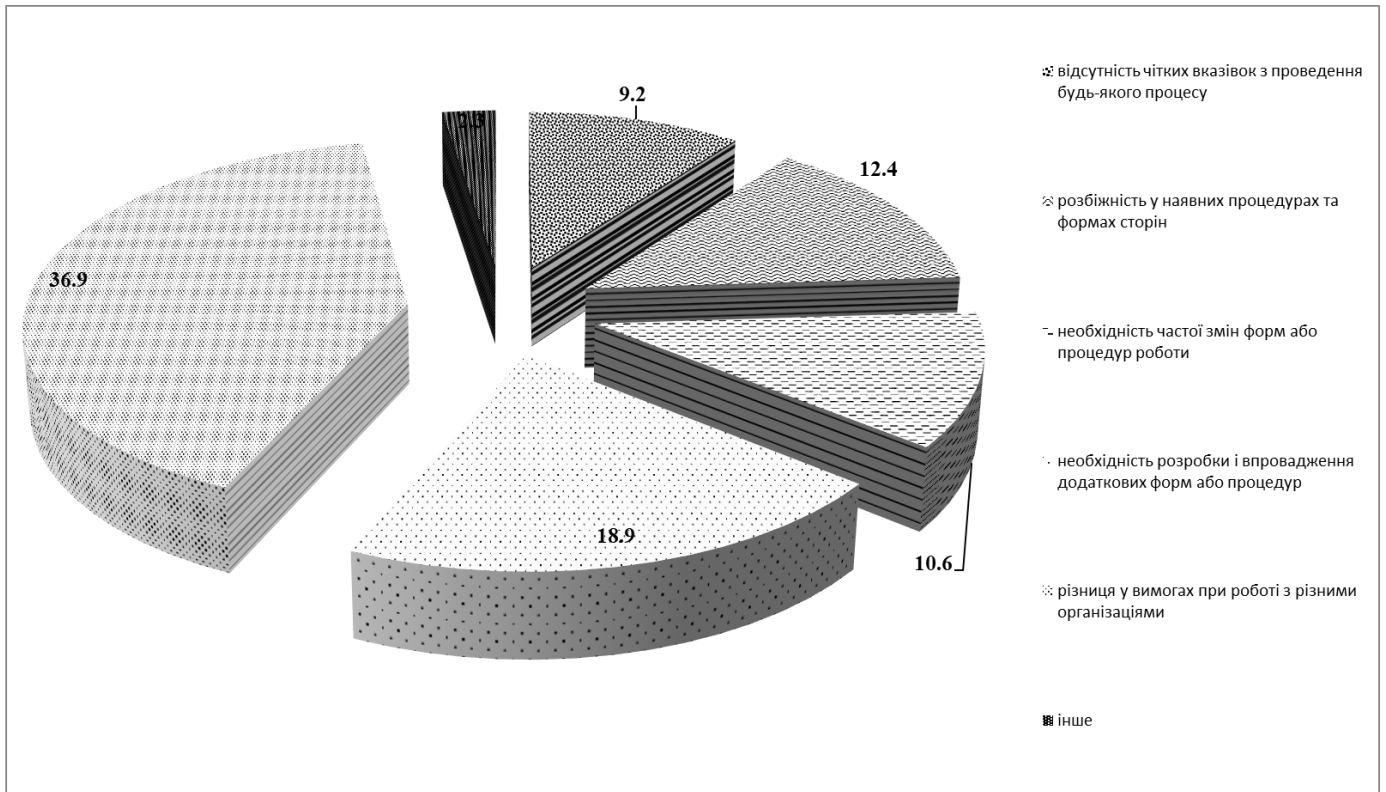


Рис. 3.12 Наявні проблеми в процесах взаємодії зі сторонами-учасниками КВ

Також 10,6 % респондентів зазначили, що існує необхідність розробки і впровадження додаткових форм або процедур, а 9,2 % відмітили, що процесам комунікації перешкоджає відсутність чітких вказівок з проведення будь-якого процесу. Це свідчить про недостатній рівень впровадження СОП і стандартизованих форм у роботу організацій, що працюють у сфері організації та проведення КВ. З іншого боку, ці результати можуть свідчити про необхідність стандартизації та гармонізації СУЯ усіх сторін-учасників роботи у сфері КВ, бо саме відмінності в процесах роботи організацій призводять до виникнення перешкод і помилок під час виконання певних процесів. Необхідність гармонізації вимог до роботи СУЯ також було зазначено 80,65 % респондентів.

Для виявлення факторів, не внесених до переліку можливих причин виникнення бар'єрів у процесах комунікацій, респондентам було запропоновано

назвати самостійно ті чинники, що можуть вплинути на процеси взаємодії з іншими учасниками сфери організації та проведення КВ. Систематизація та узагальнення відповідей респондентів дозволили сформуванню загального переліку факторів як вірогідних причин порушення комунікацій між сторонами-учасниками процесів організації та проведення КВ ЛЗ:

- відсутність в учасників процесу практичного досвіду у сфері організації / проведення КВ;
- недостатній рівень розуміння процедур;
- відсутність профільної освіти відповідного рівня;
- розбіжності/ протиріччя в процедурах/ формах документації сторін, залучених до комунікації;
- необхідність розробки і впровадження додаткових форм/ процедур;
- різниці в процедурах проведення різних процесів або заповнення форм документації, що входять до СУЯ різних сторін-учасників;
- розбіжності в розумінні та трактуванні нормативних документів, протоколу дослідження, опису виконання процедур тощо;
- різні погляди щодо шляхів оцінювання та досягнення кінцевих точок;
- недостатній рівень володіння професійними навичками/ знаннями;
- відтермінування розгляду паперової документації (заяви, поправки до протоколу, кореспонденція тощо).

Отримані результати аналізу причин появи перешкод у взаємодії сторін-учасників процесів організації та проведення КВ ЛЗ дозволяють визначити як найбільш логічний шлях розв'язання зазначених проблем постійне навчання та підвищення кваліфікації спеціалістів, що працюють у цій галузі. Порядком проведення КВ в Україні визначено, що дослідником є особа, що має достатню професійну підготовку, знає правила належної клінічної практики та відповідні нормативно-правові акти [178]. Для відповідності цим вимогам лікарі, медичні сестри, клінічні провізори, працівники лабораторій та інший персонал, залучений до процесів КВ на різних етапах, проходять спеціальне навчання, тренінги та семінари з питань Належної клінічної практики, тематичне

удосконалення, стажування тощо. Можна зробити припущення, що частота та якість періодичних тренінгів / семінарів або підвищення кваліфікації впливатиме на частоту виникнення порушень комунікації між сторонами-учасниками процесів КВ ЛЗ.

Для перевірки цієї гіпотези респондентів було об'єднано групи за кількістю пройдених тренінгів з питань Належної клінічної практики та за частотою проходження періодичного підвищення кваліфікації. Порівняння частоти виникнення складностей під час комунікацій з іншими сторонами-учасниками процесів планування, організації та проведення КВ ЛЗ за допомогою методу аналізу таблиць спряженості не засвідчило статистично значущих відмінностей між групами респондентів, що пройшли менше 2, від 3 до 5 та більше 5 тренінгів з питань Належної клінічної практики.

Отже, можна зробити висновок, що підвищення кваліфікації спеціалістів сфери КВ у вигляді тренінгів або семінарів, присвячених ICH GCP, не впливає на вміння усувати розбіжності, що виникають під час взаємодії сторін-учасників процесів організації та проведення КВ. Така сама ситуація із залежністю частоти виникнення перешкод у взаємодії з іншими сторонами-учасниками КВ – аналіз таблиць спряженості не показав статистично значущих відмінностей між групами, які проходять періодичне підвищення кваліфікації менше 1 разу на рік, 1 раз на рік та більше 2 разів на рік. Це означає, що періодичне підвищення кваліфікації тільки з питань Належної клінічної практики не дає необхідних навичок спеціалістам галузі КВ.

Вище викладене свідчить про недостатність адміністративних, комунікативних та управлінських навичок у спеціалістів сфери організації та проведення КВ. Саме тому доцільним є отримання комплексного професійного навчання за напрямом КВ та внесення в освітню програму дисциплін / курсів, спрямованих на подолання перешкод у взаємодіях різних сторін.

Також наведені результати ще раз доводять необхідність уніфікації та гармонізації вимог щодо проведення всіх процедур КВ, а також стандартизації форм документації, що використовують у процесах організації та проведення КВ

ЛЗ. Це дозволить суттєво знизити навантаження на персонал МПВ, а також спростити процеси сумісних робіт під час взаємодії різних учасників галузі.

Висновки до розділу 3

1. Проаналізовано стан впровадження СУЯ в роботу організацій сфери організації та проведення КВ, виявлено недостатній рівень розповсюдження практичного використання СУЯ (використовують лише 50 % організацій), і відсутність сертифікації впроваджених СУЯ (сертифікованими є лише 39,6 %), що може вплинути на цілісність і достовірність отриманих даних, а також на безпеку досліджуваних.

2. Оцінено рівень знань у працівників сфери КВ щодо використання інструментів менеджменту якості КВ та визначено, що лише 39,5 % опитаних достатньою мірою володіють аспектами практичної роботи з інструментами менеджменту якості КВ, що є недостатнім для забезпечення проведення менеджменту якості випробування на належному рівні. Визначено відсутність статистично значущого впливу «кількість відвіданих тренінгів з питань Належної клінічної практики» на рівень знань спеціалістів щодо інструментів менеджменту якості КВ, що вказує на недостатність відвідування з метою підвищення кваліфікації лише тренінгів з питань Належної клінічної практики спеціалістами сфери КВ.

3. Визначено необхідність створення практичних методик для роботи з ризик-орієнтованими інструментами менеджменту якості дослідження, проведення постійного підвищення рівня знань працівників сфери КВ щодо можливостей та практичного застосування таких інструментів, а також більш широкого впровадження СУЯ в організації та їх сертифікацію.

4. Досліджено наявність перешкод у процесах комунікацій між сторонами-учасниками організації та проведення КВ ЛЗ. Визначено, що найбільше перешкод виникає на етапах планування та організації КВ – зазначено 43,3 % та 41 % респондентів відповідно, відмічено перешкоди у

комунікаціях між МПВ і спонсором / КДО (21,1 %) та МПВ та регуляторним органом (20,1 %). Окреслено можливі фактори, що впливають на виникнення проблем у процесах взаємодії сторін під час організації та проведення КВ.

5. Визначено необхідність додаткового більш глибокого дослідження проблем взаємодії сторін-учасників процесів організації та проведення КВ ЛЗ, шляхів їх розв'язання, а також розробки рекомендацій та інструментів менеджменту якості щодо ефективного подолання перешкод, що існують.

6. Визначено необхідність розробки інструменту підвищення якості проведення процедури підписання ІЗ.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018). Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 10-16. (Особистий внесок – брала участь в аналізі практичних підходів до роботи щодо усунення та попередження невідповідностей, міжнародних та вітчизняних регуляторних документів, настанов та керівництв, написанні статті)

2. Колодєзна Т.Ю., Попов О.С., Доброва В.Є. (2020). Аналіз сучасного стану впровадження інструментів управління якістю в клінічні випробування лікарських засобів в Україні. *Клінічна фармація*, 24(1), 46-55. (Особистий внесок – брала участь в розробці опитувальників, анкетуванні спеціалістів, обробці та узагальненні результатів, написанні статті)

3. Колодєзна Т.Ю. Раціональність вибору методів для попередження та усунення ризиків у клінічних випробуваннях лікарських засобів / Т.Ю. Колодєзна, К.О. Зупанець, В.Є. Доброва // Фармакоєкономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. ІХ науково-практичної конф., м.Харків, 23 березня 2017 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 223.

4. Застосування методу САРА-планування для підвищення якості клінічних випробувань лікарських засобів / В.Є. Доброва, К.О. Зупанець, Т.Ю.

Колодєзна, К.Л. Ратушна // Управління якістю в фармації: мат XI наук.-практ. конф. (19 травня 2017 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 54.

5. Kolodyezna T.Yu. Evaluation of the state of risk-based quality management tools implementation in clinical trials of drugs in Ukraine / T.Yu. Kolodyezna // Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVII International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 8-10, 2020). – Kh.: Publishing office NUPh, 2020. – P. 275-277.

РОЗДІЛ 4

НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ПІДХОДІВ ДО ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА УСУНЕННЯ РИЗИКІВ ЩОДО ЯКОСТІ КЛІНІЧНОГО ВИПРОБУВАННЯ

Невідповідності, що виникають, можуть бути виявлені в різні періоди проведення КВ: у результаті внутрішнього моніторингу, моніторингу з боку спонсора, під час оцінки досліджуваних персоналом МПВ, під час обробки даних, їх аналізу та узагальнення, під час рутинного контролю якості КВ, а також під час інспекцій/ аудитів регуляторних органів. На кожному з етапів КВ виявлення невідповідностей буде здійснюватися різними сторонами-учасниками КВ. Попередньо проведений аналіз дозволяє констатувати, що більш пізнє виявлення невідповідностей і, отже, відтермінування їх корекції призводять до збільшення витрат на проведення дослідження та виведення ЛЗ на ринок загалом.

Для мінімізації впливу невідповідностей на безпеку досліджуваних і цілісність даних КВ, а також для запобігання появі подібних невідповідностей у майбутньому компанії, залучені до процесів організації і проведення КВ, відповідно до регуляторних вимог повинні мати розроблену та впроваджену в практичну діяльність програму менеджменту системи якості проведених досліджень, і виконання коригувальних і запобіжних дій.

На сьогодні популярним є планування, організація і проведення КВ з використанням концепції Quality-by-Design для управління якістю дослідження. За її використання можна запобігти виникненню невідповідностей за рахунок удосконалення дизайну протоколу дослідження, докладного планування кожного етапу КВ і постійного контролю якості. Також ця концепція підкреслює, що нормою повинно бути запобігання виникненню невідповідностей, а не їх усунення в разі виявлення, а також аналіз, спрямований на визначення причин їх виникнення. Ще однією незаперечною перевагою є можливість застосування цієї концепції на всіх етапах життєвого циклу контролю якості – рекомендовано

використовувати ризик-інформований підхід для виявлення і менеджменту критичних для якості факторів.

Загалом, для ефективного контролю якості проведення КВ доцільним є постійне поліпшення СУЯ усіх сторін-учасників КВ, зокрема і МПВ. Система менеджменту якості КВ має охоплювати комбінацію розвитку вищого керівництва і підтримку якості, відповідність стандартам, розуміння потреб споживачів, дотримання політики та процедур з якості, адекватне навчання, впровадження належного контролю якості, використання ризик-орієнтованих моніторингів та аудитів, наявність суворої політики проведення процесів коригувальних і запобіжних дій, а також забезпечення постійного процесу покращення.

4.1 Обґрунтування вибору методики планування усунення та попередження (САРА) невідповідностей для управління ризиками щодо якості клінічних випробувань лікарських засобів

Організація і проведення КВ ЛЗ вимагає постійного контролю якості процесів проведених для забезпечення отримання цілісних і достовірних даних щодо досліджуваного препарату. Відповідно до цього регуляторні органи визначають необхідність впровадження стандартизованих систем менеджменту якості КВ для підвищення кількості кваліфікованих МПВ, а також більш сувору відповідність принципам ICH GCP.

Систематичний аналіз актуальних наукових публікацій дозволив стверджувати, що ключовими питаннями у сфері забезпечення якості КВ на сьогодні є дослідження факторів, що зумовлюють необхідність впровадження СУЯ у КВ, створення ефективної системи менеджменту якості, що діє на всіх етапах організації та проведення КВ, управління невідповідностями в рамках концепції управління якістю КВ, застосування концепції Quality-by-Design для менеджменту якості в ході організації та проведення КВ ЛЗ, а також переваги використання ризик-орієнтованого моніторингу для підвищення якості КВ

[4, 29, 32, 34, 187, 219]. Також останнім часом популярність набуває використання методології менеджменту ризиків і ризик-орієнтованого моніторингу, як одного з інструментів підвищення ефективності процесів планування, організації та проведення КВ.

Міжнародними нормативними документами щодо якості [80-86] визначено, що в організаціях мають бути впроваджені ефективні заходи з ідентифікації та управління ризиками. Перелік можливих інструментів охоплює аналіз дерева несправностей, аналіз небезпеки та критичних контрольних точок, попередній аналіз небезпек, дослідження небезпеки та працездатності, аналіз видів та наслідків відмов, класифікація та відсіювання ризиків, планування коригуючих дій та попереджувальних дій. Велика кількість методів дозволяє організаціям самостійно обрати найбільш зручний, на їхню думку, інструмент для практичного використання в роботі, бо регуляторними вимогами не визначено процедуру вибору методики управління ризиками. З цим кожна організація оцінює переваги та недоліки кожного інструменту самостійно, а це призводить до витрат ресурсів організації: грошових, часу роботи персоналу, можливе додаткове залучення стороннього персоналу тощо.

Для обґрунтування вибору методу нами було проведено оцінювання переваг та недоліків різних ризик-орієнтованих інструментів управління якістю, що існують (рис. 4.1).

FTA (аналіз дерева несправностей)	• ефективний для оцінки впливу численних факторів на систему; дозволяє отримати візуальне зображення відмов; можна проводити ретроспективно та перспективно; застосовувати на різних етапах; дозволяє визначити загрози, що мають спільну причину • може бути достатньо одноманітним та довготривалим; необхідні спеціальна підготовка, навички та досвід; вузька зосередженість аналізу
HAZOP (дослідження небезпеки та працездатності)	• дозволяє ідентифікувати критичні для системи операції та внести зміни на етапі розробки системи • потребує наявності великої кількості інформації; дозволяє оцінити загрози, пов'язані лише з одним компонентом, та не враховує зв'язок між кількома загрозами
НАССР (аналіз небезпеки та критичних контрольних точок)	• найбільш ефективний під час проведення складних випробувань; дозволяє ідентифікувати ризики на ранніх етапах • не рекомендовано застосовувати за відсутності досвіду; неефективний для оцінки взаємозв'язку між відмовами та їх причинами; не дозволяє провести загальний аналіз процесу та ризиків, не пов'язаних з безпекою або якістю
FMEA (аналіз видів та наслідків відмов)	• рекомендовано застосовувати за необхідності документальної фіксації; можна системно розподілити ризики; дозволяє частково або повністю розв'язати проблеми до їх появи • не є найефективнішим інструментом для аналізу взаємозв'язку між відмовами та їх причинами; неефективний для ретроспективного процесу управління ризиками
РНА (попередній аналіз небезпек)	• для виконання не потрібна велика кількість спеціалістів; ефективніше застосовувати на ранніх етапах • необхідно вміти прогнозувати загрози для наступного аналізу; необхідність спеціального навчання персоналу; не дозволяє визначити взаємозв'язок між різними загрозами
RRF (класифікація та відсіювання ризиків)	• рекомендовано використовувати для контролю великої кількості різноманітних ризиків; можна застосовувати для одночасного контролю якісних та кількісних ризиків • не доцільно використовувати за невеликої кількості ідентифікованих загроз або факторів ризику; недоречний для ретроспективного управління ризиками
САРА (коригуючі дії та попереджувальні дії)	• дозволяє відстежувати ідентифіковані ризики; можна управляти непов'язаними ризиками; коригуючі/ попереджувальні дії документуються належним чином; легкість відстеження заходів щодо контролю ризиків • вимагає залучення персоналу різних категорій; складність узгодження та затвердження плану проведення коригуючих та попереджувальних дій

Рис. 4.1 Оцінювання переваг та недоліків ризик-орієнтованих інструментів управління якістю

Нормативно-регуляторними документами визначено вимоги щодо обов'язкового управління ризиками шляхом планування коригуючих та попереджувальних дій після проведення всіх аудитів, моніторингів, внутрішнього контролю якості з боку адміністрації ЗОЗ, відповідального

дослідника або фахівця з контролю якості. Відповідно до проведеного нами аналізу та регуляторних вимог найбільш обґрунтованим та доцільним видається використання методу САРА-планування.

Використання в практичній діяльності методу САРА-планування, який застосовують у сучасних системах управління якістю, зокрема і в КВ, є одним із методів впровадження ризик-орієнтованого інструменту в процеси КВ. Використання методу САРА-планування для усунення та попередження виникнення ризиків під час організації та проведення КВ нових ЛЗ дозволяє закрити цикл дій між виявленням проблеми і виконанням дій для її розв'язання. Попередньо проведений нами аналіз нормативної документації виявив відсутність єдиних гармонізованих вимог до проведення цього виду процесів у рамках організації та проведення КВ.

Це означає, що кожна залучена до організації та проведення КВ ЛЗ сторона, яка для підвищення якості своєї діяльності потребує проведення процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей, має самостійно розробляти заходи такої спрямованості. Ефективне проведення подібного міжфункціонального процесу потребує створення методики та алгоритму роботи, стандартної операційної процедури (СОП), супровідної документації для заповнення в ході проведення робіт з усунення та попередження виникнення невідповідностей, що своєю чергою вимагає витрат коштів, робочого часу кваліфікованого персоналу, створює психо-емоційне напруження персоналу, що може негативно впливати на якість виконуваної роботи.

Для визначення стану практичного використання інструментів менеджменту якості було проведено анкетування спеціалістів вітчизняної галузі КВ (Додаток В.1). Відповідно до думки опитаних найбільш часто використовуваними інструментами забезпечення якості КВ для дотримання належного рівня якості в процесах організації та проведення КВ ЛЗ є проведення моніторингів/ аудитів (48,4 %) та рутинний внутрішній контроль якості (47,5 %) (рис. 4.2). Системність у забезпеченні якості процесів організації та проведення КВ застосовують лише 42,4 % опитаних спеціалістів.

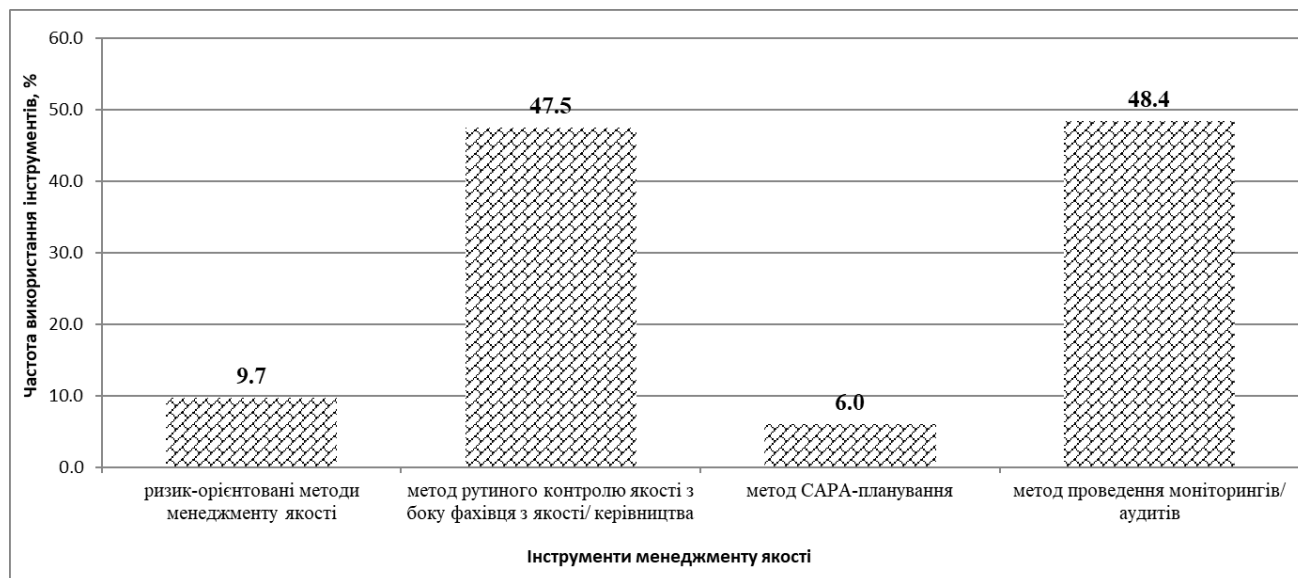


Рис. 4.2 Розподіл частоти використання інструментів для забезпечення належного рівня якості КВ ЛЗ

Лише 6 % респондентів відмітили серед використовуваних ними на практиці методів САРА-планування (рис. 4.2). Проте в чинних нормативно-регуляторних документах зазначено обов'язкове вжиття заходів щодо усунення та попередження невідповідностей у процесах організації та проведення КВ саме за допомогою цього інструменту, що має бути внесеним до СУЯ організації. Така мала частота застосування САРА-планування серед практичних працівників сфери організації та проведення КВ ЛЗ може бути пов'язана з нерозумінням методики його практичного використання, а також необхідністю проведення додаткового навчання співробітників щодо використання в практичній діяльності різних інструментів менеджменту якості.

Результати проведеного дослідження засвідчили, що ризик-орієнтовані підходи до менеджменту якості, що є ефективними та обґрунтованими за даними численних наукових публікацій [4, 29, 82, 83, 187], використовують лише у 9,7 % організацій респондентів. Такий низький показник зумовлено браком досвіду їх використання, відповідних рекомендацій щодо роботи з цими інструментами, недостатньою кількістю інформації стосовно переваг та

результатів використання, малим досвідом роботи в галузі організації та проведення КВ, необхідністю додаткового або спеціального навчання персоналу.

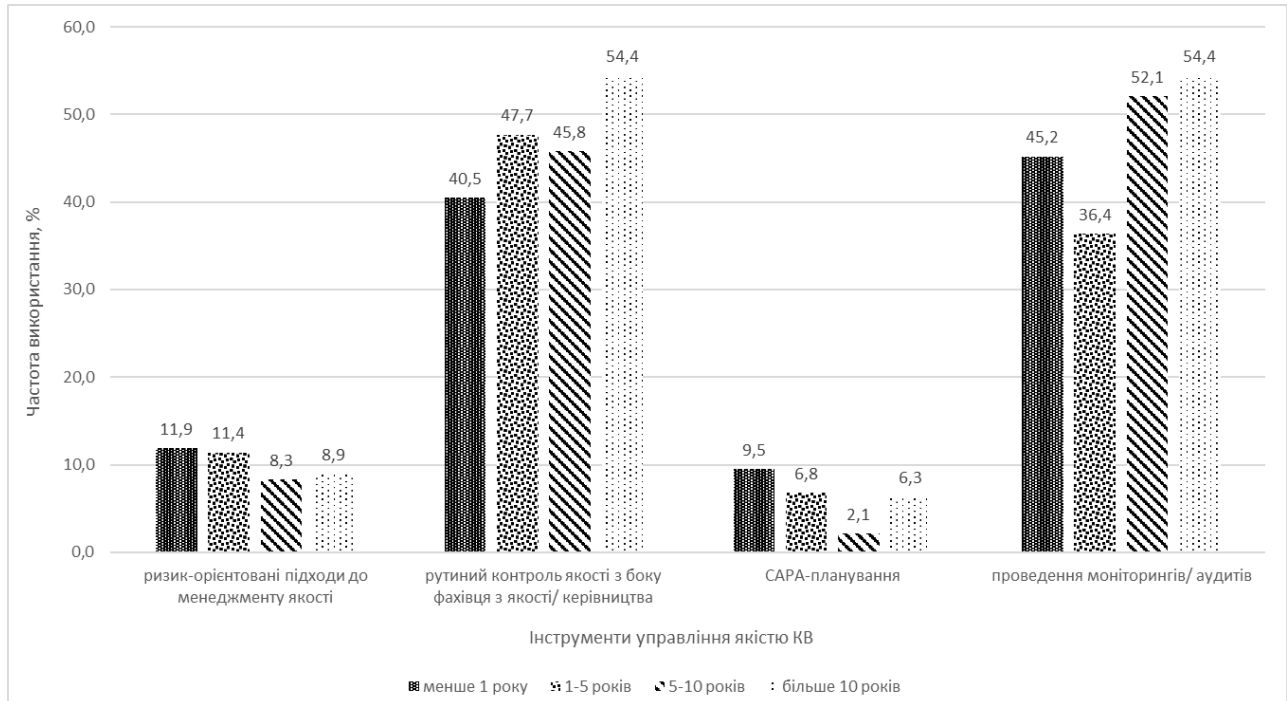


Рис. 4.3 Вплив фактора «досвід роботи у сфері КВ» на частоту практичного застосування інструментів менеджменту якості

У результаті проведеного дослідження впливу фактора «досвід роботи у сфері КВ» на частоту використання на практиці різних інструментів управління якістю КВ з'ясували, що найбільш прихильною групою до використання інструментів «метод рутиного контролю якості з боку фахівця з якості/керівника» та «метод проведення моніторингів/аудитів» є група зі стажем роботи у сфері організації та проведення КВ понад 10 років (54,4 % та 54,4 % відповідно) (рис. 4.3).

Визначено, що в групі опитаних зі стажем роботи у сфері КВ менше 1 року, на відміну від інших груп, найбільш широке застосування знайшли інструменти «ризик-орієнтовані підходи до менеджменту якості» та «САРА-планування» (застосовують 11,9 % та 9,5 % відповідно). Подальший статистичний аналіз

відмінностей у частоті застосування інструментів управління якістю між групами респондентів з різним стажем роботи у сфері організації та проведення КВ ЛЗ за допомогою методу аналізу таблиць спряженості не виявив статистично значущих відмінностей ($p\text{-level} = 0,58 > 0,05$; оцінка за критерієм χ^2).

Вивчення впливу фактора «функції, що виконували респонденти під час організації та проведення КВ» на частоту застосування інструментів управління якістю КВ на МПВ не виявило статистично значущої відмінності між частотою використання інструментів серед респондентів, що були відповідальними дослідниками, координаторами досліджень, дослідниками або співдослідниками, медичними сестрами та клінічними провізорами ($p\text{-level} = 0,68 > 0,05$; оцінка за критерієм χ^2).

Наведені результати свідчать про загальну тенденцію низької частоти використання ризик-орієнтованих методик для підвищення рівня якості виконання процесів організації та проведення КВ серед вітчизняних фахівців сфери КВ, що вимагає проведення додаткових досліджень причин виникнення цієї ситуації. Серед можливих факторів, що спричинили це, можуть бути: недостатня спеціалізована підготовка співробітників щодо аспектів використання інструментів управління якістю, складність практичного сприйняття нових методик, недостатня зручність використання тощо. Крім того, зазначена тенденція свідчить про те, що широко застосовуваними на сьогодні є утилітарні методики контролю якості КВ ЛЗ.

Оцінювання ефективності використання інструментів управління якістю на практиці пов'язане з низкою певних факторів, таких, як витрати часу персоналу, грошові витрати на розробку методики використання та впровадження, проведення навчання персоналу тощо. Однак, окрім цього, варто пам'ятати, що розроблена та впроваджена в практичну діяльність методика контролю має бути простою і зрозумілою у використанні для виконавців процесів, бо в іншому разі застосування її буде не тільки не ефективним, але може й знизити якість проведення процесу. Ще однією важливою характеристикою інструментів менеджменту якості для персоналу, який

використовує їх у своїй практичній діяльності, є зручність у застосуванні, певного інструменту або методики. Зручність використання проведення моніторингів/ аудитів та рутинного внутрішнього контролю відмітили лише 36,9 % та 31,8 % опитаних відповідно (рис. 4.4).

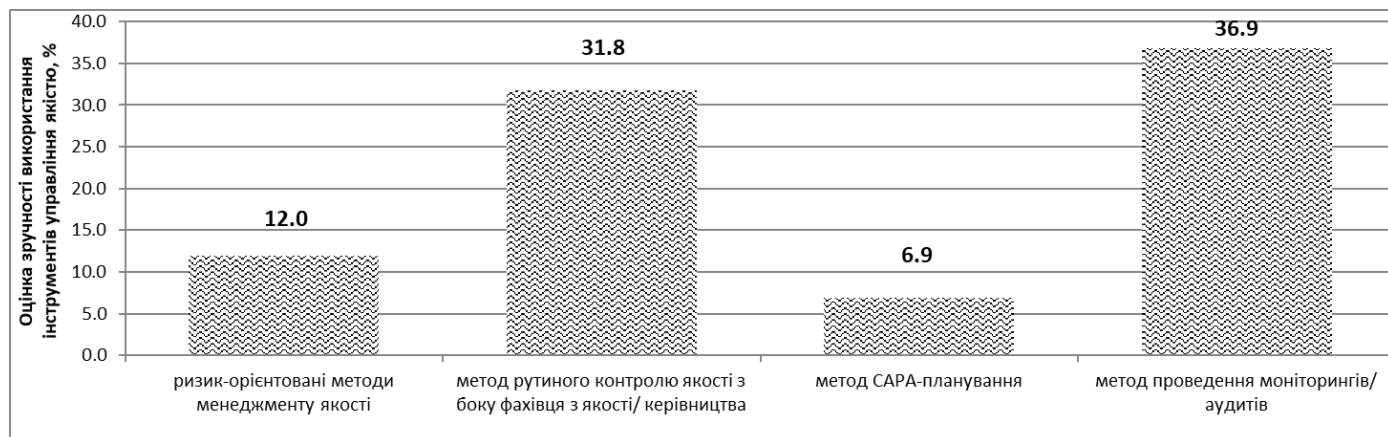


Рис. 4.4 Оцінювання зручності використання різних інструментів управління якістю КВ

Отримані результати стосовно використання на практиці інструментів менеджменту якості КВ ЛЗ засвідчили, що лише рутинний контроль якості з боку спеціаліста з якості та/ або відповідального дослідника, а також проведення моніторингів/ аудитів з боку спонсора / CRO і регуляторних органів знайшли широке впровадження в практичну діяльність спеціалістів (відмічено 31,8 % та 36,9% респондентами відповідно). Водночас такі сучасні інструменти СУЯ, як ризик-орієнтовані методи та САРА-планування, отримали низьку оцінку зручності практичного застосування від дослідників МПВ — лише 12 % та 6,9 % відповідно. Така оцінка може бути наслідком відсутності знань стосовно методики практичного використання цих інструментів.

Проведене анкетування (Додаток В.1) щодо виявлення причин такого низького рівня практичного використання інструменту «САРА-планування» в роботі спеціалістів сфери організації та проведення КВ ЛЗ дозволило з'ясувати, що більшість респондентів (45,6 %) вбачають перешкодою для використання

цього інструменту відсутність методики складання САРА-плану, а 32,3 % — у відсутність загальної методики процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей. 27,2 % опитаних спеціалістів потребують певних рекомендацій щодо комунікацій з іншими сторонами-учасниками цих процесів (рис. 4.5).

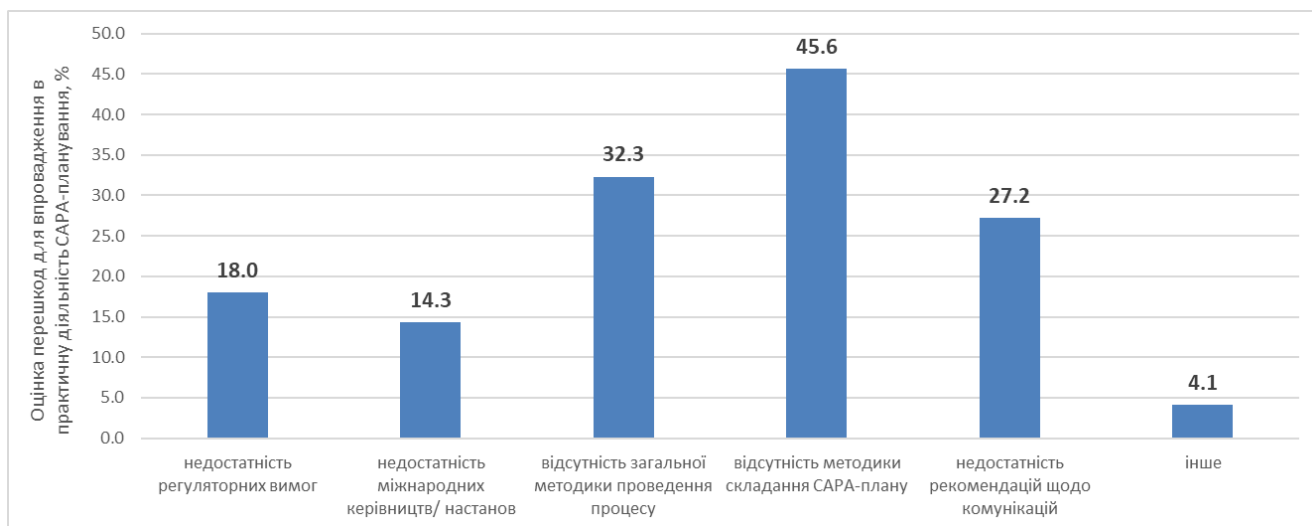


Рис. 4.5 Оцінювання перешкод для впровадження в практичну діяльність інструменту «САРА-планування»

Нормативно-регуляторні документи визначають, що метод САРА-планування під час управління ризиками в КВ має застосовуватися після виявлення невідповідностей у ході аудитів, моніторингів або внутрішнього контролю якості з боку відповідального дослідника, спеціаліста з якості або керівництва ЗОЗ. Перевірка знань спеціалістів галузі КВ щодо обізнаності про випадки необхідності складання САРА-плану визначила, що лише 22,6 % респондентів правильно визначають застосовуваність цього інструменту (рис. 4.6). Інші опитані спеціалісти вважають, що САРА-планування необхідно використовувати лише в одному з перелічених вище випадків. Це свідчить, що знання спеціалістів сфери організації та проведення КВ ЛЗ в Україні щодо такого ризик-орієнтованого інструменту управління невідповідностями в КВ, як САРА-планування є недостатніми.



Рис. 4.6 Оцінювання знань респондентів щодо випадків необхідності складання CAPA-плану

Однією зі складових процесу управління невідповідностями із застосуванням методу CAPA-планування є комунікація між стороною, що проводила перевірку, та стороною, яку перевіряли. Результатом цієї взаємодії є швидке та ефективне усунення та планування заходів щодо попередження виникнення невідповідностей у КВ. Оцінювали ефективність комунікативних процесів під час усунення та попередження невідповідностей за відповідями респондентів (рис. 4.7). Більшість респондентів (30,9 %) часто зазначають перешкоди під час взаємодії сторін-учасників процесів, трохи менша кількість спеціалістів (24 %) стикається з бар'єрами у комунікаціях лише іноді.

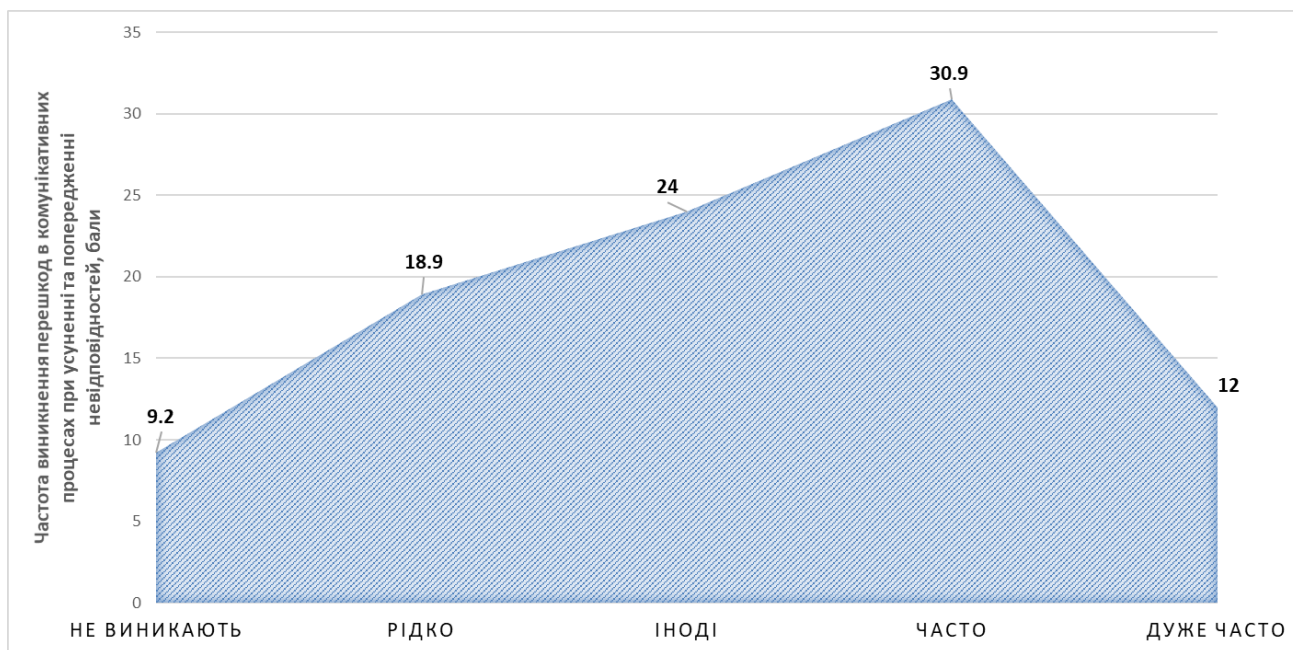


Рис. 4.7 Оцінка частоти виникнення перешкод у комунікативних процесах під час усунення та попередження невідповідностей

Такі результати свідчать, що фахівці галузі КВ зазнають труднощів під час роботи з усунення та попередження невідповідностей, що потребує розробки теоретичного та методичного підґрунтя для більш широкого впровадження інструменту «САРА-планування» для використання в галузі організації та проведення КВ ЛЗ в Україні. А необхідність стандартизації процесів роботи з усунення та попередження виникнення невідповідностей з використанням методики САРА-планування відмітили 64 % опитаних спеціалістів галузі КВ ЛЗ.

Загалом, застосування методу САРА-планування для менеджменту якості КВ має такі переваги:

- 1) дозволяє визначити проблему та шляхи її розв'язання;
- 2) допомагає перевірити, що розв'язання проблеми є дійсно ефективне;
- 3) звести до мінімуму будь-які ризики або потенційні проблеми, які можуть виникнути в подальшому.

Саме тому як найоптимальніший варіант рішення організації часто на підставі проспективного аналізу створюють централізований міжфункціональний процес для усунення та попередження виникнення

невідповідностей. Створення такого процесу кожною стороною, залученою до організації та проведення КВ, призводить до: а) трудовитрат з боку кваліфікованого персоналу, що відповідає за проведення таких дій; б) збільшення кількості документів, що необхідно розробляти; в) матеріальних витрат на проведення аналізу й розробку комплексу заходів, спрямованих на корекцію і попередження виникнення невідповідностей тощо. Опис розробленого процесу має включати в себе:

- вимоги до документації, що відповідають рівню впливу;
- коригувальні та запобіжні дії (CAPA);
- план комунікації;
- вимоги до тенденцій і аналітики (зокрема ідентифікацію зацікавлених сторін) тощо.

Також розроблений комплекс заходів повинен містити аналіз причин виникнення невідповідностей, а також коригувальних дій, що відповідають виявленим невідповідностям.

На наступному етапі нами було проведено аналіз сучасних нормативно-регуляторних документів щодо наявності в них методик, інструкцій та алгоритмів вибору і застосування інструментів для усунення та запобігання виникненню невідповідностей під час організації та проведення КВ нових ЛЗ.

Проведений нами аналіз нормативних документів, що регламентують СУЯ у фармації (ICH Q8 / Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», ICH Q9 / «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості», ICH Q10 / Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості», ICH GCP / Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика», Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності», а також стандарт ISO 9001:2015), на предмет наявності рекомендацій з використання методу CAPA під час організації та проведення КВ нових ЛЗ показав, що вони не містять методичного опису та вимог до здійснення зазначеного процесу (табл. 4.1) [80-86].

Таблиця 4.1

Регулювання використання методу САРА-планування для усунення та попередження виникнення невідповідностей

Нормативний документ	Положення щодо процесу роботи з САРА-планом
ICH Q8 / Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка»	Не зазначено
ICH Q9 / «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості»	Не зазначено
ICH Q10 / Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості»	Обговорено необхідність системи САРА для усунення виявлених на виробництві невідповідностей
ICH GCP / Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика»	Не зазначено
Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»	Не зазначено
ISO 9001:2015	«Організація повинна виявляти і вибирати можливості для поліпшення і здійснювати будь-які необхідні дії, щоб виконати вимоги споживачів»

Так, у п.10 ISO 9001:2015 «Покращення» обговорено випадки, в яких організаціям необхідно вживати заходів для усунення невідповідностей, а також наведено їх приклади, серед яких [86]:

- a) вживати заходів з управління невідповідностями та їх наслідками;
- b) оцінювання потреби в дії щодо усунення причини невідповідності;
- c) аналіз результативності виконаних коригувальних дій;
- d) збереження документованої інформації про характер невідповідності та вжиті заходи.

Суттю цього пункту стандарту є усунення виявлених невідповідностей та запобігання їх повторній появі, що можна зробити з використанням методу САРА, хоча сам стандарт і не визначає форму проведення необхідних покращень на фармацевтичному виробництві. Це означає, що документ залишає право вибору методу для досягнення необхідного результату за самою організацією.

П. 3.2.2 ICH Q10 (Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості») [84,85] містить інформацію щодо необхідності наявності системи САРА у фармацевтичному виробництві на всіх етапах життєвого циклу продукту (табл. 4.2). Стандартом закріплено можливі цілі, яких досягають використанням методу САРА на кожній стадії життєвого циклу препарату, але не наведено керівництва або рекомендацій з його використання, зазначено лише, що в результаті використання цієї методології повинні поліпшуватися якість продукту або процесу.

Визначена в ході проведення аналізу відсутність будь-яких вказівок з використання методу САРА-планування для менеджменту якості КВ у нормативно-регуляторних документах залишає розробку методики, й необхідних документів стороні, яку перевіряють, — МПВ, спонсору дослідження, КДО та ін. Це означає, що кожна організація, що проходить перевірку, для усунення та попередження ризиків змушена розробляти власні методики, СОП, процедури тощо, що вимагає витрат часу і зусиль персоналу, а іноді і грошових ресурсів, проте не кожен із розроблених способів організації роботи та документального оформлення цього процесу є ефективним і зручним у застосуванні. Нерегламентованість форми роботи з методом САРА-планування вносить невизначеність у процес розробки таких систем, оскільки кожна організація, що проходить перевірку, має право розробляти власну методику. Уніфікація настанов із застосування цього методу для менеджменту якості КВ дозволить знизити витрати на організацію і проведення КВ, витрати часу кваліфікованого персоналу на роботу з усунення та попередження виникнення невідповідностей, а також дасть можливість стороні, яку перевіряють, більш ефективно організувати свою роботу під час проведення інспекцій, аудитів або моніторингів. Ще однією важливою перевагою уніфікації роботи з САРА-планами є усунення необхідності проведення постійних тренінгів з персоналом щодо використання нових форм, СОП тощо. Неврегульованість проведення процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей може призводити до проблем у взаємодії сторін, залучених до роботи з САРА-планом,

під час підготовки, оформлення і впровадження, цих дій оскільки кожна зі сторін може мати свій погляд на те, яким саме чином має відбуватися цей процес. Саме тому необхідною є уніфікація підходів до роботи з менеджменту якості КВ ЛЗ з використанням методу САРА-планування.

4.2 Методичні підходи до застосування методу планування усунення та попередження (САРА) невідповідностей у менеджменті якості клінічних випробувань лікарських засобів

З огляду на отримані результати щодо стану впровадження в практичну діяльність методу планування запобіжних дій (САРА) для менеджменту якості КВ ЛЗ нами було розроблено методику складання САРА-плану, алгоритм роботи з процесом управління ризиками за допомогою інструменту «САРА-планування», а також СОП для стандартизації проведення цього процесу.

З метою розробки методики складання САРА-плану для проведення процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей під час організації та проведення КВ нами була проведена оцінка практичних підходів, які застосовуються для складання САРА-планів, за результатами 8 аудитів, проведених зокрема в КДЦ НФаУ. Далі за результатами аналізу було побудовано алгоритм роботи з процесом усунення та попередження виникнення невідповідностей під час організації та проведення КВ ЛЗ.

Для ефективного проведення процесу усунення та попередження невідповідностей, виявленим у ході інспектування регуляторного органу, аудиту спонсора або моніторингу з боку керівництва, важливою видається градація за ступенем серйозності загрози процесу проведення КВ та документування визначеної градації. Для організації та проведення КВ особливе значення має відсутність виникнення невідповідностей, надто критичних, а в разі їх виникнення — їх своєчасне виявлення і усунення. Сьогодні цей процес проводять за допомогою методу САРА-планування, але відсутність нормативних вимог до способу та форми його проведення може стати перешкодою на шляху

ефективного проведення усунення та попередження виникнення невідповідностей, які необхідно розподілити на три категорії:

- a) критичні;
- b) значні;
- c) незначні.

У ході узагальнення характеристик кожної з категорій невідповідностей за даними нормативних документів [80-86] нами було сформовано такі критерії віднесення невідповідностей до певного класу, які наведено в табл. 4.2 і які пропонуємо використовувати в практичній діяльності. Для розроблення узагальненої системи оцінювання невідповідностей за ступенем серйозності загрози процесу проведення КВ було проаналізовано такі регуляторні документи:

- Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика»
- Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»
- ICH GCP E6(R2) Step 5 Addendum
- ICH Q9 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості»
- ICH Q10 Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості»

Розроблена система оцінювання невідповідностей дозволяє не тільки оцінити якість проведених процедур КВ, а й спрощує роботу з їх усунення та попередження. Так, наприклад, корекція критичних невідповідностей повинна бути першочерговою.

Таблиця 4.2

**Класифікація невідповідностей за ступенем серйозності загрози процесу
проведення клінічного дослідження**

Категорії невідповідностей	Характеристика
Критичні	• порушення безпеки, благополуччя і конфіденційності досліджуваних; • випадки ненадійності або відсутності даних; • невідповідність, недостатність або несвоєчасність здійсненого по відношенню до значної невідповідності коригуючої дії
Значні	• значні і необґрунтовані невідповідності чинним вимогам GCP; • ряд відхилень від вимог GCP в одній області / сфері, що вказують на систематичні недоліки контролю якості; • невиконання законодавчих вимог, включаючи вимоги до щорічної звітності
Незначні	невідповідності, які не впливають на права, здоров'я і благополуччя досліджуваних, а також на цілісність ключових даних

Документування корекції виявлених невідповідностей та планування заходів щодо попередження їх виникнення у майбутньому здійснюють з використанням САРА-планування. Для розробки найбільш ефективної форми документування САРА-планів нами було проаналізовано практичні підходи, які застосовують для складання форм САРА-планів, зокрема розглянуто 8 САРА-планів: 3 (37,5%) плани аудитів ЕМА і FDA, що проходили в КДЦ НФаУ, 3 (37,5%) зразки планів дослідних сайтів США, 1 (12,5%) — Республіки Філіппіни, 1 (12,5%) — Великобританії.

Самі ж форми документування САРА-планів були частиною СОП з усунення та попередження виникнення невідповідностей сторони, яку перевіряли (62,5%), та сторони, що проводила перевірку (37,5%). Оскільки не

існує єдиних регуляторних вимог до складання форми САРА-планів, то можна скористатися формою:

- а) сторони, яку перевіряють,
- б) сторони, яка проводить перевірку,
- с) узгодженою обома сторонами (за наявності задокументованої форми

в обох сторін необхідно провести додаткову зустріч, обговорити й узгодити спільне рішення щодо роботи з процесом САРА-планування).

Результати аналізу форм складання САРА-планів, що існують, засвідчили, що найчастіше плани складають у формі зведеної таблиці всіх виявлених невідповідностей (62,5%) або у формі опису кожної окремої невідповідності (37,5%) (табл. 4.3).

Спільною інформацією в обох формах документування було визначено інформацію про виявлені невідповідності, коригувальні дії та дату виконання. Крім цих пунктів, плани, складені у формі зведеної таблиці, містять поділ виявлених невідповідностей на критичні, значні і незначні, рекомендації щодо усунення виявленої невідповідності, ПІБ особи, яка буде відповідати за ефективне і своєчасне проведення коригувальних або попереджувальних дій, а також місце для коментарів.

Таблиця 4.3

Порівняльна характеристика різних форм документування САРА-планів

Форма документування САРА-плану	Переваги	Недоліки
Зведена таблиця всіх виявлених невідповідностей	✓ класифікація ступеня серйозності виявлених невідповідностей; ✓ зазначення відповідальної особи; ✓ зручність використання і зберігання; ✓ структурованість; ✓ зазначення пунктів нормативних вимог, що стосуються невідповідності; ✓ вид — цілісний документ; ✓ наявність поля для коментарів.	✓ різноманітність форм, що існують; ✓ відсутність інформації про ефективність проведених дій і навчання персоналу.
Опис окремих невідповідностей	✓ зазначення причини виникнення невідповідності; ✓ зазначення оцінки ефективності проведених дій; ✓ опис навчання персоналу; ✓ наявність поля для коментарів.	✓ окремий документ для кожної невідповідності; ✓ відсутність класифікації за ступенем серйозності невідповідностей; ✓ незручність зберігання і використання; ✓ можливість виникнення ризику втрати частини документа; ✓ відсутність зазначення відповідальної особи.

Перевагами цієї форми можна вважати зручність, структурованість, зазначення пунктів нормативних вимог, що регулюють конкретний процес та ін., а однією з найбільш важливих переваг цієї форми є внесення всіх виявлених невідповідностей в один документ, що робить таку форму зручною для роботи, а також унеможливорює невиконання коригувальних або попереджувальних дій

через невиявлену втрату частини документа. На рис. 4.8 наведено загальну форму документування подібних планів.

<i>№</i>	<i>Невідповідність</i>	<i>Градація</i>	<i>Коригуюча/ превентивна дія</i>	<i>Відповідальна особа</i>	<i>Дата</i>

Рис. 4.8 Загальна форма документування САРА-планів, що складені у вигляді зведеної таблиці

Розділ I

Невідповідність:

Розділ II

Аналіз причин:

Розділ III

Запропоноване рішення:

Розділ IV

Документи щодо навчання персоналу:

Рис. 4.9 Приклад форми САРА-плану, задокументованого у формі опису окремих невідповідностей

Що стосується документування САРА-планів у формі опису окремих невідповідностей, то, крім загальних пунктів, як у формі зведеної таблиці, додатково зазначають причини виникнення виявленої невідповідності, опис навчання персоналу, ефективність впровадження коригувальної або попереджувальної дії. Істотними недоліками цього виду форми документування

САРА-планів є відсутність вказівки ступеня серйозності виявленої невідповідності, а також незручність їх практичного використання.

Існує ризик втрати частини плану й подальшого невиконання коригувальних або попереджувальних дій через невиявлення втрати частини документа, тому що опис кожної невідповідності є окремим документом, а сам САРА-план по суті є сукупністю документів. У зв'язку з цим також виникають різні фактори, пов'язані з роботою і зберіганням планів такого виду документування. На рис. 4.9 наведено приклад оформлення документування подібних планів.

Отже, проведений нами аналіз досвіду використання форм документування САРА-планів дозволяє стверджувати, що найбільш зручною та ефективною для роботи є форма складання та оформлення САРА-плану у вигляді зведеної таблиці всіх виявлених невідповідностей.

З огляду на все вище перераховане нами було розроблено алгоритм практичної роботи з усунення та попередження виникнення невідповідностей за допомогою методу САРА-планування на основі проведених ґрунтовних теоретичних досліджень.

У ході дисертаційного дослідження було визначено, що менеджмент якості КВ ЛЗ із застосуванням методу САРА-планування становить собою багатостадійний процес, який починається з виявлення невідповідностей під час проведення перевірки або контролю стороною, що проводить перевірку (з-поміж таких заходів: інспекції регуляторного органу, аудити спонсора КВ або внутрішній моніторинг з боку керівництва). Далі, після отримання в письмовій формі зауважень від сторони, яка проводила перевірку, сторона, яку перевіряли (місце проведення випробування), спонсор дослідження, контрактно-дослідна організація) має забезпечити усунення невідповідностей, вжити заходів для запобігання їх повторній появі, документально оформити підтвердження проведених заходів і надати ці документи стороні, що проводила перевірку (регуляторний орган, спонсор, керівництво), що і є САРА-планом. За ефективного проведення цього процесу після розгляду й оцінки САРА-плану

стороною, що проводила перевірку, буде зроблено позитивний висновок про інспекцію / аудит / моніторинг. На рис. 4.10 подано розроблену блок-схема алгоритму роботи з межфункціональним процесом з усунення та попередження виникнення невідповідностей з використанням методу САРА-планування.

Кожен з етапів зазначеного процесу знаходить своє відображення у відповідних документах, які створюються / виправляються однією зі сторін (що проводить перевірку або яку перевіряють). Наприклад, проведення контролю стороною, що проводить перевірку, буде супроводжуватися відповідними записами в журналі візитів на МПВ, а зауваження з їх боку будуть отримані стороною, яку перевіряють, у вигляді листа з результатами. Найбільш важливим етапом для менеджменту якості КВ нового ЛЗ у цьому процесі є етап реагування на зауваження з боку сторони, яку перевіряли, і усунення невідповідностей, виявлених у ході контролю стороною, яка проводила перевірку, результатом чого може стати перегляд чинних СОП або створення нових, за необхідності, а також проведення тренінгів з персоналом, що має бути зафіксовано відповідними записами в журналі тренінгів персоналу.

Основним документом, який супроводжує проведення всього процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей, є оформлений і погоджений усіма сторонами САРА-план. Нерегламентованість у нормативних документах вимог до самого процесу, а також його документального оформлення можуть призводити до невизначеності на певній стадії проведення робіт з менеджменту якості КВ. Форма оформлення САРА-плану може бути частиною СОП з роботи з процесом САРА-планування як сторони, що проводить перевірку, так і сторони, яку перевіряють. У разі відсутності вимог у однієї зі сторін робота з оформлення відбувається за формою іншої сторони. Але в разі наявності форм у обох сторін виникає ситуація, що вимагає додаткового врегулювання і узгодження для продовження роботи з усунення та попередження виникнення невідповідностей.

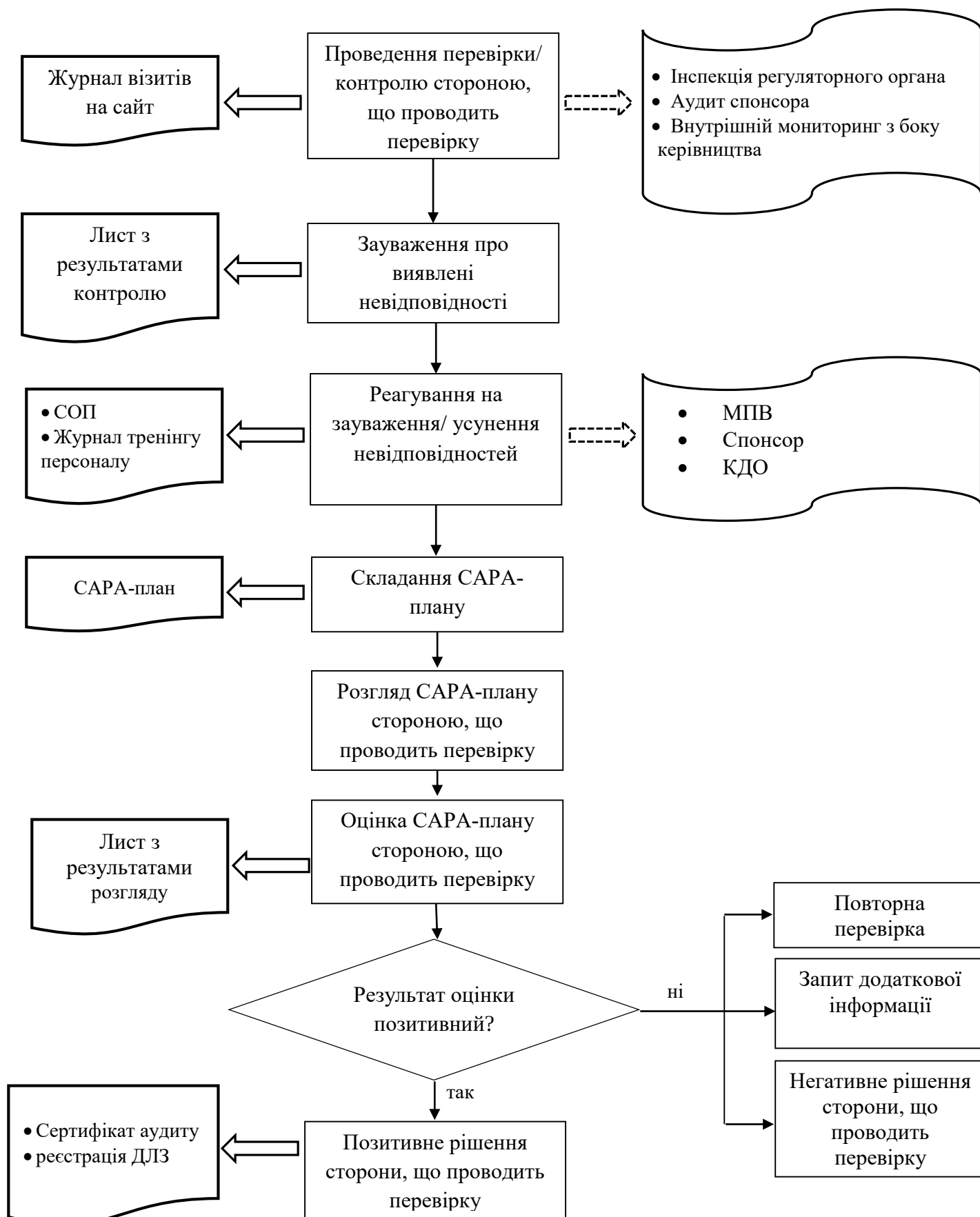


Рис. 4.10 Блок-схема алгоритму міжфункціонального процесу для усунення та попередження виникнення невідповідностей з використанням методу CAPA-планування

Остаточну версію САРА-плану направляють стороні, що проводить перевірку, після завершення робіт над нею стороною, яку перевіряють. За позитивного результату проведеного контролю / перевірки стороною, що проводить перевірку, сторона, яку перевіряють, може отримати сертифікат успішного проходження інспекції / аудиту, можливість зареєструвати досліджуваний ЛЗ. Якщо результат проведених коригувальних і запобіжних дій буде оцінено як незадовільний, то можливий запит додаткової інформації щодо виявлених невідповідностей, проведення повторного контролю або відмова в реєстрації нового ЛЗ.

Невід'ємною частиною проведення робіт з усунення та попередження виникнення невідповідностей у майбутньому є проведення моніторингу ефективності та виконання розроблених коригуючи або попереджувальних дій після закінчення робіт із впровадження всіх заходів, описаних у САРА-плані в рамках системи управління якістю. Цей етап дозволить перевірити як впроваджено в роботу процедури, обладнання або ін., якими вони є ефективними й корисними для підвищення якості організації та проведення КВ ЛЗ. Не менш важливим є своєчасність проведення такого моніторингу у визначені терміни.

Розроблені нами алгоритм практичної роботи з процесом щодо усунення та попередження виникнення невідповідностей із застосуванням методу САРА-планування, форму документування та теоретичні рекомендації було апробовано та впроваджено в практичну діяльність персоналу КДЦ НФаУ. З огляду на отримані теоретичні розробки й результати практичного застосування алгоритму роботи з управління ризиками з використанням методу САРА-планування та підходів до складання САРА-плану було розроблено СОП для роботи співробітників КДЦ НФаУ, який складається з опису дій персоналу під час роботи з усунення та попередження виникнення невідповідностей з використанням інструменту САРА-планування, форми документування проведеного процесу, а також роз'яснення щодо градації невідповідностей за ступенем серйозності загрози процесу організації та проведення КВ. Практичне

впровадження розробленого в ході виконання дисертаційного дослідження СОП в роботу персоналу КДЦ НФаУ підтверджено відповідним актом впровадження.

Додатково СОП, що було створено для практичної роботи персоналу КДЦ НФаУ, розмежовує етапність роботи персоналу та описує процес узгодження документально оформленого САРА-плану щодо управління виявленими невідповідностями (рис. 4.11) на всіх етапах управління невідповідностями.

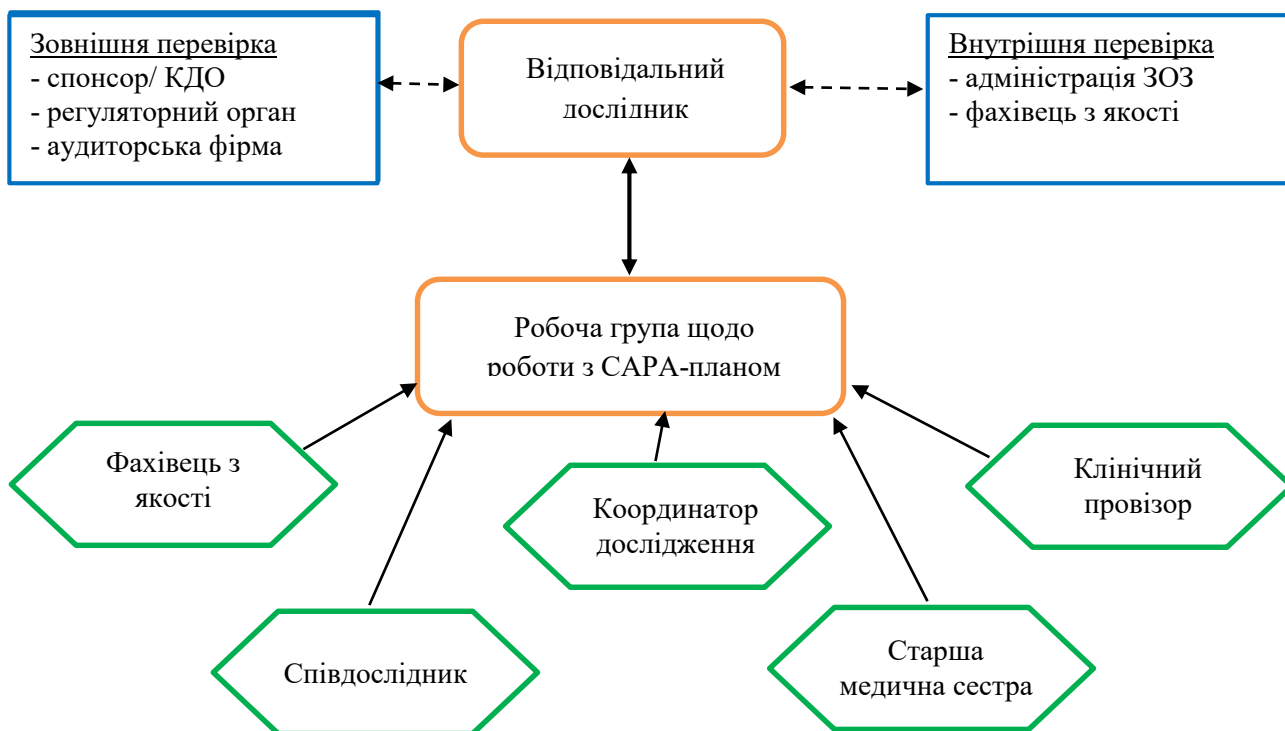


Рис. 4.11 Процес узгодження САРА-плану під час проведення усунення та попередження невідповідностей на МПВ

Створений та впроваджений у практичну діяльність КДЦ НФаУ СОП щодо робіт з використанням інструменту «САРА-планування» було апробовано на дослідженні I фази ЛЗ вітчизняного виробника (ПАТ «Фармак») за протоколом «Одноцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження з ескалацією дози по вивченню переносимості лікарського препарату «Енісаміум йодид, спрей назальний 10 мг / мл по 10 мл у флаконі» виробництва ПАТ «Фармак», Україна за участю здорових добровольців (I фаза)»,

за результатами якого було розроблено інформаційний лист [188]. На прикладі цього випробування нами було оцінено ефективність впровадження розробленої СОП за зміною фактичних витрат часу на складання та документування САРА-плану, виконання необхідних змін у роботі МПВ або навчання персоналу, що передбачено САРА-планом, а також кількістю проведених узгоджень між сторонами-учасниками (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Оцінка ефективності впровадження СОП щодо роботи з усунення та попередження виникнення невідповідностей

<i>Фактор порівняння</i>	<i>До впровадження СОП</i>	<i>Після впровадження СОП</i>
Витрати часу на складання САРА-плану	7 – 10 днів	4 – 5 днів
Витрати часу на проведення заходів, передбачених САРА-планом	4 тижні	3 тижні
Кількість проведених узгоджень	6	3

За результатами оцінювання ефективності впровадження в практичну роботу СОП з усунення та попередження невідповідностей з використанням методу САРА-планування було визначено економію витрат часу на проведення процесів роботи з управління ризиками за допомогою методу САРА-планування, що опосередковано також підтверджує й економічну ефективність впровадження.

4.3 Розробка моделі комунікативних процесів, що супроводжують усунення та попередження виникнення невідповідностей з використанням методу САРА-планування

Робота з усунення та попередження майбутнього виникнення невідповідностей у процесах організації та проведення КВ ЛЗ є завершальним результатом проведення перевірки будь-якої зі сторін-учасників клінічного вивчення ЛЗ. Кожен етап цього комплексного процесу передбачає комунікації між сторонами, залученими до цього процесу.

Процеси комунікації в рамках виконання усунення та попередження невідповідностей є двобічними, тобто взаємодія відбувається між двома сторонами. Перша – сторона, що проводить перевірку, а друга – яку перевіряють. До сторін, що проводять перевірку, можуть належати регуляторний орган (національний або закордонний), спонсор або КДО, незалежна аудиторська фірма, керівництво ЗОЗ, де розташоване МПВ. До сторін, які перевіряють, належать МПВ, спонсор, КДО, аутсорсингова компанія, що виконує будь-який процес КВ.

У ході проведеного аналізу етапів роботи персоналу з процесом щодо усунення та попередження невідповідностей з використанням методу САРА-планування нами було виокремлено ключові етапи (1 - 10), на яких можливе виникнення порушення комунікацій між сторонами-учасниками процесів КВ і які можуть призводити до втрати достовірності отриманих результатів дослідження (рис. 4.12). Визначення ключових етапів здійснювали шляхом спостереження та узагальнення інформації в процесі роботи щодо усунення та попередження невідповідностей після проведення моніторингів та аудитів на базі КДЦ НФаУ. Також для подальшого створення моделі комунікацій під час усунення та попередження невідповідностей з використання інструменту «САРА-планування» необхідно було враховувати напрям проведення комунікацій та їх можливий зміст.

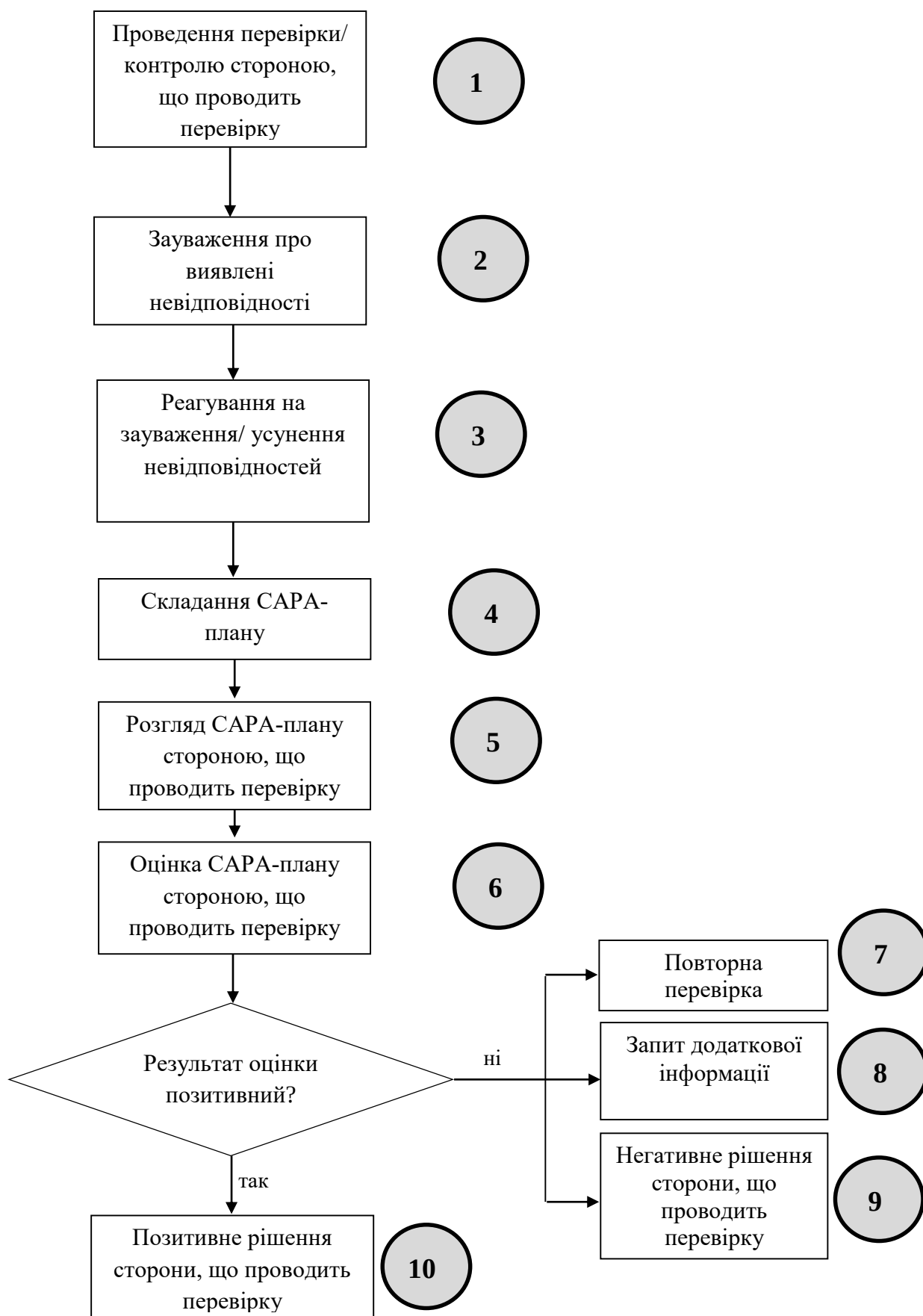


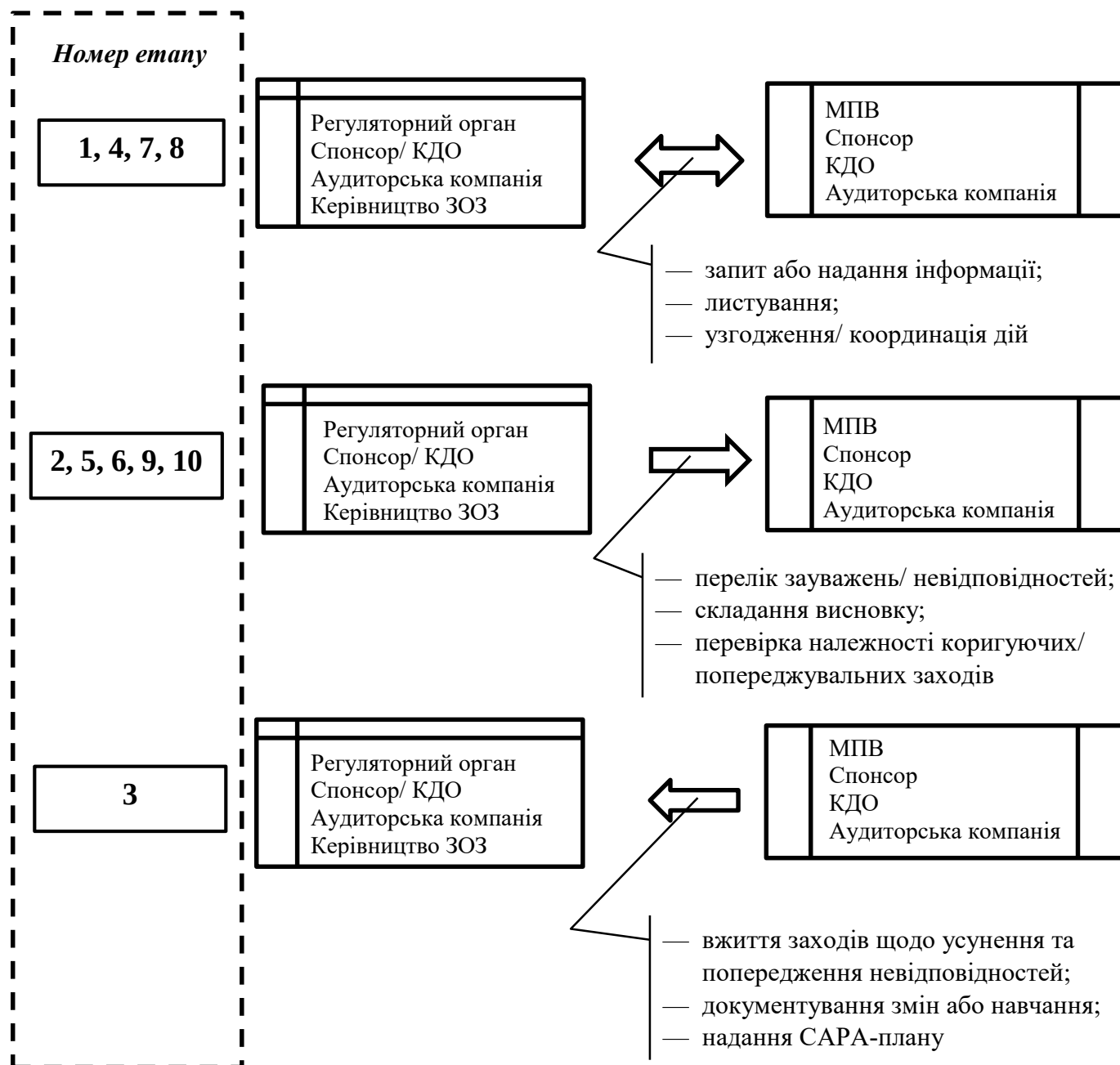
Рис. 4.12 Аналіз ключових етапів процесу усунення та попередження невідповідностей, на яких можливі перешкоди в комунікаціях

Кожен з ключових етапів процесу з усунення та попередження невідповідностей було розглянуто за сторонами-учасниками, що беруть участь у комунікаціях, напрямом та можливим змістом комунікації. Далі етапи було згруповано за напрямком комунікативної взаємодії між сторонами-учасниками: двобічна комунікація, комунікація в напрямку «сторона, що проводила перевірку – сторона, яку перевіряли», а також «сторона, яку перевіряли – сторона, що проводила перевірку» (рис. 4.13).

Для визначення можливого змісту комунікації між сторонами було проаналізовано зміст та порядок роботи персоналу МПВ під час складання САРА-планів у відповідь на зауваження, надані аудитором після перевірки. На підставі проведеного аналізу було побудовано модель здійснення комунікацій у процесі усунення та попередження невідповідностей за допомогою методу САРА-планування (рис. 4.13), що дозволило провести аналіз можливих перешкод для комунікативних процесів під час управління невідповідностями з використанням інструменту «САРА-планування».

На першому етапі причинами появи перешкод можуть стати неправильне трактування наявних вимог або недостатня кваліфікація особи, що проводить перевірку. На другому етапі – неправильна градація виявлених невідповідностей, втрата робочих записів щодо спостережень під час перевірки, втрата звіту/ листа з результатами під час транспортування. Аспектами, що можуть вплинути на третій етап, є недостатній рівень реагування на зауваження або взагалі відсутність реагування, фальсифікація заходів з усунення та попередження виникнення невідповідностей, а також неможливість проведення заходів для усунення впливу виявленої невідповідності на КВ. Складністю четвертого етапу може стати наявність різних форм САРА-плану в сторін, що взаємодіють, – у цьому разі необхідне узгодження форми оформлення кінцевої версії документу.

Оскільки п'ятий та шостий етапи процесу усунення та попередження невідповідностей з використанням методу САРА-планування виконує сторона, що проводила перевірку, то фактично вони постають перевіркою наданих відповідей на зауваження і на цих етапах взаємодія між сторонами не відбувається.



Умовні позначення:



- напрямок комунікації

- сторона, що проводить перевірку

- сторона, яку перевіряють

- можливий зміст комунікації

Рис. 4.13 Модель здійснення комунікацій у процесі усунення та попередження невідповідностей за допомогою методу САРА-планування

Проведення сьомого етапу може виявити нові невідповідності, яких не було виявлено під час першого етапу. У цьому випадку може бути два шляхи: почати весь процес повторно з урахуванням нових невідповідностей або винести негативне рішення щодо підсумків перевірки. На восьмому етапі процесу причинами виникнення перешкод можуть стати неможливість надати задовільну відповідь на зауваження сторони, що проводила перевірку, а також втрата документів під час транспортування.

Частину перешкод, що можуть виникати на різних етапах комунікацій, можна усунути за допомогою стандартизації виконання всього процесу, а також за рахунок додаткового навчання персоналу організацій щодо аспектів комунікативних процесів. Тому актуальною та важливою є постійна робота з використання інструменту «САРА-планування» під час управління невідповідностями в процесах організації та проведення КВ ЛЗ.

Висновки до розділу 4

1. Обґрунтовано вибір методу менеджменту ризиків шляхом усунення та попередження виникнення невідповідностей під час організації та проведення КВ.

2. Розроблено методику складання САРА-плану й алгоритм міжфункціонального процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей, а також процесу узгодження САРА-плану під час усунення та попередження невідповідностей на МПВ.

3. На підставі проведених теоретичних досліджень створено та впроваджено СОП для роботи персоналу КДЦ НФаУ щодо менеджменту ризиків шляхом застосування методу САРА-планування. Визначено ефективність провадження СОП.

4. Проведено аналіз взаємодії сторін, залучених до роботи з процесом САРА-планування в ході усунення та запобігання виникненню невідповідностей у КВ, визначено можливі перешкоди для належного проведення всього циклу

етапів роботи з методом САРА-планування і запропоновано здійснення комунікацій у процесі усунення та попередження невідповідностей за допомогою методу САРА-планування.

5. Розроблено модель здійснення комунікацій у процесі усунення та попередження невідповідностей за допомогою методу САРА-планування.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018). Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 10-16. (Особистий внесок – брала участь в аналізі практичних підходів до роботи щодо усунення та попередження невідповідностей, міжнародних та вітчизняних регуляторних документів, настанов та керівництв, написанні статті)
2. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye., Zupanets K.O., Liapunova O.O. (2018). Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials. *Клінічна фармація*, 22 (4), 4-11. (Особистий внесок – брала участь в розробці алгоритму роботи з процесом щодо усунення та попередження невідповідностей, написанні статті)
3. Колодєзна Т.Ю., Попов О.С., Доброва В.Є. (2020). Аналіз сучасного стану впровадження інструментів управління якістю в клінічні випробування лікарських засобів в Україні. *Клінічна фармація*, 24(1), 46-55. (Особистий внесок – брала участь в розробці опитувальників, анкетуванні спеціалістів, обробці та узагальненні результатів, написанні статті)
4. Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового назального спрею на основі енісаміуму йодиду: інформ. лист № 333-2018 / Т.С. Жулай, І.А. Зупанець, С.К. Шебеко, Т.Ю. Колодєзна. — К.: Укрмедпатентінформ., 2018. — 4 с.
5. Колодєзна Т.Ю. Раціональність вибору методів для попередження та усунення ризиків у клінічних випробуваннях лікарських засобів / Т.Ю. Колодєзна, К.О. Зупанець, В.Є. Доброва // Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. ІХ науково-практичної конф., м.Харків, 23 березня 2017 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 223.
6. Застосування методу САРА-планування для підвищення якості клінічних випробувань лікарських засобів / В.Є. Доброва, К.О. Зупанець, Т.Ю.

Колодєзна, К.Л. Ратушна // Управління якістю в фармації: мат XI наук.-практ. конф. (19 травня 2017 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 54.

7. Kolodyezna T.Yu. Analysis of approaches to preventive and corrective action plan design in clinical trials of drugs quality management / T.Yu. Kolodyezna, K.O. Zupanets, K.L. Ratushna // Topical issues of new drugs development: abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 18-20, 2018) in 2 vol., Vol. 2. – Kh.: Publishing office NUPh, 2018. – P. 313-314.

8. Колодєзна Т.Ю. Аналіз регуляторних документів щодо використання методу САРА-планування при організації та проведенні клінічних випробувань лікарських засобів // Т.Ю. Колодєзна, В.Є. Доброва, К.О. Зупанець // Управління якістю в фармації: мат. XII наук.-практ. конф., м. Харків, 18 травня 2018 р. — Х.: НФаУ, 2018. – С. 95.

9. Доброва В.Є. Аналіз регуляторних вимог щодо проведення процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей при організації та проведенні клінічних випробувань / В.Є. Доброва, К.О. Зупанець, Т.Ю. Колодєзна // Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики: мат. VI міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., 25-26 жовтня 2018 р. — Х.: Вид-во НФаУ, 2018. – С. 125-126.

10. Kolodyezna T.Yu. Evaluation of the state of risk-based quality management tools Implementation in clinical trials of drugs in Ukraine / T.Yu. Kolodyezna // Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVII International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 8-10, 2020). – Kh.: Publishing office NUPh, 2020. – P. 275-277.

РОЗДІЛ 5

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ ЯКОСТІ ЕЛЕКТРОННОГО ДОКУМЕНТООБІГУ В КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У сучасному суспільстві набуває популярності концепція «Bring Your Own Devices (BYOD)», що має знаходити відображення і в розробці нових інструментів для застосування, зокрема і у сфері КВ. Водночас спонсори та дослідники мають приділяти пильну увагу забезпеченню належного захисту персональних даних про участь у дослідженні, підтвердженню особистості під час оформлення ІЗ, розподілу ролей у процесах роботи з системою та комунікаціях, збереження простоти розуміння та ефективності моніторингу, а також захисту даних за подальшого зберігання форм.

Електронні рішення набувають все більшого розповсюдження та застосування у всіх сферах нашого життя. У всьому світі кількість користувачів мобільних пристроїв майже відповідає світовій популяції, а кількість користувачів смартфонів у 2015 році наблизилась до 3 мільярдів.

Кожне КВ має на меті отримати дані високої якості, які можуть бути проаналізовані та використані для швидшого виходу нового ЛЗ на ринок. На сьогодні підтримка точності та відповідності документації КВ є важливим компонентом Належної клінічної практики, аспектом управління якістю дослідження та складним завданням сфери КВ, що швидко змінюється. Багато фармацевтичних компаній мають схильність до «безпаперових» клінічних випробувань, використовуючи продукти та програмне забезпечення для посилення цієї концепції. Європейські, американські та японські регуляторні органи з метою стандартизації та регулювання роботи з подібними програмними рішеннями створили та оприлюднили керівні принципи, настанови й рекомендації, що мають бути враховані під час роботи з електронним документообігом під час організації та проведення КВ нових ЛЗ.

5.1 Аналіз особливостей управління документами в клінічних випробуваннях лікарських засобів

Документообіг кожного окремого КВ ЛЗ становить собою складний комплекс документації, перелік якої в Україні регламентовано Наказом МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» із змінами [178]. Варто зазначити, що наповнення файлу різних сторін-учасників відрізняється не тільки в процесі проведення КВ, й після його завершення. На рис. 5.1 документацію КВ розподілено на групи відповідно до моментів їх створення та подальшого використання. Загальний документообіг КВ не обмежується лише регламентованими в нормативній документації формами та записами. На розсуд спонсора або залученої КДО перелік документів дослідження може бути розширено, якщо використання додаткових форм документування процесів організації та проведення КВ є обґрунтованим та має на меті підвищення якості й ефективності проведення процесів КВ, підвищення рівня захищеності прав, здоров'я та благополуччя досліджуваних, а також зниження загальних витрат на виконання дослідження. З іншого боку, додаткове «паперове» навантаження на працівників будь-якої зі сторін-учасників процесів організації та проведення КВ ЛЗ може мати й негативний вплив на якість, швидкість та ефективність проведення КВ. Тому під час планування та підготовки КВ важливо оцінювати необхідність додаткових форм/ документів для загального результату КВ нового ЛЗ.

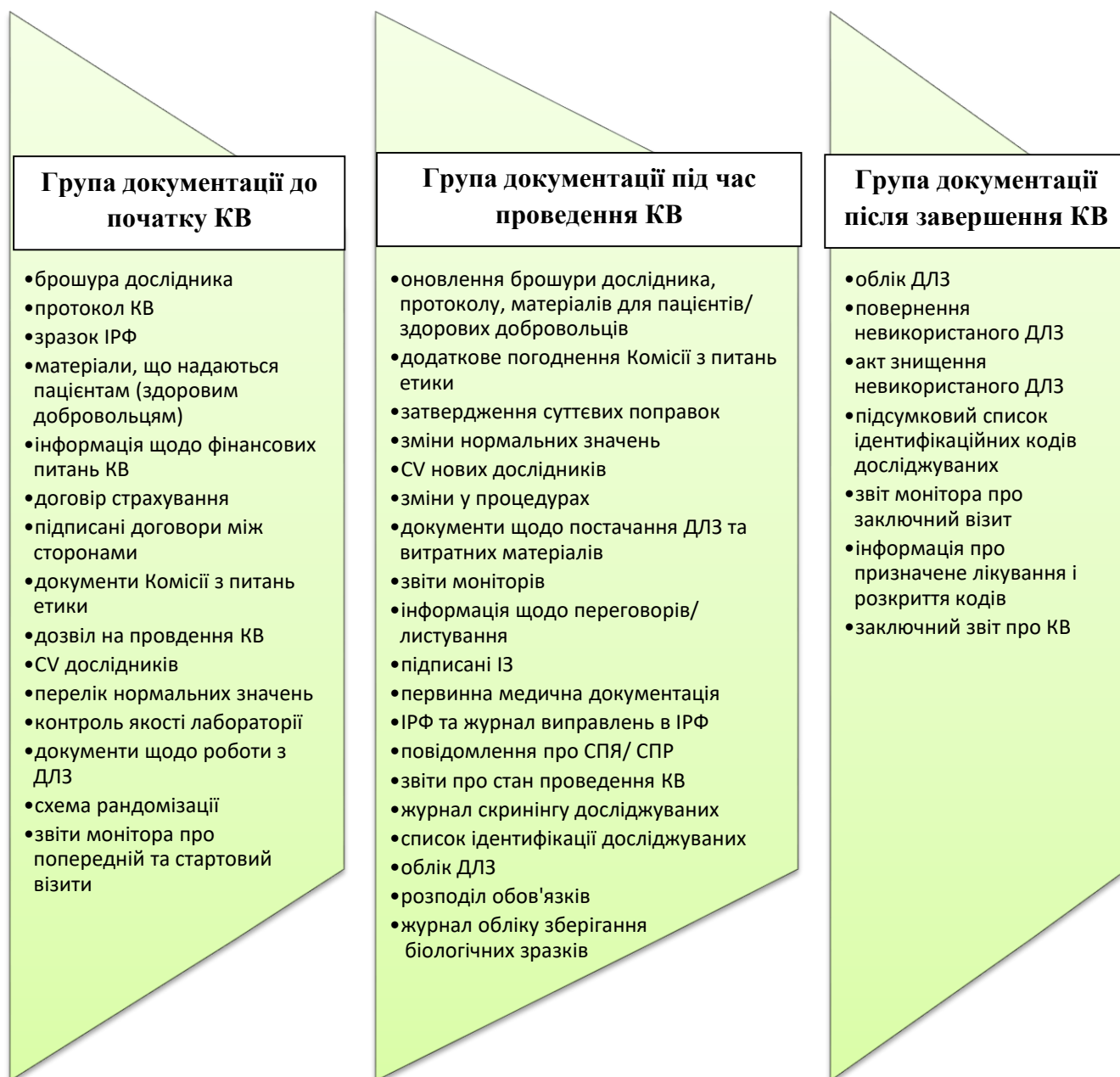


Рис. 5.1 Групи документації відповідно до її створення та використання під час планування, організації та проведення КВ ЛЗ

Крім того, документообіг КВ ЛЗ можна розглядати як комплексний процес взаємодії різних сторін (рис. 5.2): спонсора/ КДО, МПВ, регуляторного органу, аутсорсингових виконавців, комісії з питань етики. Кожна перелічена сторона під час взаємодії має за мету нагляд за цілісністю та достовірністю даних, забезпеченням належного рівня захищеності пацієнтів / здорових добровольців тощо.

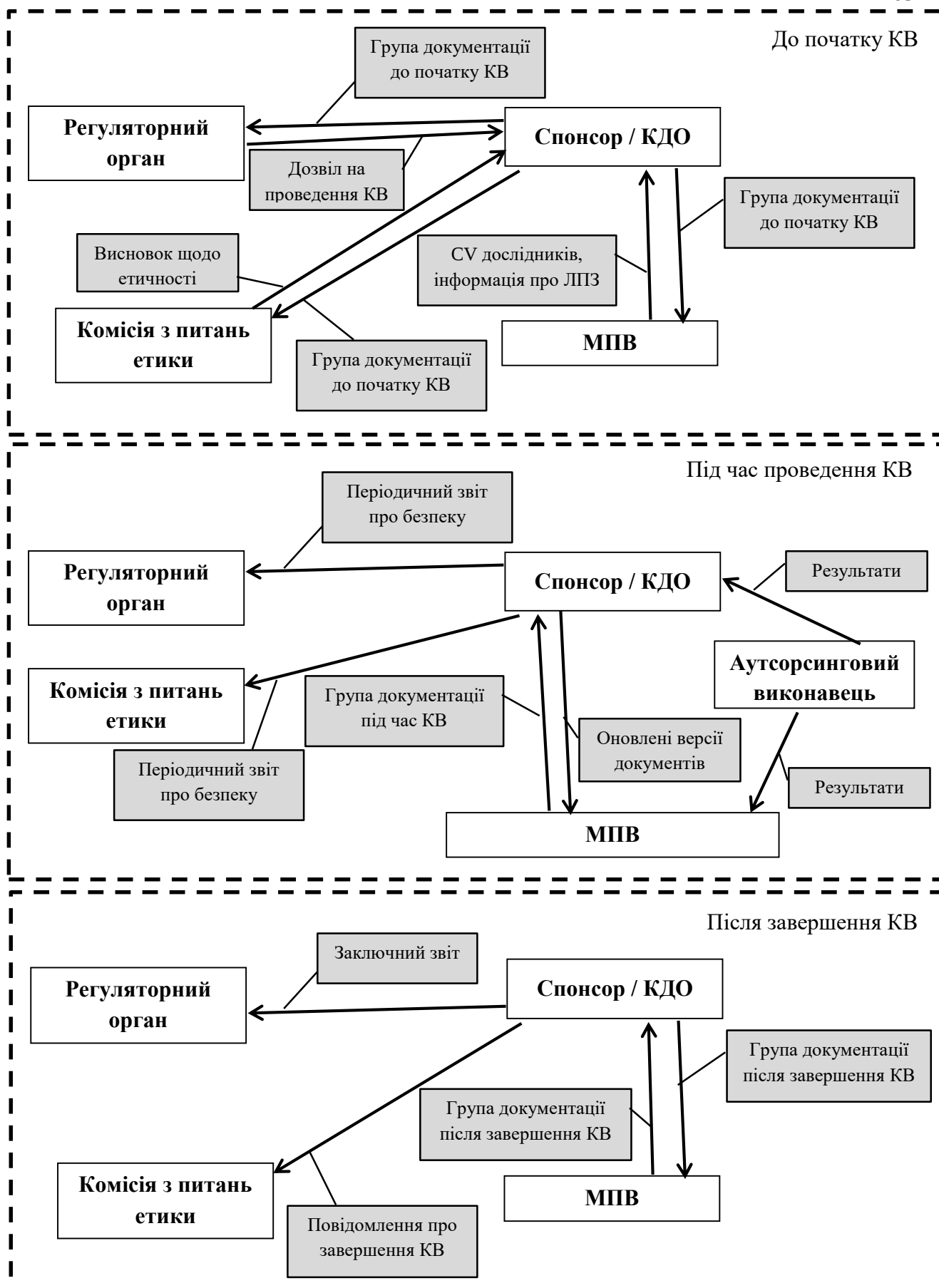


Рис. 5.2 Модель взаємодії зацікавлених сторін на різних етапах KV під час менеджменту документообігу дослідження

Оскільки документообіг є складною та комплексною системою, то дуже важливим є управління документообігом на кожному етапі організації та проведення КВ, бо помилки в документах, втрата примірників документів, використання в роботі різних версій одного документу та інші невідповідності можуть мати негативний вплив на кінцеву оцінку безпеки та ефективності нового ЛЗ, що досліджується. Для зменшення впливу цих факторів на результати вивчення досліджуваного продукту необхідно постійно проводити заходи щодо управління документообігом КВ кожної зі сторін, залучених до процесів організації та проведення КВ.

Процеси роботи з менеджменту документообігу нами було розділено на чотири великі етапи (рис. 5.3).



Рис. 5.3 Етапи життєвого циклу документації, до яких застосовуються заходи з менеджменту документообігу

Кожен з етапів менеджменту документообігу містить велику кількість процесів роботи з документацією. Наприклад, створення первинної медичної документації пов'язане з реєстрацією даних щодо стану здоров'я добровольця або пацієнта, що бере участь у КВ. Заповнені бланки з результатами

лабораторних та інструментальних досліджень надалі використовують дослідники на МПВ для оцінки критеріїв включення/ невключення у дослідження, можливості продовжувати участь у дослідженні, заповнення картки добровольця/ пацієнта. Первинну медичну документацію КВ також використовують монітори для перевірки правильності заповнення ІРФ на кожного суб'єкта дослідження. Після завершення клінічної частини випробування відповідно до нормативно-регуляторних вимог [178] вся документація КВ підлягає архівуванню та зберіганню впродовж 15 років, якщо інше не зазначено спонсором дослідження. Останній етап життєвого циклу документів КВ – знищення, проводять після закінчення терміну зберігання документів та за погодженням зі спонсором.

Оскільки будь-який документообіг є комплексом процесів роботи з формами різних документів, то нами було виокремлено деякі загальні аспекти менеджменту документообігу на кожному з етапів життєвого циклу документації (рис. 5.4). Важливо розуміти, що залежно від сфери застосування кожної окремої форми документації можливе виникнення додаткових процесів на різних стадіях життєвого циклу. Нами наведено найбільш загальні процеси, характерні для більшості документів.



Рис. 5.4 Загальний розподіл виконання процесів життєвого циклу документації за етапами менеджменту документообігу

Особливості роботи з документацією, що використовують у сфері організації та управління КВ ЛЗ, також зумовлені й самою специфікою галузі. У разі інтеграції загальної системи менеджменту документообігу дослідження потрібно враховувати такі особливості сфери:

- особливі вимоги до використання та зберігання медичних даних;
- необхідність збереження конфіденційної інформації;
- забезпечення належного рівня захищеності досліджуваних;
- можливість використання лише затверджених форм документів дослідження;
- створення можливості контролю повноти доступу осіб відповідності до їх функцій у КВ;
- характер даних, що збираються під час дослідження (результати лабораторних та інструментальних обстежень, ІЗ, заповнення опитувальників тощо);
- комплексність взаємозв'язків між різними документами.

Під час управління документообігом певного КВ ЛЗ додатково необхідно враховувати загальний дизайн дослідження, оскільки проведення багатоцентрих випробувань вимагає від усіх сторін-учасників одночасної взаємодії з більшою кількістю сторін одночасно. Це може призводити до збільшення загальних витрат часу та грошей на проведення КВ через появу необхідності створення додаткових форм документації, пересилання документації, а також додаткової організаційної роботи з узагальнення та зберігання документації. Розв'язанням цього питання може стати впровадження електронного документообігу КВ, що дозволить мінімізувати або повністю усунути вплив деяких факторів на процес менеджменту загального документообігу дослідження.

Підсумовуючи вищевикладене, можемо констатувати, що документування КВ ЛЗ є дуже складним і критично важливим процесом. Велика кількість форм документації та комплексність процесів взаємодії сторін-учасників організації та проведення КВ є факторами, що обов'язково мають бути враховані кожною зі сторін під час проведення менеджменту цього процесу. Залучення систем електронного документообігу має спростити виконання процесів документування інформації щодо КВ, а також полегшити процеси обміну інформацією між сторонами-учасниками.

5.2 Обґрунтування необхідності розробки електронного інструменту для підвищення якості проведення процесу отримання інформованої згоди

За використання електронних систем документообігу користувачі зазначають зниження загальних витрат на функціонування системи документообігу (68 %), зменшення кількості витрат документів (28 %), пришвидшення затвердження остаточних версій документів (46 %), покращення видимості витрат (24 %), зменшення обсягів простору для зберігання паперів (52 %) тощо [91, 102].

Ключовим у розрахунку ефективності використання системи електронного документообігу є питання про те, як визначити вигоди від впровадження системи. До найпростіше розраховуваних аспектів належать такі чинники, як:

- економія витрат праці на пошук і обробку інформації, підготовку документів;
- економія витратних матеріалів та інших ресурсів на друк документів;
- економія витрат на зберігання та утилізацію документів.

На сьогодні провідні компанії в США та ЄС активно ведуть роботи зі створення та більш широкого практичного використання електронних продуктів для документування окремих процесів на різних етапах організації та проведення КВ. До цих програмних продуктів належать: електронна первинна документація,

системи захоплення даних, електронні ІРФ, мастер-файл, загальний технічний документ (для подання матеріалів вивчення до регуляторних органів), опитувальники, реєстрація кінцевих точок (результатів) тощо. Об'єднання всіх продуктів в одну систему дозволить зменшити трудовитрати щодо заповнення частини документації, оскільки перенесення інформації між формами буде відбуватися автоматично, а встановлення контролю значень лабораторних показників, наприклад, знижує ризик неправильного введення даних дослідником, що було доведено в наукових роботах.

На рис. 5.5 наведено основні можливі компоненти систем електронного документообігу різних сторін-учасників процесів організації та проведення КВ. Побудована модель є загальною, бо залежно від дизайну кожного окремого дослідження та кількості залучених МПВ перелік програмних продуктів може бути змінений.

За даними реєстру сайту clinicaltrial.gov на сьогодні у світі проводять понад 12 тис. багатоцентрових КВ ЛЗ, виконання яких у сучасних умовах неможливе без ведення електронного менеджменту документообігу. Здебільшого в таких дослідженнях (79 %) для оперативного централізованого отримання даних щодо ефективності та безпеки досліджуваного ЛЗ використовують такий інструмент електронного документообігу, як електронна ІРФ. Таке широке використання цього інструменту може бути пов'язане також і з можливістю віддаленої роботи або контролю з боку представників різних сторін-учасників КВ, які мають доступ до системи. На жаль, інший інструмент – електронна ІЗ – ще не знайшов такого широкого впровадження в практичну діяльність і його використовують менше ніж у 20 % досліджень. Низький рівень практичного використання систем електронної ІЗ може бути пов'язаний із відсутністю достатньої кількості програмних рішень, а отже, виникає необхідність створення та валідації таких систем.

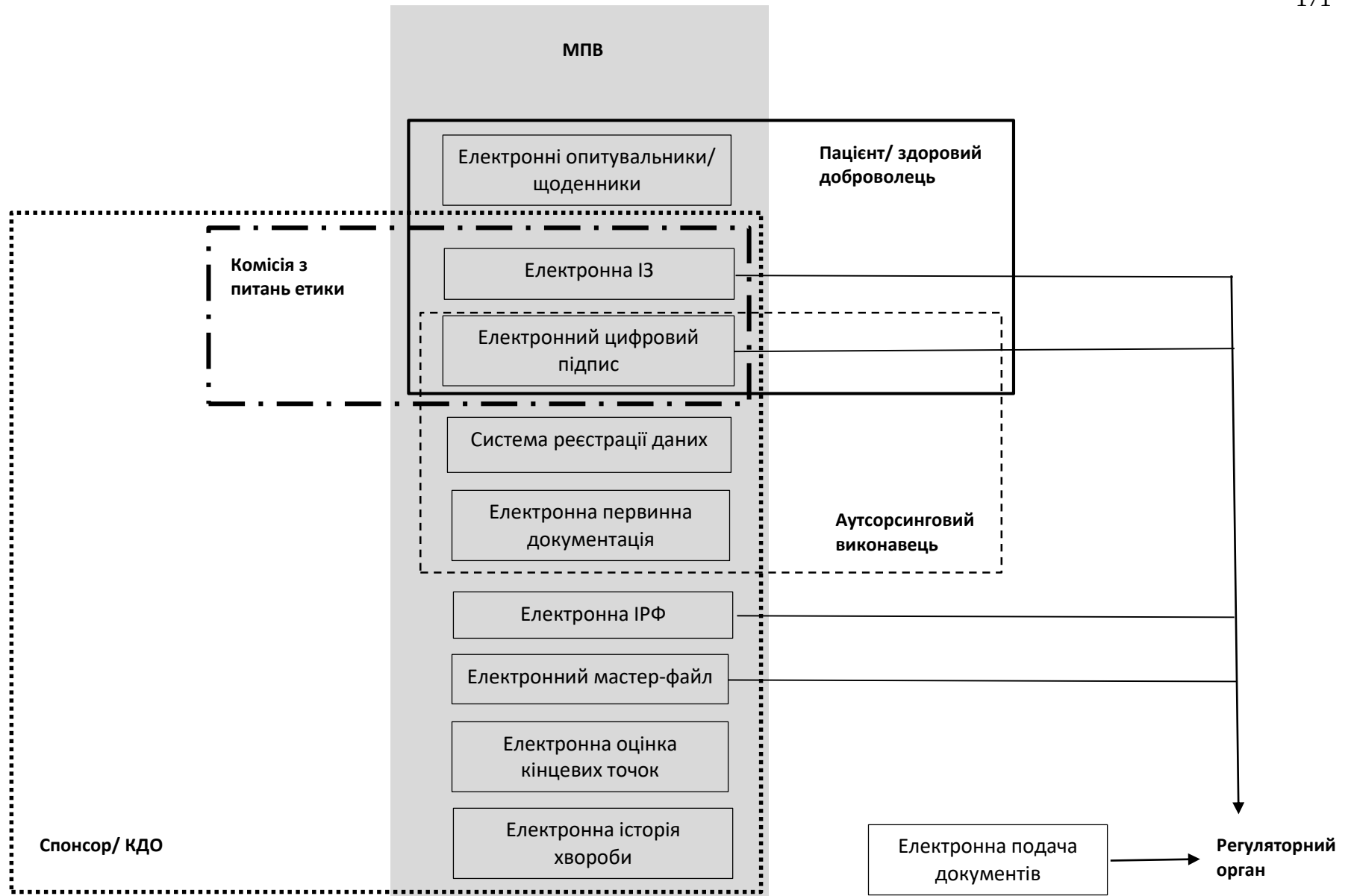


Рис. 5.5 Модель складу програмних компонентів систем менеджменту електронного документообігу КВ ЛЗ різних сторін-учасників

Створена в ході виконання дисертаційної роботи модель складу програмних компонентів систем менеджменту електронного документообігу КВ ЛЗ різних сторін-учасників відображає не тільки склад програмних продуктів, що входять до системи кожної окремої сторони, яка бере участь у процесах організації та проведення КВ ЛЗ, а і дозволяє визначити точки взаємодії між організаціями.

Поряд з великою кількістю переваг використання систем електронного менеджменту документообігу КВ ЛЗ існує необхідність постійного контролю можливих ризиків. Проведений нами аналіз дозволив виокремити такі основні ризики:

- ризик розкриття персональних даних;
- ризик втрати даних;
- ризик компрометації даних для входу в систему.

Регулювання роботи з електронним документообігом в сфері організації та проведення КВ ЛЗ в Україні визначено такими документами:

- Основи законодавства України про охорону здоров'я,
- Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення»,
- Закон України «Про інформацію»,
- Закон України «Про захист персональних даних»,
- Закон України «Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах»,
- Закон України «Про електронні документи та електронний документообіг»,
- Закон України «Про електронні довірчі послуги»,
- Настанова «Належна клінічна практика»,
- Настанова «Належна виробнича практика»,
- Настанова «Належна практика автоматизованого виробництва» тощо.

Нормативними документами визначено необхідність проведення верифікації та валідації усіх електронних систем, використовуваних у КВ ЛЗ, для

підтвердження належного функціонування програмного продукту. Виконання цієї вимоги, зокрема й для системи електронної ІЗ, дозволяє користувачам отримати якісний програмний продукт та використовувати всі його переваги перед паперовими версіями.

Викладений у попередніх розділах аналіз необхідності більш широкого впровадження електронного документообігу в практичну діяльність під час організації та проведення КВ ЛЗ в Україні доводить доцільність всебічного застосування електронних рішень, зокрема й для використання з метою підвищення рівня захисту прав, здоров'я та благополуччя досліджуваних.

5.3 Розробка методики впровадження системи електронної інформованої згоди

Сьогодні в практичній роботі фахівців галузі організації та проведення КВ ЛЗ, а також пратичної охорони здоров'я, спостерігається активізація переходу до використання електронних рішень щодо ведення документообігу замість паперової документації.

Проведений нами аналіз досвіду застосування наявних зарубіжних електронних систем для використання в процесі підписання ІЗ засвідчив, що впровадження системи електронної ІЗ має певні переваги для різних сторін, залучених до процесів організації та проведення КВ ЛЗ, зокрема дослідників, спонсорів досліджень/ КДО, досліджуваних (добровольців/ пацієнтів), комісій з питань етики та регуляторних органів. (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Переваги системи електронної ІЗ для різних сторін, залучених до організації та проведення КВ ЛЗ

<i>№</i>	<i>Переваги системи електронної ІЗ</i>	<i>Зацікавлена сторона КВ ЛЗ</i>
1.	Зменшення витрат на моніторинг/ аудит	Спонсор/ КДО, аудитори
2.	Зменшення часу на узгодження форми та інформації для пацієнта	Спонсор/ КДО, дослідники
3.	Зменшення кількості відмов від участі через нерозуміння умов КВ	Спонсор/ КДО, дослідники
4.	Пришвидшення набору добровольців у КВ	Спонсор/ КДО, дослідники
5.	Чіткий контроль поточної версії документа	Спонсор/ КДО, дослідники, регуляторні органи, комісія з питань етики
6.	Зменшення кількості помилок (невідповідна дата підписання, відсутність підпису дослідника, неправильна версія документу, тощо)	Спонсор/ КДО, дослідники, аудитори
7.	Зменшення кількості виключень добровольців під час КВ через нерозуміння умов дослідження	Спонсор/ КДО, дослідники, комісія з питань етики
8.	Можливість моніторингу часу, витраченого добровольцем на ознайомлення з інформацією	Дослідники, регуляторні органи, комісія з питань етики, аудитор
9.	Адаптивний дизайн до особливостей різних КВ ЛЗ	Спонсор/ КДО
10.	Допомагає сприймати ІЗ як процес, а не тільки документ	Дослідники, регуляторні органи, комісія з питань етики, спонсор/ КДО, суб'єкти дослідження
11.	Можливість зменшення кількості персональних зустрічей для обговорення інформації, що міститься в інформації для пацієнтів/ добровольців та формі ІЗ	Дослідники, регуляторні органи, комісія з питань етики, спонсор/ КДО, суб'єкти дослідження

На тлі пандемії респіраторної хвороби, викликаной коронавірусом SARS-CoV-2, особливо актуальною та важливою перевагою використання системи електронної ІЗ стає можливість віддаленого спілкування різних сторін, що взаємодіють упродовж життєвого циклу форми ІЗ. Наприклад, під час розробки і узгодження форми ІЗ та інформації для пацієнтів/ добровольців дослідники, спонсор/ КДО або комісія з питань етики мають змогу вносити правки, коментарі або зауваження навіть якщо перебувають на дистанційній/ віддаленій формі праці і це не буде потребувати додаткових витрат часу чи коштів для складання нового алгоритму роботи. Дистанційне виконання робіт з підготовки ІЗ, навіть під час пандемії, з дотриманням усіх рекомендацій ВООЗ та МОЗ України щодо запобігання розповсюдженню хвороби, дасть змогу спонсорам/ КДО бути готовими до початку дослідження одразу після послаблення/ закінчення карантинних заходів у регіоні проведення КВ, що значно знизить можливі затримки і допоможе мінімізувати витрати в умовах ускладнення економічної ситуації в країні та світі.

Проте не треба забувати, що відповідно до даних ВООЗ, Центру контролю та профілактики захворювань США та МОЗ України найбільш вразливими категоріями населення під час зазначеної пандемії є люди похилого віку, пацієнти з хронічними захворюваннями серцево-судинної системи, цукровим діабетом, зі зниженим імунітетом та ін. Тому для мінімізації ризику їх зараження необхідно з особливою увагою ставитись до організації та проведення їх залучення у КВ ЛЗ в період пандемії. Зменшення кількості візитів на МПВ є одним із найефективніших застережних заходів для цих груп пацієнтів, а отже, дистанційне отримання ІЗ з використанням електронної форми ІЗ значною мірою підвищуватиме загальний рівень захищеності досліджуваних.

З огляду на важливість забезпечення якості КВ ЛЗ на всіх етапах управління ним нами було визначено можливі ризики виникнення порушень у процесі підписання ІЗ. Аналіз виконано з урахуванням наявного досвіду застосування електронних програмних продуктів у сфері КВ ЛЗ шляхом

екстраполяції на структуру та склад системи електронної ІЗ, а також шляхом порівняння використання електронної та паперової форм під час проведення процедури отримання ІЗ. Так, під час процесу підписання паперової форми ІЗ можуть виникати такі ризики та помилки, як втрата примірників паперових документів, підписання добровольцем неправильної версії документа, обмежені можливості перевірки та аудиту, складний для розуміння суб'єктами дослідження зміст тощо.

Це може призводити до відмови добровольця від участі, втрати даних, збільшення часу, необхідного на підписання ІЗ та набір добровольців у дослідження, збільшення витрат, пов'язаних з посиленням контролю спонсора за виконанням процедури. Виявлення цих невідповідностей у ході клінічного аудиту може привести навіть до призупинення дослідження або скасування його результатів.

За допомогою впровадження в практичну роботу та широкого використання системи електронної форми ІЗ є можливість запобігти виникненню трьох категорій ризиків, що можуть виникнути в процесі підготовки та підписання ІЗ, а саме ризиків під час розробки, використання та моніторингу / аудиту форми ІЗ (рис. 5.6).

Ризики під час підготовки та підписання форми ІЗ

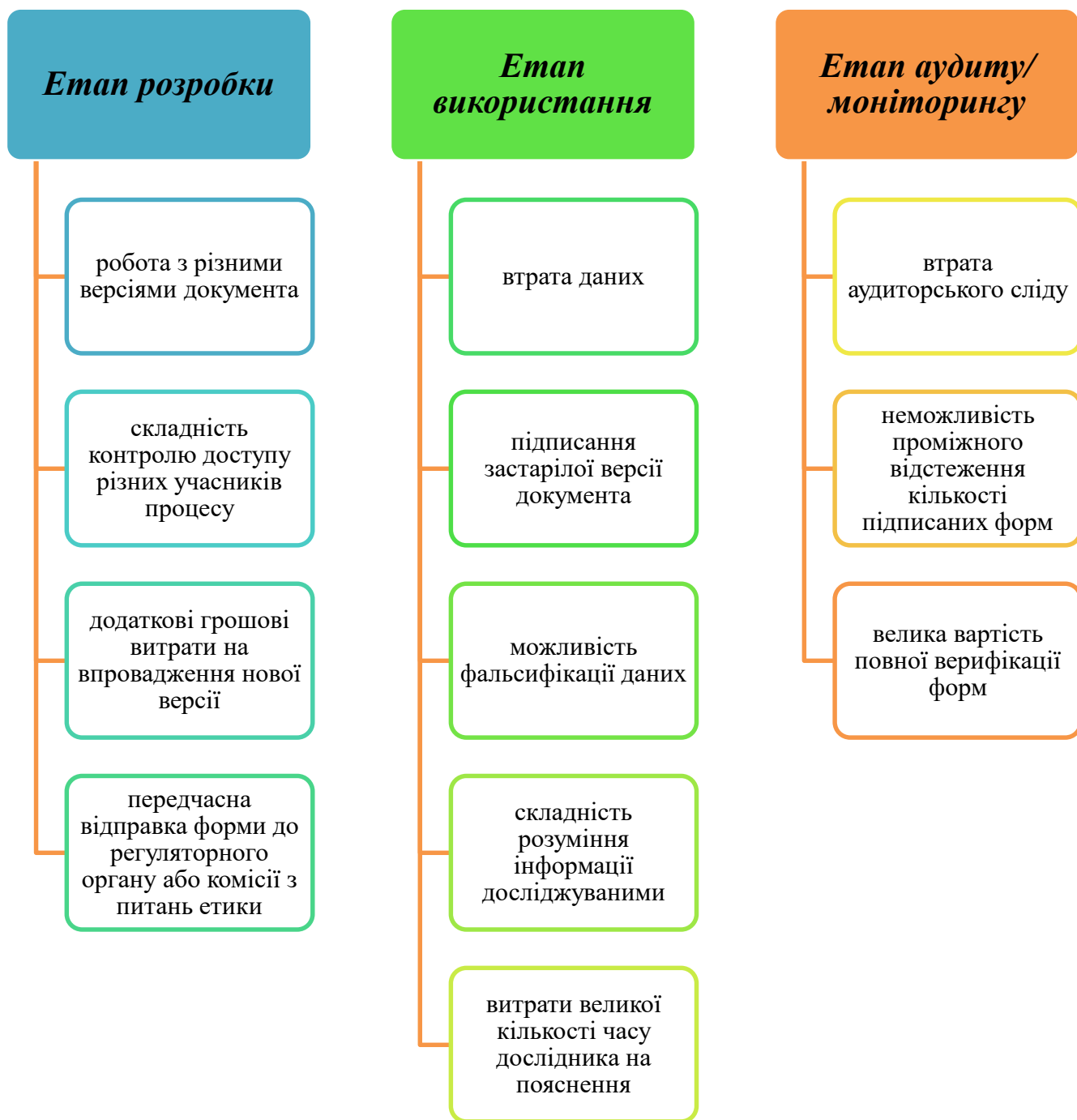


Рис. 5.6 Ризики, що можуть виникати під час життєвого циклу форми ІЗ

Ризики під час розробки форми можна знизити за рахунок контролю повноти доступу користувачів, закріплення послідовності внесених змін та ПІБ

особи, що їх зробила, можливості закріплення певного вмісту від змін або видалення, можливість встановлення спонсором обмеження на відправку форми ІЗ до комісії з питань етики або регуляторних органів для узгодження до її затвердження ним, налаштування сповіщень про очікування розгляду й затвердження форми ІЗ.

Під час моніторингу / аудиту процесу підписання ІЗ використання системи електронної ІЗ дозволить постійно, у будь-який час, віддалено переглядати дані про внесені зміни та необхідність повторного підписання ІЗ, мітки дати та часу підписання форми ІЗ добровольцями, стан перебігу процедури підписання, налаштування сповіщень про необхідність перегляду даних. Такий віддалений моніторинг/ аудит процедури підписання ІЗ дозволить спонсорам/ КДО та аудиторам зменшити витрати грошей та часу на перегляд усіх підписаних форм, також надасть можливість зробити це у будь-який необхідний момент, а за допомогою функцій відстеження внесених змін та електронних міток дати й часу підписання форми допоможе відстежити виявлені помилки та ефективно їх усунути у майбутньому.

Можливості віддаленого моніторингу, перегляду та узгодження форми ІЗ з комісією з питань етики, регуляторними органами, значно зменшить витрати грошей та часу, має запобігти виникненню ризиків та помилок, можливих у разі використання паперової форми ІЗ.

Для комісій з питань етики, регуляторних органів та добровольців/ пацієнтів, залучених до участі у КВ нових ЛЗ, найважливішими перевагами такої системи є її сприяння підвищенню розуміння добровольцями / пацієнтами спеціальних медичних термінів та умов майбутнього дослідження, що наведено у формі ІЗ та інформації для пацієнта. Для цього можуть бути використані такі інструменти, що міститимуться в системі електронної ІЗ: функція позначення незрозумілих розділів ІЗ, які потребуватимуть додаткової уваги з боку дослідників під час подальшого обговорення, блок запитань для визначення добровільності участі у майбутньому КВ ЛЗ, блок питань для перевірки ступеня розуміння добровольцями умов дослідження, у якому вони бажають взяти

участь, що дозволить знизити кількість відмов від участі через нерозуміння отриманої інформації, у наслідок чого можна прискорити процес набору добровольців до КВ нового ЛЗ. Це є фактором, що допоможе збільшити рівень захищеності прав, здоров'я та благополуччя суб'єктів досліджень.

Для ефективного функціонування системи електронної ІЗ нами було сформульовано такі основні вимоги:

- система повинна бути максимально простою у використанні для добровольців та дослідників,
- має бути гнучкою для швидкої її адаптації до особливостей різних досліджень та МПВ,
- має бути ефективною для кращого супроводження процесу підписання ІЗ та подальшого документообігу КВ.

Зміст такої системи може охоплювати відео з поясненнями основних питань КВ, глосарії специфічних медичних термінів, що міститимуть зрозуміле для добровольців роз'яснення медичних термінів, впливаючі підказки, сповіщення про будь-які зміни в тексті, посилання та інші інтерактивні елементи, що сприятимуть розумінню добровольцями спеціальної медичної термінології та умов дослідження. Електронна форма ІЗ може також містити інструмент, яким добровольці могли б зазначати незрозумілі пункти ІЗ для подальшого їх обговорення з дослідником, оскільки навіть після найдетальніших пояснень за допомогою інтерактивних засобів у суб'єктів досліджень можуть залишитись питання, а перевагою електронної системи може бути саме функція позначення незрозумілих розділів ІЗ, які потребуватимуть додаткової уваги з боку дослідників під час подальшого обговорення. У цьому разі дослідник буде отримувати сповіщення про таку позначку або запитання і знатиме, з чого розпочати наступну зустріч з добровольцем.

Також за бажанням дослідників можливе внесення як одного з блоків системи електронної ІЗ питань для перевірки усвідомлення добровольцями умов КВ ЛЗ, у якому вони бажають взяти участь. Це дозволить мати повну картину ступеня розуміння добровольцем майбутнього дослідження, а також знизити

кількість відмов від участі через нерозуміння отриманої інформації, у наслідок чого можна прискорити процес набору добровольців до КВ нового ЛЗ.

Отже, впровадження в практичну роботу з досліджуваними електронної форми ІЗ дозволить досягти підвищення ефективності перебігу процедури підписання ІЗ за рахунок індивідуального підходу до кожного добровольця з огляду на його позначки у електронній формі ІЗ: відмітки незрозумілих пунктів форми ІЗ, помилки у тестах щодо умов проведення КВ та запитань, залишених добровольцем для дослідника через спеціальну форму у системі.

Конфіденційність процесу підписання ІЗ з використанням такої системи забезпечується за допомогою наявності персональних паролів для доступу в неї суб'єктів дослідження та дослідників. Це дає можливість перегляду добровольцями інформації у формі в будь-який зручний для них час та з будь-якого місця. З іншого боку, дослідники також матимуть можливість спостерігати за перебігом процесу ознайомлення добровольців з формою ІЗ: скільки часу було витрачено на перегляд розділів, скільки разів доброволець повертався до деяких питань та на якому етапі ознайомлення він/ вона є наразі.

Час, що витрачено добровольцем на ознайомлення з формою, можна використати як непрямий показник розуміння ним форми ІЗ та її змісту.

Також важливою умовою є добровільність участі особи в КВ, тому доцільним видається внесення до структури системи електронної ІЗ блоку запитань для перевірки цього факту. Питання цього блоку мають бути адаптовані до умов кожного окремого КВ, бути простими для відповіді добровольцем і дозволяти за змістом відповідей визначити, чи справді участь певного суб'єкта є добровільною.

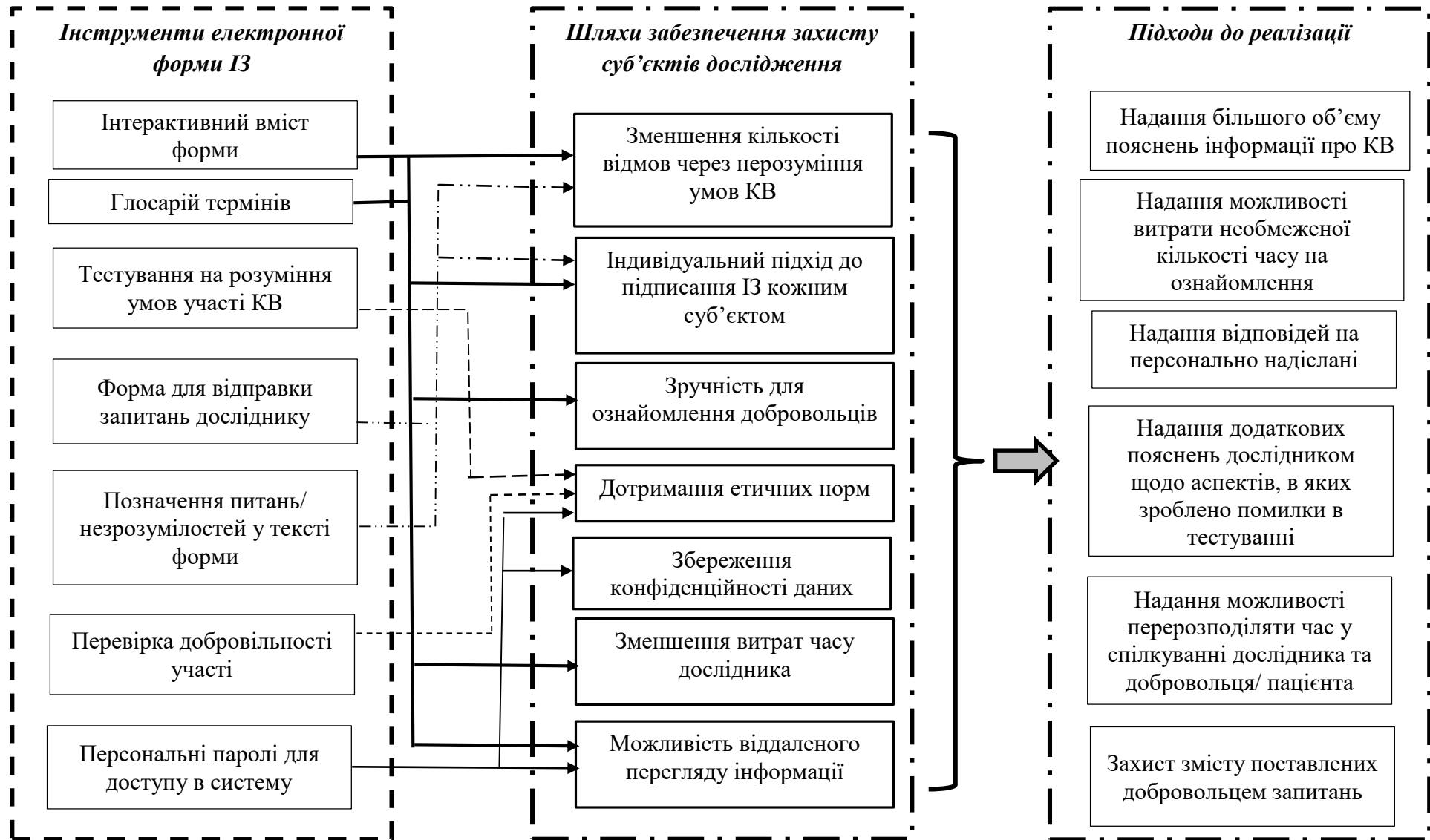


Рис. 5.7 Використання інструментів системи електронної ІЗ для забезпечення належного захисту суб'єктів дослідження

На рис. 5.7 наведено можливості системи електронної ІЗ щодо захисту суб'єктів дослідження в разі її використання під час проведення КВ ЛЗ. Кожна складова системи електронної форми ІЗ має виконувати такі ж функції, що й паперова форма, але додатково забезпечувати можливість більшого ступеня контролю з боку дослідника за проведенням процесу підписання ІЗ.

Ефективне використання дослідницькою командою на МПВ інструментів, що входять до складу системи електронної ІЗ, за виконання процедури отримання ІЗ у досліджуваних дозволить підвищити якість проведення процесу шляхом оптимізації витрат часу на пояснення чи уточнення спеціальної медичної інформації, що міститься у формі, можливості забезпечення індивідуального підходу до спілкування з кожним пацієнтом/ здоровим добровольцем, додаткового підтвердження розуміння досліджуваним отриманих інформації та пояснень, а також збереження конфіденційності даних.

Зважаючи на перелічені численні переваги використання в практичній діяльності таких систем, вважаємо за доцільне створення такого програмного продукту для сфери організації та проведення КВ ЛЗ в Україні та його впровадження в практичну роботу дослідників, зокрема під час отримання ІЗ.

Результати проведеного нами опитування (Додаток В.1) думки вітчизняних спеціалістів сфери організації та проведення КВ ЛЗ щодо впровадження системи електронної ІЗ в Україні дозволили з'ясувати, що більшість респондентів (43,8 %) бачать необхідність впровадження системи електронної ІЗ у КВ ЛЗ, 27,2 % сумніваються, 9 % вважають, що така система не потрібна, а 19,8 % обрали варіант «важко відповісти». Серед перешкод для впровадження в Україні системи електронної ІЗ респонденти зазначали брак персоналу з необхідними навичками (17,1 %), неналежний рівень комп'ютерного забезпечення організацій (25,3 %), необхідність додаткових витрат (36,9 %), незрозумілість процесів взаємодії з іншими сторонами-учасниками (23 %), складність практичного використання зазначила (13,4 %).

Оскільки в Україні немає жодної створеної системи електронної ІЗ, то в ході проведення дисертаційних досліджень нами було сформульовано основні етапи розробки та впровадження такої системи, а також визначено сторони-учасники, що наведено на рис. 5.8.

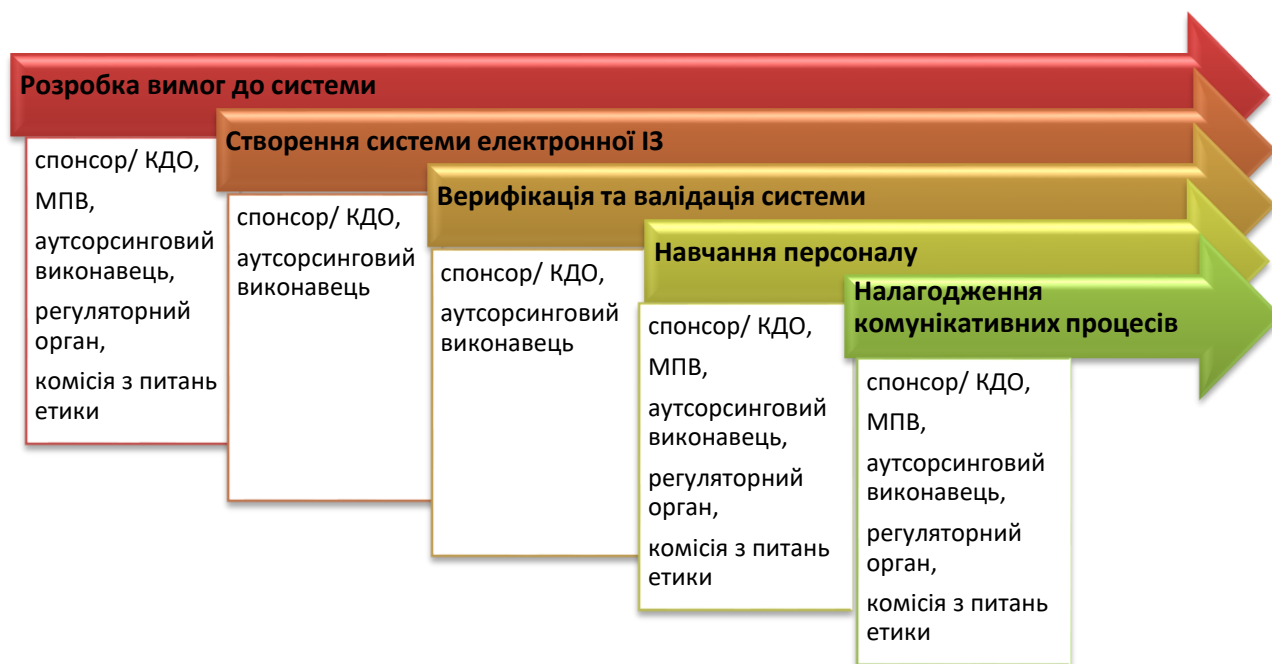


Рис. 5.8 Етапи розробки та впровадження системи електронної ІЗ в Україні із зазначенням сторін-учасників процесів

Виконання кожного з етапів пов'язане з великою кількістю комунікацій між сторонами-учасниками. Відсутність комунікативних перешкод між учасниками та ефективність кожної окремої комунікації зумовлюють загалом сукупну швидкість та якість процесу створення та впровадження системи електронної ІЗ у практичну діяльність організацій сфери КВ. Саме тому необхідним є створення моделі комунікативних процесів для впровадження систем електронної ІЗ у КВ ЛЗ в Україні.

5.4 Теоретичні аспекти вдосконалення процесів комунікації зацікавлених сторін, залучених до процесів життєвого циклу інформованої згоди

Процес ІЗ передбачає взаємодію багатьох сторін під час підготовки до проведення, інформування суб'єктів та підписання форми ІЗ. Серед таких сторін є дослідники, майбутні суб'єкти дослідження, регуляторні органи, спонсор/КДО, комісія з питань етики при ЛПЗ та аудитори. Діяльність кожної сторони в кінцевому результаті має забезпечувати належний рівень захисту прав, здоров'я та благополуччя добровольців/ пацієнтів, а також проведення КВ за затвердженим протоколом та у відповідні строки.

Зазвичай комунікації під час процесу отримання ІЗ від добровольця/ пацієнта розуміють лише як спілкування персоналу МПВ з майбутніми досліджуваними. Більш детальний алгоритм роботи з отримання ІЗ від майбутніх суб'єктів дослідження було розроблено в [220]. Але процес отримання ІЗ пов'язаний не лише з діяльністю персоналу МПВ. Бо не менш важливими є підготовка інформації, що її буде надано у формі ІЗ, письмовій інформації для добровольця / пацієнта, а також процеси захисту конфіденційності участі у КВ, що набувають чинності після підписання форми ІЗ. Тому дуже важливо підходити комплексно до сукупності комунікативних процесів між сторонами-учасниками, що працюють над усіма процесами впродовж життєвого циклу форми ІЗ.

Обов'язки з розробки вмісту письмової інформації покладено на спонсора/КДО. Як уже було зазначено раніше, письмова інформація для добровольця/ пацієнта має містити відомості стосовно цілей дослідження, дослідників, можливого необхідного лікування, обов'язків суб'єкта, опису всіх процедур (зокрема інвазивних), аспектів дослідження, які є експериментальними, можливих побічних явищ, вигоди, компенсації і / або можливого лікування, приблизного часу участі суб'єкта в дослідженні, очікуваної кількості учасників, конфіденційності інформації, обмежень на час дослідження тощо. Наведений вміст та структура ІЗ є загальною, тому що неможливо скласти універсальну форму для всіх видів досліджень, оскільки вони можуть мати різний дизайн,

умови на МПВ, включати різні групи добровольців / пацієнтів і процедури. Тому доводиться складати відповідну форму ІЗ для кожного нового дослідження з її подальшим схваленням до надання її добровольцям/ пацієнтам для ознайомлення і підписання.

Остаточну версію документа узгоджують з регуляторними органами та комісією з питань етики при ЗОЗ, де проводитимуть дослідження. Від того, якими ефективними будуть комунікації на цьому етапі, залежить рівень захищеності майбутніх суб'єктів дослідження, а також швидкість початку проведення КВ ЛЗ.

На наступному етапі спонсор / КДО передає письмову інформацію та форми ІЗ на МПВ. Затримки будь-якого плану на цьому етапі призводять до відтермінування початку дослідження, а отже, і до додаткових грошових витрат.

Повну схему комунікацій зацікавлених сторін, розроблену нами в ході виконання дисертаційного дослідження, наведено на рис. 5.9.

Потрібно розуміти, що весь процес отримання ІЗ від добровольця / пацієнта треба проводити однаково за використання як паперових форм та інформації для добровольця / пацієнта, так і електронних. Для правильності та ефективності всього процесу отримання ІЗ комунікації мають проходити однаковим шляхом. Єдиною відмінністю в разі використання електронної форми ІЗ є залучення додаткової сторони – аутсорсингової компанії, яка розробляє сам програмний продукт (електронну форму ІЗ) та виконує технічне обслуговування з підтримки роботи системи.

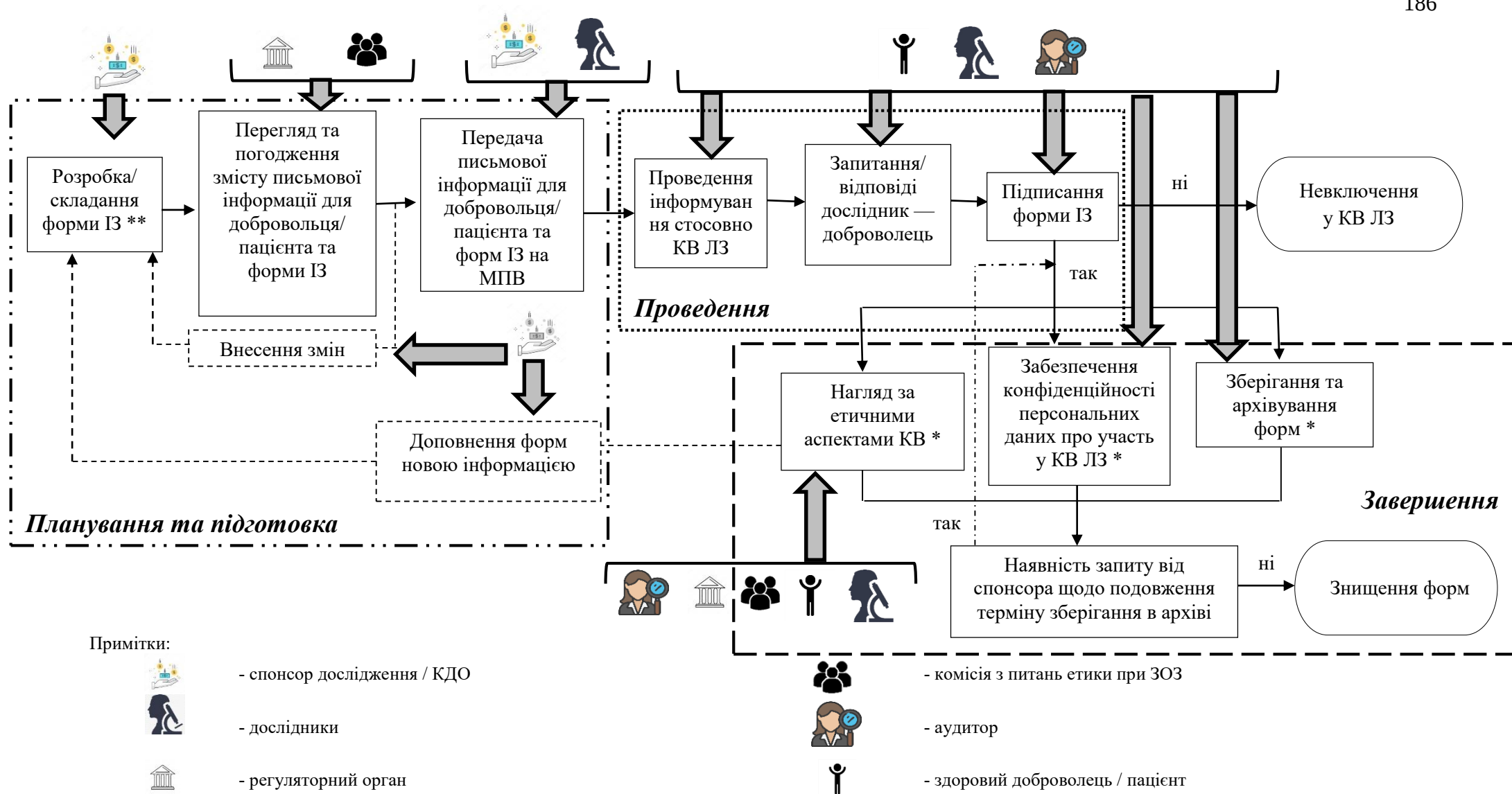


Рис. 5.9 Модель комунікацій зацікавлених сторін упродовж життєвого циклу ІЗ у КВ

Порушення комунікативних процесів під час будь-якої частини життєвого циклу ІЗ у КВ може стати причиною виникнення суттєвих та критичних невідповідностей, що безпосередньо впливають на рівень захисту здоров'я, безпеки та благополуччя досліджуваних, а також повноту, надійність та точність отриманих даних. Несвоєчасність усунення таких невідповідностей може призвести до паузи / зупинки дослідження або відмови в реєстрації ЛЗ, якщо клінічну частину було завершено на момент виявлення порушень.

Саме тому дуже важливим є виконання кожною стороною своїх функцій на належному рівні, а також обрання правильних способів взаємодії між усіма учасниками процесів. Це передбачає вибір способу та форми комунікації, розробку СОП щодо виконання процесу, навчання персоналу, а також нагляд за відповідністю виконання.

Наприклад, творення змісту форми ІЗ має відбуватися з урахуванням того, що розроблена форма ІЗ та інформація для добровольця/ пацієнта є письмовим засобом комунікації з майбутніми досліджуваними. Тобто, під час розробки мають бути враховані перешкоди, що можуть зробити майбутню комунікацію неефективною (вік, рівень освіти, мова та форма викладення тощо). Окрім того, пояснення специфіки втручання, передбаченого протоколом дослідження, може бути достатньо складним для розуміння людиною, яка не має медичної освіти, а отже, для підвищення ефективності комунікації спонсор / КДО може використовувати додаткове навчання персоналу, що буде задіяно в отриманні ІЗ, стосовно шляхів пояснення або унаочнення складних термінів та інформації.

Висновки до розділу 5

1. Визначено безумовні переваги систем електронного документообігу, особливо в умовах світової пандемії, викликаній коронавірусом SARS-CoV-2.
2. Розроблено модель складу програмних компонентів систем менеджменту електронного документообігу КВ ЛЗ різних сторін-учасників.
3. Обґрунтовано необхідність розробки додаткового електронного інструменту для підвищення якості проведення процесу отримання ІЗ в Україні, визначено можливі компоненти системи електронної форми ІЗ.
4. Розроблено критерії, яким має відповідати система електронної ІЗ, визначено переваги використання такої системи в практичній діяльності та зацікавлені сторони процесу.
5. Визначено етапи розробки та впровадження системи електронної ІЗ в Україні із зазначенням сторін-учасників процесів
6. Визначено місце системи електронної ІЗ для забезпечення належного рівня захищеності прав, здоров'я та благополуччя здорових добровольців/пацієнтів, що беруть участь у КВ ЛЗ.
7. Створено модель комунікативних процесів зацікавлених сторін упродовж життєвого циклу ІЗ у КВ ЛЗ та сформульовано теоретичні аспекти вдосконалення таких процесів.

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Dobrova V.Y., Zupanets K.O., Kolodyezna T.Y., Timchenko Y.V. (2017). Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(12), 238-241. (Особистий внесок – брала участь у розробці моделі, написанні статті)
2. Зупанець К.О., В.Є. Добрава, Т.Ю. Колодєзна (2016). Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях І фази та дослідженнях біоеквівалентності. *Запорожский медицинский журнал*, 2 (95), 93-

98. (Особистий внесок – брала участь в узагальненні та обговоренні результатів, написанні статті)

3. K.O. Zupanets, V.Ye. Dobrova, T.Yu. Kolodeznaya, K.L. Ratushna (2015). The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (11), 756-762. (Особистий внесок – брала участь в обробці результатів анкетування, написанні статті)

4. Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень з біоеквівалентності у місці проведення випробування: метод. рек. (128.16/215.16) / І.А. Зупанець, В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, О.О. Андрєєва, Л.І. Ковтун, Н.О. Жукова, Т.Ю. Колодєзна. – К. : Укрмедпатентінформ, 2016. – 23 с.

5. Kolodeznaya T.Yu. The analysis of compliance of bioethical norms of signing the informed consent during organizing clinical trial of drugs / T.Yu. Kolodeznaya, Ratushnaya K.L., Dobrova V.Ye. // Topical issues of new drugs development: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (23.04.2015 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2015. – С. 381.

6. 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.

7. Інформована згода як один з ключових факторів управління ризиками щодо захисту добровольців при організації та проведенні клінічних випробувань / К.О. Зупанець, Т.Ю. Колодєзна, В.Є. Доброва, К.Л. Ратушна, О.О. Андрєєва // Клінічні випробування лікарських засобів в Україні: матеріали V Науково-практичної конф. з міжнародною участю, Україна, м.Київ, 19-20 листопада 2015 р. – Київ, 2015. – С. 20-21.

8. Kolodyezna T.Yu. The study of the trial subjects' protection aspects during organizing and holding clinical trials in Ukraine / T.Yu. Kolodyezna // Topical

issues of new drugs development: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (21.04.2016). – Kharkiv, 2016. – Vol. 2. – P. 131.

9. Kolodyezna T. The key issues of the trial subjects' protection during first in human and bioequivalence studies / T. Kolodyezna // Proc. student & professional poster abstracts DIA 2016 (June, 26-30) Philadelphia, PA, the USA, 2016. – P. 8-9.

10. Доброва В.Є. Обґрунтування необхідності впровадження системи електронної інформованої згоди у клінічні випробування лікарських засобів в Україні / В.Є. Доброва, К.О. Зупанець, Т.Ю. Колодєзна // Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. IX науково-практичної конф., м.Харків, 23 березня 2017 р. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 47-53.

11. Доброва В.Є. Використання системи електронної інформованої згоди комісіями з питань етики для підвищення рівня захищеності суб'єктів клінічних досліджень / В.Є. Доброва, К.О. Зупанець, Т.Ю. Колодєзна // 25 років діяльності Державного експертного центру: уроки минулого, погляд у майбутнє: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяч.. 25-річчю діяльності ДЕЦ МОЗ України, м. Київ, 5-6 жовтня 2017. – К., 2017. – С. 17-18.

12. Доброва В.Є. Досвід використання електронного документообігу при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів / В.Є. Доброва, К.О. Зупанець, Т.Ю. Колодєзна // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: мат. II Міжнар. наук.-практ. конф. (28-29 березня 2018 р.) / у 2-х т. — Х.: НФаУ, 2018. — Т. 2. — С. 108.

ВИСНОВКИ

1. Проведено дослідження іноземних та вітчизняних наукових джерел щодо стану впровадження та сучасних тенденцій у сфері управління якістю КВ ЛЗ в Україні та світі. Перевага надається використанню ризик-орієнтованих підходів до менеджменту якості КВ ЛЗ, підвищенню рівня захищеності досліджуваних, зазначено необхідність гармонізації СУЯ сторін-учасників процесів організації та проведення КВ.

2. Проведено аналіз міжнародних і національних регуляторних документів щодо сучасних вимог до менеджменту якості КВ ЛЗ, а також гармонізації використання інструментів управління дослідженнями в умовах сучасного розвитку сфери організації та проведення КВ ЛЗ. Визначено, що найбільш ефективними методиками є ризик-орієнтовані підходи до якості та системний підхід до управління якістю КВ ЛЗ.

3. Визначено нагальні проблеми менеджменту якості КВ ЛЗ, що дозволило окреслити напрями створення методичного підґрунтя для їх розв'язання. Системне дослідження зарубіжних та вітчизняних наукових джерел з високим ступенем доказовості дозволило визначити такі напрями вдосконалення менеджменту якості КВ ЛЗ: розробка електронного інструменту для підвищення якості проведення процесу отримання ІЗ; вдосконалення процесів комунікації зацікавлених сторін, залучених до процесів життєвого циклу ІЗ; розробка та впровадження в практичну діяльність нових підходів до усунення та попередження ризиків щодо якості випробування; дослідження комунікативних процесів між сторонами-учасниками, що супроводжують усунення та попередження невідповідностей.

4. Здійснено дослідження сучасного стану впровадження в практичне використання спеціалістами сфери КВ в Україні інструментів СУЯ, визначено низьку прихильність до використання системного підходу до якості (використання 42,4 % організацій сфери КВ) та ризик-орієнтованих інструментів менеджменту якості (9,7 %). За результатами аналізу стану впровадження СУЯ у

сфері КВ ЛЗ в Україні з'ясувано, що рівень практичного використання СУЯ в КВ ЛЗ не є достатнім (лише 39,6 % респондентів використовують у роботі сертифіковані СУЯ). Визначено необхідність створення додаткових ризик-орієнтованих інструментів для впровадження в практичну діяльність спеціалістів сфери КВ ЛЗ в Україні.

5. Встановлено наявність перешкод у комунікаціях між сторонами організації та проведення КВ ЛЗ – на етапі планування (зазначено 43,3 % організацій) та організації (41 %) КВ ЛЗ. Найбільшу кількість перешкод відмічено у комунікаціях з регуляторним органом (20,1 %) та спонсором / КДО (21,1 %). Визначено перелік факторів, що можуть бути причинами виникнення бар'єрів у процесах комунікацій між сторонами-учасниками сфери КВ – переважно (36,9 %) респонденти вказують фактор «відмінності у вимогах під час роботи з різними організаціями».

6. Обґрунтовано науково-методичні підходи до управління ризиками для якості випробування з використанням такого ризик-орієнтованого інструменту усунення та попередження ризиків як САРА-планування. На основі проведеного аналізу розроблено алгоритм практичної діяльності спеціалістів під час виконання робіт з усунення та попередження невідповідностей за організації та проведення КВ ЛЗ з використанням інструменту «САРА-планування». Створено та впроваджено в практичну роботу МПВ СОП щодо управління невідповідностями з використанням методу САРА-планування.

7. Розроблено модель взаємодії сторін у процесах, що супроводжують усунення та попередження ризиків щодо якості дослідження на базі аналізу зацікавлених сторін та наявних перешкод у комунікативних процесах на різних етапах організації та проведення КВ ЛЗ.

8. Визначено більшу прихильність до використання новітніх електронних інструментів як для менеджменту якості окремих процесів КВ, так і дослідження загалом. Створено модель складу програмних компонентів систем менеджменту електронного документообігу КВ ЛЗ різних сторін-учасників.

Встановлено зацікавлені сторони на різних етапах КВ під час менеджменту документообігу дослідження та створено модель їх взаємодії.

9. Визначено необхідність більш широко впровадження електронних інструментів у діяльність сфери КВ ЛЗ, зокрема для забезпечення кращої захищеності досліджуваних шляхом підвищення якості виконання процедури отримання ІЗ на участь у дослідженні з використанням системи електронної ІЗ. Визначено вимоги та основні параметри такої системи, розроблено рекомендації щодо створення та практичного впровадження таких систем в Україні. Розроблено модель складу програмних компонентів систем менеджменту електронного документообігу КВ ЛЗ різних сторін-учасників.

10. Створено модель взаємодії зацікавлених сторін у процесах, що супроводжують усі етапи життєвого циклу ІЗ на базі аналізу комунікативних процесів на різних етапах організації та проведення КВ ЛЗ.

11. За результатами досліджень теоретично обґрунтовано та запропоновано шляхи практичного розв'язання актуальних завдань щодо удосконалення підходів до менеджменту якості КВ ЛЗ в Україні через розробку інструментів для підвищення якості отримання інформованої згоди, управління ризиками для якості КВ та комунікативних процесів галузі в умовах сучасного розвитку сфери організації та проведення КВ ЛЗ в Україні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Johnston, S. C., F. Lewis-Hall, A. Bajpai, T. Blumenfeld, P. Goldschmidt, G. Koski, G. Lee, R. Schneider, P. Tenaerts, A. Womack. (2017). It's time to harmonize clinical trial site standards. *NAM Perspectives*. Discussion Paper, National Academy of Medicine, Washington, DC. <https://doi.org/10.31478/201710b>
2. U.S. National Library of Medicine (2019). *Clinicaltrials.gov* <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
3. Suprin, M., Chow, A., Pillwein, M., Rowe, J., Ryan, M., Rygiel-Zbikowska, B., Wilson, K. J., & Tomlin, I. (2019). Quality Risk Management Framework: Guidance for Successful Implementation of Risk Management in Clinical Development. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 53(1), 36–44. <https://doi.org/10.1177/2168479018817752>
4. Meeker-O'Connell, A., Glessner, C., Behm, M., Mulinde, J., Roach, N., Sweeney, F., Tenaerts, P., & Landray, M. J. (2016). Enhancing clinical evidence by proactively building quality into clinical trials. *Clinical Trials*, 13(4), 439–444. <https://doi.org/10.1177/1740774516643491>
5. Lee, H., Lee, H., Baik, J., Kim, H. J., & Kim, R. (2017). Failure mode and effects analysis drastically reduced potential risks in clinical trial conduct. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 3035–3043. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S145310>
6. Tenaerts, P., Madre, L., & Landray, M. (2018). *A decade of the Clinical Trials Transformation Initiative : What have we accomplished ? What have we*. 15, 5–12. <https://doi.org/10.1177/1740774518755053>
7. Martinez, D. A., Tsalatsanis, A., Yalcin, A., Zayas-Castro, J. L., & Djulbegovic, B. (2016). Activating clinical trials: A process improvement approach. *Trials*, 17(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1227-2>
8. ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (2020, 21 травня). *Інформація щодо проведення експертизи матеріалів клінічних випробувань лікарських засобів станом на 08.08.2020*. <https://www.dec.gov.ua/wp->

content/uploads/klinika/2020/%D0%86%D0%BD%D1%84%20%D0%94%D0%BE%D0%B2%D1%96%D0%B4%D0%BA%D0%B0%202020%20v_2.pdf

9. ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (2020). *Інформація щодо проведення експертизи матеріалів клінічних випробувань лікарських засобів 2019 рік*. <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2020/01/inf19.pdf>

10. U.S. Food & Drug Administration (n.d.). *The U.S. Food & Drug Administration official website*. <https://www.fda.gov/>

11. European Medicines Agency (n.d.). *European Medicines Agency official website*. <https://www.ema.europa.eu/en>

12. World Health Organization (2018). *Prequalification Team Inspection services WHO public inspection report Bio-Equivalence Study*. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/WHOPIR_NUPh-CDC12-16March2018.pdf

13. МОЗ роз'яснює щодо участі в клінічних випробуваннях (2019, 5 березня). Щотижневик аптека: Аптека.ua online. <https://www.apteka.ua/article/493169>

14. European Medicines Agency (2016, December 15). *ICH: E 6 (R2): Guideline for good clinical practice - Step 5*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf

15. Tantsyura, V., Dunn, I. M. C., Waters, J., Fendt, K., Kim, Y. J., Viola, D., & Mitchel, J. (2016). Extended Risk-Based Monitoring Model, On-Demand Query-Driven Source Data Verification, and Their Economic Impact on Clinical Trial Operations. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 50(1), 115–122. <https://doi.org/10.1177/2168479015596020>

16. Jolley, S., Words, K., Address, C., & Jolley, S. (2011). *Preparing for a Safety Inspection*. 45, 705–711.

17. European Union. (2014). Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. *Official Journal of the European*

Union, 2014(April), 76. https://doi.org/http://eur-lex.europa.eu/pri/en/oj/dat/2003/l_285/l_28520031101en00330037.pdf

18. Bhatt A. (2011). Quality of clinical trials: a moving target. *Perspect Clin Res*, 2(4), 124–128. DOI: [10.4103/2229-3485.86880](https://doi.org/10.4103/2229-3485.86880)

19. Macri M. (2014). Managing clinical trial risk: it's a tough job, but one person has to do it. *inVentiv Health Clinical*, June 2014, 1–5. <https://docplayer.net/18344306-Managing-clinical-trial-risk-it-s-a-tough-job-but-one-person-has-to-do-it.html>

20. European Medicines Agency (2013). *Reflection paper on risk based quality management in clinical trials*. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500155491.pdf.

21. U. S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) (2013). *Guidance for Industry. Oversight of Clinical Investigations – A Risk-Based Approach to Monitoring*. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM269919.pdf>.

22. Husovich, M. E., Zadro, R., Zoller-neuner, L. L., Vangheel, G., Anyangwe, O., Ryan, D. P., & Rygiel-zbikowska, B. (2019). *Process Management Framework: Guidance to Successful Implementation of Processes in Clinical Development*. 53(1), 25–35. <https://doi.org/10.1177/2168479018817751>

23. Зупанець, К. О., Ратушна, К. Л., & Доброва, В. Є. (2015). Оцінка ризиків щодо якості даних за методом FMEA аналізу. *Клінічна Фармація*, 4–10.

24. Ратушна, К. Л., Зупанець, К. О., & Доброва, В. Є. (2013). Обґрунтування та розробка процесної моделі системи управління клінічними даними на місці проведення дослідження. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 30(4), 32–37.

25. Доброва, В. Є., Зупанець, К. О., & Ратушна, К. Л. (2013). Розробка методичних підходів до створення стандартних операційних процедур на місці проведення клінічного випробування. *Клінічна Фармація*, 17(3), 16–20.

26. Добрава, В. Є., Зупанець, К. О., & Ратушна, К. Л. (2014). Аналіз та дослідження ризиків втрати якості даних у клінічному випробуванні. *Клінічна фармація*, 18(1), 4–10.
27. Vereshak, V., Dobrova, V., & Proskurnia, O. (2018). Management system improvement of the research centres by FMEA implementation. *Management and Entrepreneurship: Trends of Development*, 4(4 (06)), 8–19. <https://doi.org/10.26661/2522-1566/2018-4/06-01>
28. Sfreddo, L. S., Vieira, G. B. B., Vidor, G., & Zin, R. A. (2019). Systematic literature review of ISO 9001 and process management. *International Journal of Productivity and Quality Management*, 26(3), 330. <https://doi.org/10.1504/IJPQM.2019.098368>
29. Callery-D'Amico, S., Sam, L. M., Grey, T. H., & Greenwood, D. J. (2016). TransCelerate's Clinical Quality Management System: Issue Management. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 50(5), 530–535. <https://doi.org/10.1177/2168479016657129>
30. Callery-D'Amico, S., Sam, L. M., Grey, T. H., & Greenwood, D. J. (2016). TransCelerate's Clinical Quality Management System: Issue Management. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 50(5), 530–535. <https://doi.org/10.1177/2168479016657129>
31. Pereira, P., Westgard, J. O., Encarnação, P., Seghatchian, J., & de Sousa, G. (2015). Quality management in European screening laboratories in blood establishments: A view of current approaches and trends. *Transfusion and Apheresis Science*, 52(2), 245–251. <https://doi.org/10.1016/J.TRANSCI.2015.02.014>
32. Mehra, M., Kurpanek, K., Petrizzo, M., Brenner, S., Mccracken, Y., Katz, T., & Gurian, M. (2014). The Life Cycle and Management of Protocol Deviations. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 48(6), 762–777. <https://doi.org/10.1177/2168479014530119>
33. Wunder, C., Hein, R., & Idinger, G. (2013). Development of quality risk management in the clinical pharmacy field. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 20(4), 218–222. <https://doi.org/10.1136/ejhp-2012-000254>

34. Brosteanu, O., Schwarz, G., Houben, P., Paulus, U., Streng-Hesse, A., Zettelmeyer, U., Schneider, A., & Hasenclever, D. (2017). Risk-adapted monitoring is not inferior to extensive on-site monitoring: Results of the ADAMON cluster-randomised study. *Clinical Trials*, 14(6), 584–596. <https://doi.org/10.1177/1740774517724165>
35. Meeker-O'connell, A., Borda, M. M., Little, J. A., & Sam, L. M. (2015). Enhancing quality and efficiency in clinical development through a clinical QMS conceptual framework: Concept paper vision and outline. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 49(5), 615–622. <https://doi.org/10.1177/2168479015596018>
36. Hartmann, M., & Hartmann-Vareilles, F. (2012). Concepts for the Risk-Based Regulation of Clinical Research on Medicines and Medical Devices. *Drug Information Journal*, 46(5), 545–554. <https://doi.org/10.1177/0092861512453574>
37. Зупанець, К. О., Ратушна, К. Л., & Доброва, В. Є. (2015). Розробка методики оцінювання та контролю системи управління даними у клінічних випробуваннях за допомогою ключових показників ризиків. *Клінічна Фармація*, 19(1), 17–24.
38. An, M., Duong, Q., & Le-rademacher, J. (2020). Principles of Good Clinical Trial Design. *Journal of Thoracic Oncology*, 15(8), 1277–1280. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.05.005>
39. Johnston, S. C., F. Lewis-Hall, A. Bajpai, T. Blumenfeld, P. Goldschmidt, G. Koski, G. Lee, R. Schneider, P. Tenaerts, A. Womack. (2017). It's time to harmonize clinical trial site standards. *NAM Perspectives*. Discussion Paper, National Academy of Medicine, Washington, DC. <https://doi.org/10.31478/201710b>
40. Fordyce, C. B., Malone, K., Forrest, A., Hinkley, T., Corneli, A., Topping, J., & Roe, M. T. (2019). Improving and sustaining the site investigator community: Recommendations from the Clinical Trials Transformation Initiative. *Contemporary Clinical Trials Communications*, 16(May), 100462. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2019.100462>
41. Доброва, В. Є., Зупанець І. А. (2010). Методологічні підходи до планування та оцінки I фази клінічних досліджень відповідно до вимог належної

клінічної практики. *Клинические исследования лекарственных средств в Украине : материалы III науч.-практ. конф. с междунар. участием*, МОРИОН, г. Киев,, Украина, 16–17.

42. Доброва, В. Є. (2013). Модель взаємодії персоналу при організації системи управління даними у клінічних випробуваннях. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, № 3 (29), 30–35.

43. Доброва, В. Е., Е. Зупанец А., Ратушная К. Л. (2015). Применение риск-ориентированного подхода в системе управления качеством клинических исследований. *Интеграция образования, науки и производства в фармации : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием*, Ташкент, 174–175.

44. Ратушна К. Л., Зупанець К. О., Доброва В. Є., Котенко О. М. (2013). Дослідження аспектів управління ризиками втрати якості даних при клінічному випробуванні. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 5 (31), 16 – 23.

45. Зупанець, І. А., Н. Безугла П., Старченко М. Г. (2011). Розробка концептуальної моделі діяльності клінічного провізора в сфері клінічних випробувань лікарських засобів та шляхи підвищення професійної підготовки. *Клінічна фармація*, 15(4), 4–7.

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

47. Доброва В. Є., Старченко М. Г., Зупанець І. А., Котенко О. М. (2011). Аналіз факторів дискомфорту з урахуванням вимог до належного планування клінічних випробувань за участю здорових добровольців. *Запорожский мед. журн.*, 13(5), 16–21.

48. Доброва, В. Є., Старченко М. Г., Колодезна Т. Ю. (2012). Аналіз думки добровольців – учасників клінічних випробувань відносно факторів дискомфорту. *Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика*, 21(3), 695–699.

49. Добрава, В. Є., Зупанець К. О., Ратушна К. Л. (2013). Дослідження ризиків втрати якості даних у клінічному випробуванні. *Матеріали III наук.-практ. конф., присвяч. пам'яті д-ра мед. наук, проф. Вікторова Олексія Павловича*, м. Київ, 84–85.

50. Добрава, В. Є., Зупанець К. О., Ратушна К. Л. (2013). Дослідження ризиків втрати якості у клінічному ви-пробуванні. *Клінічна фармакологія та фармакотерапія захворювань у світлі доказової медицини : ма-теріали VII Всеукр. наук.-практ. конф. за міжнар. участю з клінічної фармакології*, м. Вінниця, 167–168.

51. Добрава, В. Є., Зупанець К. О., Ратушна К. Л. (2014). Дослідження та оцінювання ризиків для якості даних у клінічних випробуваннях. *Управління якістю в фармації : матеріали VIII наук.-практ. конф. за міжнар. участю*, м. Харків, 35.

52. Добрава, В. Є., Зупанець К. О., Ратушна К. Л. (2013). Идентификация факторов риска в системе управления данными при клиническом исследовании. *Приоритеты фармации и стоматологии : сб. материалов II науч.-практ. конф. с междунар. участием*, Алматы, 25–26.

53. Добрава, В. Є., Зупанець І. А. (2011). Методичні засади управління даними та обробки результатів клінічних випробувань у відповідності до сучасних вимог. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 3 (17), 17–22.

54. Добрава, В. Є., Зупанець К. О., Ратушна К. Л. (2014). Роль клінічного провізора в забезпеченні якості клінічних досліджень. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку : матеріали VII наук.-практ. конф.*, м. Харків, 97–98.

55. Зупанець, І. А., Старченко М. Г., Добрава В. Є. (2011). Розробка моделі організації клінічних випробувань генеричних лікарських засобів. *Запорожский мед. журн.*, 13(4), 23–27.

56. Зупанець, К. О., Добрава В. Є., Ратушна К. Л. (2016). Дослідження проблем реалізації ризик-орієнтованого управління клінічними дослідженнями

на місці проведення випробування. *Фармація XX століття: тенденції та перспективи : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України*, м. Харків, 163.

57. Зупанець, К. О., Ратушня К. Л. (2016). Застосування ризик-орієнтованого підходу на місці проведення клінічних випробувань. *Медицина третього тисячоліття : зб. тез міжвузівської конф.*, м. Харків, 28–29.

58. Зупанець, К. О., Доброва В. Є. (2015). Концептуальні положення щодо управління ризиками у клінічному випробуванні лікарського засобу на місці проведення дослідження. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 6 (44), 49–57.

59. Зупанець, К. О., Доброва В.Є., Проскурня О. М. Наукове обґрунтування інтегрованої системи управління клінічним випробуванням лікарських засобів на місці проведення дослідження. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 4 (42), 60–66.

60. Доброва В. Є., Старченко М. Г., Зупанець І. А., Котенко О. М. (2011). Розробка критеріїв оцінки місць проведення клінічних досліджень за участі здорових добровольців. *Запорожский мед. журн.*, 13(6), 21–25.

61. Dobrova, V. Ye., Zupanets E. A., Ratushna K. L. (2014). The role of clinical pharmacist in clinical trials quality assurance. *20th annual EAAP conference science-based pharmacy education: towards better medicines and patient*. Abstracts for posters and short oral presentations, Ljubljana, 10.

62. Zupanets K., Zupanets I., Popov S. et al. (2016). Some aspects of clinical trials on bioequivalence studies. *7th World Congress on Bioavailability & Bioequivalence: BA/BE Studies Summit*, Atlanta, USA, 30.

63. Zupanets, K. O. Risk assessment with the help of failure mode and effects analysis (FMEA) in BE studies. *7th World Congress on Bioavailability & Bioequivalence: BA/BE Studies Summit*, Atlanta, USA, 29.

64. Zupanets, K. O., Dobrova V. Ye. (2016). Process model of the trial site quality management system. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9(3), 225–228.

65. Абрамян, К.В., Посилкіна О.В. (2019). Розробка і впровадження системи стратегічного управління на фармацевтичному підприємстві. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: матеріали VI Міжнар. наук.-практ. дистанц. конф.*, м. Харків, НФаУ, 93-95.
66. Братішко Ю. С., Посилкіна О. В. (2018). Обґрунтування компетентностей та освітніх компонент для підготовки менеджерів із соціальної відповідальності для потреб вітчизняної фармації. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*, 4(4), 36-43. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.131>
67. Літвінова, О. В., Посилкіна О. В. (2018). Впровадження ризик-менеджменту для підвищення ефективності управління інтелектуальними ресурсами в фармації. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: матеріали X наук.-практ. конф.*, м. Харків, м. Харків, НФаУ, 65-66.
68. Посилкіна, О.В., Літвінова О.В. (2017). Стратегічні аспекти управління потенціалом інноваційного розвитку фармацевтичної галузі. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики : матеріали V наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, м. Харків, 22-35.
69. Піняжко, О. Б., & Заліська, О. М. (2015). Теоретичні основи і напрями використання мультикритеріального аналізу рішень у фармацевтичній галузі України відповідно до європейського вектора реформування. *Фармацевтичний часопис*, (2). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.2.4760>
70. Piniazhko, O. B., Kovtun, L. I., Zaliska, O. M., Oleshchuk, O. M., Leleka, M. V., & Topachevskyi, O. A. (2020). Implementation of health technology assessment at the stage of market access for pharmaceuticals in Ukraine. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, (3), 45-58. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.05>
71. Піняжко О. Б., Заліська О. М. (2017). Мультикритеріальний аналіз рішень для оцінювання технологій охорони здоров'я: наукове обґрунтування вибору критеріїв в Україні. *Фармацевтичний журнал*, 5-6, 24-31.

72. Babak, N., & Zaliska, O. (2019). Pdg63 Assesment of Access To Innovative Medicines in Ukraine. *Value in Health*, 22(November), S607. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.1076>
73. Kleppinger, C. F., Ball L. K. (2010). Building quality in clinical trial with the use of a quality system. *Clinical Infectious Diseases*, 51, Suppl. 1, 111–116.
74. Krafcik, B., Malikova M. M. (2016). Implementation of quality and risk management strategies in wound care trials. *Int. J. Clin. Trials*, 3(3), 89-97.
75. Rosen D. H., Johnson S., Kebaabetswe P. et al (2009). Process maps in clinical trial quality assurance. *Clinical Trials*, 6(4), 373-377.
76. U.S. Food & Drug Administration (2016). *Guidance for Industry Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring Guidance for Industry*. U.S. Food & Drug Administration <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/oversight-clinical-investigations-risk-based-approach-monitoring>
77. Journot, V., Pignon, J., Gaultier, C., Daurat, V., Bouxin-métro, A., Giraudeau, B., Preux, P., Tréluyer, J., Chevret, S., Plättner, V., Thalamas, C., & Clisant, S. (2011). Validation of a risk-assessment scale and a risk-adapted monitoring plan for academic clinical research studies — The Pre-Optimon study. *Contemporary Clinical Trials*, 32(1), 16–24. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2010.10.001>
78. Sprenger K., Nickerson D., Meeker-O’Connell A. et al. (2013). Quality by design in clinical trials. *Therapeutic Innovations and Regulatory Science*, 47(2), 161–166.
79. Joseph M. Juran (2014). The Quality Trilogy: A Universal Approach to Managing for Quality. *Quality Assurance*, XX(77), 4–9.
80. European Medicines Agency (2017). *Guideline ICH Q8 (R2) Step 5 Pharmaceutical Development*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf

81. Міністерство охорони здоров'я України (2004). *ICH Q8 Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка»* <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42312004/nastanova42-3.1-2004.pdf>
82. European Medicines Agency (2014). *ICH guideline Q9 on quality risk management*. <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>
83. Міністерство охорони здоров'я України (2004). *ICH Q9 «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості»* <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42422011.pdf>
84. European Medicines Agency (2014). *ICH guideline Q10 on pharmaceutical quality system*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf
85. Міністерство охорони здоров'я України (2004). *ICH Q10 Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості»* <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42432011.pdf>
86. International Organization for Standardization (2015). *Standard ISO 9001: 2015*. [http://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-9001-2015-\(rus\).pdf](http://pqm-online.com/assets/files/pubs/translations/std/iso-9001-2015-(rus).pdf)
87. Міністерство охорони здоров'я України (2016). *Міністерство охорони здоров'я затвердило дорожню карту і принципи першого компоненту системи E-Health і України*. https://moz.gov.ua/ua/portal/pre_20161223_a.html
88. Міністерство охорони здоров'я України (2016). *Меморандум щодо намірів співпраці у побудові в Україні прозорої та ефективної електронної системи охорони здоров'я*
89. Кабінет Міністрів України (2017). *Постанова № 1101 від 27.12.2017 р. Про утворення Національної служби здоров'я України зі змінами* <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1101-2017-%D0%BF#Text>
90. Координаційна рада Міністерства охорони здоров'я України з питань інформатизації сфери охорони здоров'я. (2013). *Концепція*

інформатизації сфери охорони здоров'я України на 2013–2018 роки. *Клиническая Информатика и Телемедицина*, 9(10), 148–154.

91. Raghupathi, W., & Raghupathi, V. (2014). Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health Information Science and Systems*, 2(3), 1–10. <https://doi.org/10.1145/2347736.2347741>

92. OECD. (2013). Strengthening Health Information Infrastructure For Health Care Quality Governance: Good Practices, New Opportunities and Data Privacy Protection Challenges: Key Findings. *Health Policy Brief*, 1–8.

93. eHealth Network. (2013). *Guidelines on Minimum / Non- Exhaustive Patient Summary Dataset for Electronic Exchange in Accordance With the Cross-Border Directive 2011 / 24 / Eu. November*, 1–35. http://ec.europa.eu/health/ehealth/docs/guidelines_patient_summary_en.pdf

94. Верховна Рада України (1992). Закон України № 2802-XII від 19.11.1992 р. *Основи законодавства України про охорону здоров'я* зі змінами <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>

95. Верховна Рада України (2017). Закон України № 2168-VIII від 19.10.2017 р. *Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення* зі змінами <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>

96. Верховна Рада України (1992). Закон України № 2657-XII від 02.10.1992 р. *Про інформацію* зі змінами <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2657-12#Text>

97. Верховна Рада України (2010). Закон України № 2297-VI від 01.06.2010 р. *Про захист персональних даних* зі змінами <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17#Text>

98. Верховна Рада України (1994). Закон України № 80/94-ВР від 05.07.1994 р. *Про захист інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах* <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80/94-%D0%B2%D1%80#Text>

99. Верховна Рада України (2003). Закон України № 851-IV від 22.05.2003 р. *Про електронні документи та електронний документообіг* зі змінами <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/851-15#Text>

100. Верховна Рада України (2017). Закон України № 2155-VIII від 05.10.2017 р. *Про електронні довірчі послуги* зі змінами <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2155-19#Text>
101. Gupta, S. (2015). Paperless clinical trials: Myth or reality? *Indian Journal of Pharmacology*, 47(4), 349–353. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.161247>
102. Leah P. Griffin, Letitia H. Perdue, Mark D. King, Karen Erickson, Erica Ferguson, Judy L. Bahnson, W. L. and M. A. E. (2011). Participant data entry for a web based data management system. *Clinical Trials*, 445–548. <https://doi.org/10.1177/1740774511413037>
103. OHRP, CDER, OGCP, CBER, CDRH. (2016). *Use of electronic informed consent: Guidance for Institutional Review Boards, Investigators and Sponsors*. December, 1–91. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm436811.pdf>
104. Metsker, O., Bolgova, E., Yakovlev, A., Funkner, A., & Kovalchuk, S. (2017). Pattern-based Mining in Electronic Health Records for Complex Clinical Process Analysis. *Procedia Computer Science*, 119(2017), 197–206. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2017.11.177>
105. Eisenstein, E. L., Collins, R., Cracknell, B. S., Podesta, O., Reid, E. D., Sandercock, P., Shakhov, Y., Terrin, M. L., Sellers, M. A., Califf, R. M., Granger, C. B., & Diaz, R. (2008). Sensible approaches for reducing clinical trial costs. *Clinical Trials*, 5(1), 75–84. <https://doi.org/10.1177/1740774507087551>
106. Mordor Intelligence (2019). *Document management systems market - growth, trends, forecasts (2020 - 2025)* <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/document-management-systems-market>
107. IBM Corporation (n.d.) *IBM Corporation* <https://www.ibm.com/ua-en>
108. Unified InfoTech (2020). *Electronic Document Management System – Why Do We Need It Now* <https://www.unifiedinfotech.net/blog/electronic-document-management-system/>
109. OHRP, CDER, OGCP, CBER, CDRH. (2013). *Electronic Source Data in Clinical Investigations: Guidance for Industry*. September, 1–15. <https://doi.org/10.11717/j.issn:2095-1922.2014.01.05>

110. Зупанець І.А., Доброва В. Є., Зупанець К. О., Андрєєва О.О., Ковтун Л.І., Жукова Н.О., Колодєзна Т.Ю. (2016). Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень з біоеквівалентності у місці проведення випробування: метод. рек. (128.16/215.16). *Укрмедпатентінформ*, 1-23.

111. The European Parliament And Of The Council. (2016). Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and of the Council on the protection of natural persons with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data, and repealing Directive 95/46/EC (General Data Protection Reg. *Official Journal of the European Union*, April, L 119/1-L 119/88.

112. European Union Agency for Cybersecurity (2017). *Data protection: Security of Personal Data: Security measures* <https://www.enisa.europa.eu/topics/data-protection/security-of-personal-data/security-measures>

113. Верховна Рада України (1996). *Конституція України* зі змінами <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80#Text>

114. Уповноважений Верховної Ради України з прав людини (2014). Наказ № 1/02-14 від 08.01.2014 р. *Про затвердження документів у сфері захисту персональних даних. Типовий порядок обробки персональних даних* https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v1_02715-14#Text

115. Уповноважений Верховної Ради України з прав людини (). Наказ № 1/02-14 від 08.01.2014 р. *Про затвердження документів у сфері захисту персональних даних. Порядок здійснення Уповноваженим Верховної Ради України з прав людини контролю за додержанням законодавства про захист персональних даних* https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/v1_02715-14#Text

116. International Society for Pharmaceutical Engineering (2008). *GAMP 5 Guide: Compliant GxP Computerized Systems* <https://ispe.org/publications/guidance-documents/gamp-5>

117. OHRP, CDER, OGCP, CBER, CDRH. (2003). Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application. *Computer Systems Validation*, August, 357–382. <https://doi.org/10.1201/9780203494240.ch15>

118. World Health Organization. (2011). WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles - Annex 2. *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*, 48, 77–135. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GMPPharmaceuticalProductsMainPrinciplesTRS961Annex3.pdf

119. International Conference On Harmonisation Of Technical Requirements For Registration Of Pharmaceuticals For Human Use. (2000). *ICH Harmonised Tripartite Guideline Good Manufacturing Practice Guide For Active Pharmaceutical Ingredients Q7 Step 4*. November. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q7Guideline.pdf>

120. ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (2020). *Updated recommendations on the conduct of clinical trials of medicinal products under the conditions of continued quarantine in Ukraine* <https://www.dec.gov.ua/announcement/updated-recommendations-on-the-conduct-of-clinical-trials-of-medicinal-products-under-the-conditions-of-continued-quarantine-in-ukraine/>

121. U.S. Food and Drug Administration. (2020). *FDA Guidance on Conduct of Clinical Trials of Medical Products during COVID-19 Public Health Emergency*. 29. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/fda-guidance-conduct-clinical-trials-medical-products-during-covid-19-public-health-emergency>

122. Smith S. (2020). *A Crisis Year Brings Clinical Trials Face to Face with the Underserved. A Path Forward: Crisis as Catalyst for Change* https://globalforum.diaglobal.org/issue/november-2020/a-crisis-year-brings-clinical-trials-face-to-face-with-the-underserved/?utm_source=db&utm_medium=email&utm_campaign=globalforum&utm_content=PUB_GF_Nov_2020-11-14A&mkt_tok=eyJpIjoiTldGa056azRPR1F4WmpabCIiInQiOiJPNDg5WnZQWEJ1S3VKSFVnTG

IWXgzTHdMcU8wVitxd2tnam9SYlJFdmlQYndyeWRrTnl3YXV2ZUFNclhXXC82
QmNNUTB1aHFSUEc5NllKOXo5OVgzZWw0Y2NYanB6MDJVRUuszNzRiT0VC
N0NZVzdMT1wvTHRkVjUxUkVUODNyY1I4In0%3D

123. Round R. (2020). *COVID-19: The Great Decentralized Clinical Trials Accelerator* https://globalforum.diaglobal.org/issue/september-2020/covid-19-the-great-decentralized-clinical-trials-accelerator/?utm_source=db&utm_medium=email&utm_campaign=globalforum&utm_content=PUB_GF_Oct_2020-10-17A&mkt_tok=eyJpIjoiWmpWak16SXdoV0kyTnpWayIsInQiOiJlTkZCbEZxMnBmSWdSMmFIVVhMdFRpbHlwYXltR2tKREZHWDFacW1VYUVmQkw2cFBcL2RmS3RVaW1KQlBFNnhwOGgySmZpOTY4UlBNOUxHVmhRYm9xZ0swaDhMbHlETDVKK2xKelwvcVFCdzhMcVRwREN6TFBmZnY3YzF6b2N3V2wrIn0%3D

124. Совет международных научно-медицинских организаций (СМНМО), & Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). (2016). *Международные этические руководящие принципы для исследований в области здоровья с участием людей*.

125. Zupanets K. O., Dobrova V. Ye., Kolodeznaya T. Yu, Ratushnaya K. L. (2015). The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing trials of drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(11), 756 – 762.

126. Зупанець К.О., Доброва В.Є., Колодєзна Т.Ю. (2016). Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. *Запорожський медичний журнал*, 2 (95), 93–97.

127. Eric W. Ng, Padmaja Chiruvolu, Gweneth F. Levy, Brent R. Allan, Diego F. Wyszynski (2012). Contraception language in informed consent forms: a survey of biopharmaceutical companies. *Drug information journal*, 46(3), 329-335.

128. Ihn Sook Jeong, Dong-Hee Kim, Myunghee Kim, So Hee Kim, Dongwook Jeong (2012). Exposure to and understanding of technical terms in

informed consent forms for biomedical research. *Drug information journal*, 46(1), 19-26.

129. Ihn Sook Jeong, Jang Hee Hong, Sun Kyung Jung, Juhee Cho, Jae Sim Jeong (2012). The effect of feedback with photo-novella information sheets on subjects' understanding in informed consent for research. *Drug information journal*, 46(6), 661-668.

130. Mark Hochhauser (2000). The informed consent form: document development and evaluation. *Drug information journal*, 34, 1309-1317.

131. Benjamin Freedman (1975). A moral theory of informed consent. *The Hastings center report*, 5(4), 32-39.

132. Ruth Macklin (1981). 'Due' and 'Undue' inducements: on paying money to research subjects. *IRB: Ethics and human research*; 3(5), 1-6.

133. Christine Grady (2001). Money for research participation: does it jeopardize informed consent? *The American Journal of Bioethics*, 1(2), 40-44.

134. Grant P. (1993). Bagley Informed consent: the food and drug administration perspective. *Drug information journal*, 27, 1247-1252.

135. Marcus HJ, Jain A, Grieve J, Dorward NL. (2018). Informed Consent for Patients Undergoing Transsphenoidal Excision of Pituitary Adenoma: Development and Evaluation of a Procedure-Specific Online Educational Resource. *World Neurosurg*, 118, e933-e937 doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.102.

136. . Spertus JA, Bach R, Bethea C, Chhatrwalla A, Curtis JP, Gialde E, Guerrero M, Gosch K, Jones PG, Kugelmass A, Leonard BM, McNulty EJ, Shelton M, Ting HH, Decker C. (2015). Improving the process of informed consent for percutaneous coronary intervention: patient outcomes from the Patient Risk Information Services Manager (ePRISM) study. *Am Heart J.*, 169(2), 234-241.e1doi: 10.1016/j.ahj.2014.11.008

137. Mednick Z, Irrcher I, Hopman WM, Sharma S. (2016). Assessing a narrated white board animation as part of the consent process for intravenous fluorescein angiography: a randomized educational study. *Can J Ophthalmol.*, 51(6), 471-475. doi: 10.1016/j.jcjo.2016.04.023

138. Lattuca B, Barber-Chamoux N, Alos B, Sfaxi A, Mulliez A, Miton N, Levasseur T, Servoz C, Derimay F, Hachet O, Motreff P, Metz D, Lairez O, Mewton N, Belle L, Akodad M, Mathivet T, Ecarnot F, Pollet J, Danchin N, Steg PG, Juilli  re Y, Bouleti C (2018). Impact of video on the understanding and satisfaction of patients receiving informed consent before elective inpatient coronary angiography: A randomized trial. *Am Heart J.*, 200, 67-74. doi: 10.1016/j.ahj.2018.03.006.

139. Natavio MF, Cortessis VK, Zite NB, Ciesielski K, Eggers H, Brown N, Segall-Gutierrez P. (2018). The use of a low-literacy version of the Medicaid sterilization consent form to assess sterilization-related knowledge in Spanish-speaking women: results from a randomized controlled trial. *Contraception*, 97(6), 546-551. doi: 10.1016/j.contraception.2018.02.005.

140. Grootens-Wiegers P, de Vries MC, van Beusekom MM, van Dijck L, van den Broek JM. (2015). Comic strips help children understand medical research: targeting the informed consent procedure to children's needs. *Patient Educ Couns.*, 98(4), 518-24. doi: 10.1016/j.pec.2014.12.005.

141. Roberts KJ, Revenson TA, Urken ML, Fleszar S, Cipollina R, Rowe ME, Reis LL, Lepore SJ. (2016). Testing with feedback improves recall of information in informed consent: A proof of concept study. *Patient Educ Couns.*, 99(8), 1377-81. doi: 10.1016/j.pec.2016.03.014.

142. Diogo C. Haussen, Shannon Doppelheuer, Kiva Schindler, Jonathan A. Grossberg, Mehdi Bouslama, Meagan Schultz, Hilarie Perez, Alex Hall, Michael Frankel, and Raul G. Nogueira (2017). Utilization of a Smartphone Platform for Electronic Informed Consent in Acute Stroke Trials. *Stroke*, 48, 3156–3160 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018380>

143. Madeira, J. L., Rehbein, J., Christianson, M. S., Lee, M., Parry, J. P., Pennings, G., & Lindheim, S. R. (2018). Using the EngagedMD multimedia platform to improve informed consent for ovulation induction, intrauterine insemination, and in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 110(7), 1338-1346. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.045>

144. Phillippi JC, Doersam JK, Neal JL, Roumie CL. (2018). Electronic Informed Consent to Facilitate Recruitment of Pregnant Women Into Research. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*, 47(4), 529-534. doi: 10.1016/j.jogn.2018.04.134.
145. Soni H, Grando A, Murcko A, Bayuk M, Chandrashekar P, Mukundan M, Abrams M, Aliste MP, Hiestand M, Varkey J, Zhou W, Horrow C, Saks M, Sharp R, Whitfield MJ, Callesen M, Dye C, Chern D. (2017). Current State of Electronic Consent Processes in Behavioral Health: Outcomes from an Observational Study. *AMIA Annu Symp Proc.*, 2017, 1607-1616. eCollection 2017.
146. Madeira JL, Rehbein J, Christianson MS, Lee M, Parry JP, Pennings G, Lindheim SR. (2018). Using the EngagedMD multimedia platform to improve informed consent for ovulation induction, intrauterine insemination, and in vitro fertilization. *Fertil Steril.*, 110(7), 338-1346. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.045.
147. Cadigan RJ, Butterfield R, Rini C, Waltz M, Kuczynski KJ, Muessig K, Goddard KAB, Henderson GE. (2017). Online Education and e-Consent for GeneScreen, a Preventive Genomic Screening Study. *Public Health Genomics*, 20(4), 235-246. doi: 10.1159/000481359.
148. Simon CM, Schartz HA, Rosenthal GE, Eisenstein EL, Klein DW. (2018). Perspectives on Electronic Informed Consent From Patients Underrepresented in Research in the United States: A Focus Group Study. *J Empir Res Hum Res Ethics*, 3(4), 338-348. doi: 10.1177/1556264618773883.
149. St John ER, Scott AJ, Irvine TE, Pakzad F, Leff DR, Layer GT.. (2017). Completion of hand-written surgical consent forms is frequently suboptimal and could be improved by using electronically generated, procedure-specific forms. *Surgeon*, 15(4), 190-195. doi: 10.1016/j.surge.2015.11.004.
150. Robinson FG, Fields HW, Ness GM, Heinlein DJ, Gellin RG, Larsen PE. (2018). Development and Implementation of a Uniform Dental School-Wide Electronic Treatment Consenting Process for Patients. *J Dent Educ.*, 82(9), 949-960. doi: 10.21815/JDE.018.097.

151. Finkelstein J, Robins D, Liu (2019). Usability Inspection of Multipurpose Scalable Informed Consent Platform. *Stud Health Technol Inform.*, 4, 262:198-201. doi: 10.3233/SHTI190052.
152. McMahon C, Denaxas S. (2019). A novel metadata management model to capture consent for record linkage in longitudinal research studies. *Inform Health Soc Care*, 44(2),176-188. doi: 10.1080/17538157.2017.1364251.
153. Chhin V, Roussos J, Michaelson T, Bana M, Bezjak A, Foxcroft S, Hamilton JL, Liu FF. (2017). Leveraging Mobile Technology to Improve Efficiency of the Consent-to-Treatment Process. *JCO Clin Cancer Inform.*, 1, 1-8. doi: 10.1200/CCI.17.00041.
154. Statista (2020). *Revenue of the worldwide pharmaceutical market from 2001 to 2019* <https://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/#:~:text=The%20global%20pharmaceutical%20market%20has,just%20390%20billion%20U.S.%20dollars>
155. *Фармацевтичний ринок України 2019–2020: діагностика та прогноз* (2019, 23 вересня). Щотижневик аптека: Аптека.ua online. <https://www.apteka.ua/article/515352>
156. Кулицький С. (2019). Фармацевтична галузь і фармацевтичний ринок в Україні: стан і проблеми розвитку. *Україна: події, факти, коментарі. Центр досліджень соціальних комунікацій НБУВ* http://www.nbuv.gov.ua/index.php?option=com_content&view=article&id=4227:rinok-likarskikh-zasobiv-v-ukrajini-2&catid=8&Itemid=350
157. Doughman E. (2019). *‘Pharmerging’ Markets Expected to Lead Healthcare Growth* <https://www.pharmaceuticalprocessingworld.com/pharmerging-markets-expected-to-lead-healthcare-growth/>
158. Давнис В. В., Тинякова В. И.. (2005). Прогнозные модели экспертных предпочтений. *Изд-во Воронеж. гос. ун-та*, 248 с.

159. Postnikova, V. (2012). Analysis of approaches to formation of expert group membership focused on preparing and making decisions. *Science and Education of the Bauman MSTU*, 12(5), 333–346. <https://doi.org/10.7463/0512.0360720>
160. Шеламова, М. А., Инсарова, Н. И., & Лещенко, В. Г. (2010). *Статистический анализ медико-биологических данных с использованием программы Excel : учеб.-метод. пособие*.
161. Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., & Бабич, П. Н. (2000). Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. *К.: Морион*, 320, 2.
162. Ратушная К. Л., Доброва В. Е., Зупанец Е. А. (2014). Методические подходы к созданию стандартных операционных процедур в исследовательском центре при проведении клинических исследований. *Фармация*, 2, 25–28.
163. Нив, Г. (2005). *Пространство доктора Деминга*. Альпина Бизнес Букс
164. International Organization for Standardization (2012). *Standard ISO 15189:2012 Medical laboratories — Requirements for quality and competence*. <https://www.iso.org/standard/56115.html>
165. Plebani, M., & Sciacovelli, L. (2017). ISO 15189 Accreditation: Navigation Between Quality Management and Patient Safety. *Journal of Medical Biochemistry*, 36(3), 225–230. doi:10.1515/jomb-2017-0038
166. Sciacovelli, L., Aita, A., Padoan, A., et al. (2017). ISO 15189 accreditation and competence: a new opportunity for laboratory medicine. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 2:79, 1–5.
167. Верховна Рада України (1996). *Закон України «Про лікарські засоби» зі змінами*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>
168. Верховна Рада України (2015). *Закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності» зі змінами*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/222-19#Text>
169. Верховна Рада України (2003). *Цивільний кодекс України (зі змінами)*. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15#Text>

170. Верховна Рада України (2003). *Господарський кодекс України* (зі змінами). <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/436-15#Text>
171. ДСТУ 2923-94 Засоби лікарські. Терміни та визначення;
172. ДСТУ ISO 9001-2001 Системи управління якістю. Вимоги;
173. ДСТУ 1.0:2003 Національна стандартизація. Основні положення;
174. ДСТУ 1.1:2003 Національна стандартизація. Стандартизація та суміжні види діяльності. Терміни та визначення основних понять;
175. ДСТУ 1.2:2003 Національна стандартизація. Правила розроблення національних нормативних документів;
176. ДСТУ 1.5:2003 Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів;
177. Наказ МОЗ України № 95 від 16.02.2009 р. «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» із змінами, внесеними Наказами МОЗ України № 757 від 07.09.2010 р.; № 809 від 24.09.2010 р.; № 392 від 06.07.2011 р.; № 634 від 03.10.2011 р.; № 118 від 14.02.2013 р.; № 398 від 18.05.2013 р.; № 617 від 18.07.2013 р.; № 100 від 05.02.2014 р.; № 180 від 13.03.2014 р.; № 497 від 16.07.2014 р.; № 478 від 30.07.2015 р.; № 798 від 29.07.2016 р.; № 1169 від 26.09.2017 р.
178. Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» із змінами, внесеними згідно з наказами № 523 від 12.07.2012, № 304 від 06.05.2014, № 966 від 18.12.2014, № 639 від 01.10.2015
179. Настанова: Лікарські засоби. Належна клінічна практика СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008;
180. Настанова: Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016;
181. The ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting (Керівництво ICH з поводження з даними щодо клінічної безпеки: Терміни і стандарти для термінової звітності);

182. CPMP/IGH/137/95 (E3) Note for guidance on structure and content of clinical study reports, 1995 (CPMP/ICH/137/95 (E3) Керівництво щодо структури та змісту звітів з клінічного вивчення, 1995);

183. Risk-based monitoring improves site performance and investigator satisfaction [Internet]. Durham, IPA: Quintiles; 2016. Available <https://www.iqvia.com/-/media/library/white-papers/riskbased-monitoring-improves-site-performance-and-investigator-satisfaction.pdf?vs=1>

184. Transform clinical development through advances in risk-based monitoring [Internet]. Durham, IPA: Quintiles; 2015. <http://www.quintiles.co.jp/-/media/library/white-papers/transform-clinical-development-through-advances-in-risk-based-monitoring.pdf>

185. Jeong, I. S., Jeong, J. H., Hwang, Y. S., & Youn, J. H. (2018). Clinical Research Coordinators' Attitude Toward Risk-Based Monitoring. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 53(5), 691–695. <https://doi.org/10.1177/2168479018793132>

186. Tantsyura, V., Dunn, I. M. C., Fendt, K., Kim, Y. J., Waters, J., & Mitchel, J. (2015). Risk-Based Monitoring: A Closer Statistical Look at Source Document Verification, Queries, Study Size Effects, and Data Quality. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 49(6), 903–910. <https://doi.org/10.1177/2168479015586001>

187. Meeker-O'Connell A, Sam LM, Bergamo N, Little JA. (2016). TransCelerate's clinical quality management system: from a vision to a conceptual framework. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 50(4), 397-413.

188. Жулай Т.С., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Колодєзна Т.Ю. (2018). Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового назального спрею на основі енісаміуму йодиду: інформ. лист № 333-2018. К.: Укрмедпатентінформ., 4 с.

189. Myronenko, S., Grechko, N., & Bezditko, K. (2015). Challenges of Clinical Site Management in Eastern Europe and Cross-Regional. *Applied Clinical Trials*. <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/challenges-clinical-site-management-eastern-europe-and-cross-regional-prospective>

190. *Клінічні випробування: чого чекати у майбутньому?* (2016, 14 листопада). Щотижневик аптека: Аптека.ua online. <https://www.apteka.ua/article/390603>

191. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України (2019). *Інформація щодо клінічних випробувань в Україні*. <https://clinicaltrials.dec.gov.ua/>

192. European comission. (2013). Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*, II, 343/1-343/14. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF>

193. European Parliament. (2004). Directive 2004/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). *Official Journal L*, 050, 0028 – 0043. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32004L0009>

194. European Parliament. (2004). Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances. *Official Journal L*, 050, 0044 – 0059.

195. Dobrova V. Ye., Ratushna K. L. (2019). ISO 9001:2015 and updated guideline for good clinical practice: considerations for synergic application. *Збірник матеріалів XIII науково-практичної конференції "Управління якістю в фармації"*, 17.05.2019 р., 47.

196. Dobrova V. Ye., Ratushna K.L., Grintsov Ie. F., Bezugla N.P. (2017). The comparative analysis of the iso 9001: 2015 standard and Good Clinical Practice guidelines: the framework for improving management of clinical trials. *Clinical pharmacy*, 21 (2), 4-10.

197. Zupanets K.O., Ratushna K.L., Dobrova V. Ye., Andreeva O.O. (2014). Implementation of imitation modelling for quantative risk assessment in clinical trial data collection. *Clinical pharmacy*, 18 (4), 23-31.

198. Ratushna K.L. (2015). Development of the method for assessment and control of the data management system in clinical trials based on key risk indicators. *Clinical pharmacy*, 19 (1), 17-24.
199. Коляда Т. (2019). Правове регулювання клінічних досліджень в Україні: стан, проблеми, перспективи. *Молодий вчений*, 5 (69), 472–476.
200. Vereshak V., Dobrova V., Proskurnia O. (2018). Удосконалення системи менеджменту центрів надання дослідницьких послуг шляхом застосування методу FMEA. *Management and Entrepreneurship: Trends of Development*, 4 (6), 8-19.
201. Zupanets K., Bezugla N., Tarasenko O., Komarova A. (2020). HACCP as a risk management tool for ensuring biosamples quality. *Accreditation and Quality Assurance*, 25 (5), 383-386.
202. Komarova A.P., Zupanets K.O., Andrieieva O.O. (2019). The mapping procedure as an essential process during clinical trials. *Clinical pharmacy*, 23 (4), 38-44.
203. Zupanets KO, Ratushna KL, Dobrova VE (2015). Risk Assessment of data quality using the FMEA analysis method. *Clinical pharmacy*, 19 (3), 4-10.
204. Zupanets K.O., Dobrova V. Ye. (2016). Process model of the trial site quality management system. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9 (3), 225-228.
205. Zupanets K.O., Dobrova V. Ye. (2016). E-management and electronic case report form as an essential tool of centralized clinical trial monitoring. *Фармацевтичний часопис*, 2, 39-42.
206. Zupanets K.O., Dobrova V. Ye., Andreeva O.O. (2016). Електронна індивідуальна реєстраційна форма як інструмент управління якістю клінічних досліджень з біоеквівалентності. *Management, economy and quality assurance in pharmacy*, 1 (45), 19-25.
207. Dobrova V. Ye. (2013). Methodical principles of assessment of financial compensation for clinical trial volunteer participants. *Zaporozhskij Medicinskij Zhurnal*, 112 (5), 112-115.

208. Zupanets K.O., Dobrova V. Ye., Kolodyezna T. Yu. (2016). Study of the trial subjects' protection aspects in Phase I clinical trials and bioequivalence studies. *Zaporozhye Medical Journal*, 2, 93-98.

209. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2016). Assesment of the quality of life of healthy volunteers – participants in clinical trials. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8 (4), 1414-1422.

210. Доброва В.Є., Зупанець К.О., Місюрьова С.В., Мазур Н.С. (2015). Забезпечення якості гематологічних досліджень на прикладі валідації методики визначення концентрація гемоглобіну в біологічних рідинах гемоглобінціанідним методом. *Системи обробки інформації*, 2, 104-107.

211. Місюрьова С. В., Доброва В. Є., Свід Н. О., Отрішко І. А. (2018). Впровадження системи якості згідно з державним стандартом ISO 15189:2015 у лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету: прикладні аспекти. *Клінічна фармація*, 22 (1), 28-33.

212. Місюрьова С. В., Доброва В. Є., Свід Н. О., Отрішко І. А., Сахарова Т. С. (2018). Забезпечення якості біохімічних досліджень за допомогою валідаційних процедур у лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету на прикладі методик визначення рівнів загального та прямого білірубину у біологічних рідинах. *Клінічна фармація*, 22 (2), 52-57.

213. Сидорко І., Байцар Р. (2017). Забезпечення якості діяльності клініко-діагностичних лабораторій. *Управління якістю в освіті та промисловості: досвід, проблеми та перспективи : тези доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції пам'яті професора Петра Столярчука, Львів, 11–12 травня 2017 року*, 215–217.

214. Доброва В.Є., Попов О.С., Місюрьова С.В. (2019). Науково-практичне обґрунтування процедури терапевтичного лікарського моніторингу на прикладі вальпроєвої кислоти: валідація аналітичної методики. *Clinical pharmacy*, 23 (3), 19-26.

215. Ратушна, К. Л., Зупанець, К. О., & Доброва, В. Є. (2014). Дослідження рівня професійної підготовки фахівців з клінічних досліджень на базі системи самооцінок. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації фармації*, 33(1), 36–42.

216. Зупанець К.О., Доброва В.Є. (2016). Модель взаємодії між сторонами, залученими до управління клінічними випробуваннями, в процесі роботи з даними. *Клінічна фармація*, 20 (1), 26-32.

217. Доброва В. Є. (2013). Модель взаємодії персоналу при організації системи управління даними у клінічних випробуваннях. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*, 3, 30-35.

218. Зупанець І.А., Доброва В.Є., Попов О.С., Козирєва О.М., Сумець О. М. (2019). Належна освітня підготовка професіоналів клінічних досліджень як запорука якісного менеджменту у сфері клінічних випробувань в Україні. «Професійний менеджмент у сучасних умовах розвитку ринку» : Матеріали доповідей VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю (1 листопада 2019 р.), 320–322.

219. Meeker-O'Connell A. Borda M.M., Sam L.M. (2015). Enhancing quality and efficiency in clinical development through a clinical QMS conceptual framework: concept paper vision and outline. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 49 (5), 615-622 DOI: 10.1177/2168479015596018

220. Зупанець К.О. (2017 р.). *Теоретичні та науково-прикладні засади управління клінічними дослідженнями лікарських засобів на місці проведення випробувань*. 549 с.

ДОДАТКИ

Повноваження державних органів влади, що здійснюють державне регулювання у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації

Орган влади	Повноваження
Кабінет Міністрів України	✓ здійснення державної політики у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації; ✓ визначення пріоритетних напрямів розвитку сфер електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації; ✓ координація діяльності органів, що здійснюють державне регулювання у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації, крім Національного банку України; ✓ прийняття у межах своїх повноважень нормативно-правових актів у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації; ✓ державна підтримка розвитку сфер електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації; ✓ організація міжнародного співробітництва у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації; ✓ здійснення інших повноважень у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації, визначених законом.
Міністерство юстиції України	✓ розроблення нормативно-правових актів у сфері електронних довірчих послуг; ✓ розроблення норм, стандартів у сфері електронних довірчих послуг; ✓ надання адміністративної послуги шляхом внесення юридичних осіб та фізичних осіб - підприємців, які мають намір надавати електронні довірчі послуги, до Довірчого списку; ✓ функціонування програмно-технічного комплексу центрального засвідчувального органу та захисту інформації, що в ньому обробляється, відповідно до вимог законодавства; ✓ функціонування веб-сайту центрального засвідчувального органу; ✓ ведення Довірчого списку; ✓ ведення реєстру чинних, блокованих та скасованих сертифікатів відкритих ключів; ✓ генерації пари ключів та створення самопідписаних кваліфікованих сертифікатів електронної печатки центрального засвідчувального органу; ✓ надання кваліфікованих електронних довірчих послуг надавачам електронних довірчих послуг з використанням самопідписаного сертифіката електронної печатки центрального засвідчувального органу, що призначений для надання таких послуг; ✓ надання послуги постачання передачі сигналів точного часу, синхронізованого з Державним еталоном одиниць часу і частоти;

	✓ погодження розроблених постачальниками електронних довірчих послуг порядків синхронізації часу із Всесвітнім координованим часом (UTC); ✓ погодження планів припинення діяльності кваліфікованих постачальників електронних довірчих послуг; ✓ приймання та зберігання документованої інформації, сформованих кваліфікованих сертифікатів відкритих ключів, реєстру чинних, блокованих та скасованих кваліфікованих сертифікатів відкритих ключів у разі припинення діяльності кваліфікованого постачальника електронних довірчих послуг; ✓ розгляд пропозицій (зауважень) суб'єктів відносин у сфері електронних довірчих послуг щодо удосконалення державного регулювання сфери електронних довірчих послуг; ✓ надання суб'єктам відносин у сфері електронних довірчих послуг консультацій з питань, пов'язаних з наданням електронних довірчих послуг; ✓ інформування контролюючого органу про обставини, які перешкоджають діяльності центрального засвідчувального органу; ✓ забезпечення взаємного визнання українських та іноземних сертифікатів відкритих ключів та електронних підписів, що використовуються під час надання юридично значущих електронних послуг; ✓ забезпечення цілодобового доступу до реєстру чинних, блокованих та скасованих сертифікатів відкритих ключів та до інформації про статус сертифікатів відкритих ключів через телекомунікаційні мережі загального користування; ✓ скасування, блокування та поновлення кваліфікованих сертифікатів відкритих ключів у випадках, передбачених цим Законом; ✓ забезпечення інтероперабельності та технологічної нейтральності національних технічних рішень, а також недопущення їх дискримінації; ✓ проведення оцінки стану розвитку сфери електронних довірчих послуг за результатами проведення аналізу інформації про діяльність постачальників електронних довірчих послуг та засвідчувального центру, наданої в порядку, встановленому головним органом у системі центральних органів виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері електронних довірчих послуг; ✓ забезпечення державного регулювання з питань електронної ідентифікації з використанням електронних довірчих послуг в межах своєї компетенції відповідно до цього Закону; ✓ здійснення інших повноважень у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації, визначених законом.
Державна служба спеціального зв'язку та захисту інформації	✓ забезпечення державного контролю за дотриманням вимог законодавства у сфері електронних довірчих послуг; ✓ встановлення вимог з безпеки та захисту інформації до кваліфікованих надавачів електронних довірчих послуг та їхніх відокремлених пунктів реєстрації; ✓ погодження регламентів роботи центрального засвідчувального органу, засвідчувального центру та юридичних осіб, фізичних осіб - підприємців, які мають намір надавати електронні довірчі послуги; ✓ забезпечення взаємодії з центральним засвідчувальним органом, засвідчувальним центром та органами з оцінки відповідності з питань

	державного нагляду (контролю) за дотриманням вимог законодавства у сфері електронних довірчих послуг; ✓ забезпечення співпраці з органами з питань захисту персональних даних шляхом інформування про порушення законодавства у сфері захисту персональних даних, виявлені під час проведення контролюючим органом перевірок кваліфікованих надавачів електронних довірчих послуг; ✓ забезпечення аналізу документів про відповідність за результатами проведення процедур оцінки відповідності кваліфікованих надавачів електронних довірчих послуг; ✓ забезпечення видання приписів щодо усунення порушень вимог законодавства у сфері електронних довірчих послуг; ✓ забезпечення накладення адміністративних штрафів за порушення вимог законодавства у сфері електронних довірчих послуг; ✓ забезпечення державного регулювання з питань електронної ідентифікації з використанням електронних довірчих послуг у межах своєї компетенції відповідно до цього Закону; ✓ забезпечення визначення стандартів, що застосовуються при наданні довірчих послуг у сфері спеціального зв'язку; ✓ здійснення інших повноважень у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації, визначених законом.
Державне агентство з питань електронного урядування	✓ участь у розробці норм, стандартів у сфері електронної ідентифікації; ✓ встановлення вимог до засобів електронної ідентифікації, рівнів довіри до засобів електронної ідентифікації для їх використання у сфері електронного урядування; ✓ здійснення інших повноважень у сфері електронної ідентифікації, визначених законом.
Національний банк України	✓ встановлення вимог, яким повинні відповідати кваліфіковані надавачі електронних довірчих послуг, внесені до Довірчого списку за поданням засвідчувального центру, у тому числі вимог до їхніх програмно-технічних комплексів; ✓ встановлення порядку надання та використання електронних довірчих послуг у банківській системі України та при здійсненні переказу коштів; ✓ встановлення порядку надання послуги постачання передачі сигналів точного часу засвідчувальним центром кваліфікованим надавачам електронних довірчих послуг, внесеним до Довірчого списку за поданням засвідчувального центру, та визначення джерела синхронізації часу; ✓ державне регулювання з питань електронної ідентифікації у банківській системі України; ✓ здійснення інших повноважень у сферах електронних довірчих послуг та електронної ідентифікації у банківській системі України, визначених законом.

Аналіз наукових літературних джерел щодо необхідності розробки нових інструментів для підвищення якості проведення процесу отримання ІЗ

<i>Автори</i>	<i>Назва джерела та рік видання</i>	<i>Основні положення та пропозиції стосовно підвищення рівня розуміння інформації у формі ІЗ</i>
Eric W. Ng, Padmaja Chiruvolu, Gweneth F. Levy, Brent R. Allan, Diego F. Wyszynski	Contraception language in informed consent forms: a survey of biopharmaceutical companies 2012	Проведено аналіз повноти надання біофармацевтичними компаніями інформації в формі ІЗ про умови проведення КВ. Показано, що тільки 60% компаній у своїх формах ІЗ зазначали умови аспектів участі у КВ на достатньому для адекватного розуміння рівні.
Ihn Sook Jeong, Dong-Hee Kim, Myunghee Kim, So Hee Kim, Dongwook Jeong	Exposure to and understanding of technical terms in informed consent forms for biomedical research 2012	Було показано, що пацієнти розуміють всього лише 3 з 10 технічних термінів, пов'язаних з КВ III фази, які зустрічаються у формах ІЗ. У зв'язку з цим дослідниками було зроблено припущення про можливе використання аудіовізуальних матеріалів і заміні технічних термінів простою мовою при поясненні термінів і суті майбутнього дослідження добровольцям.
Ihn Sook Jeong, Jang Hee Hong, Sun Kyung Jung, Juhee Cho, Jae Sim Jeong	The effect of feedback with photo-novella information sheets on subjects' understanding in informed consent for research 2012	Було з'ясовано, що повторні опитування добровольців і надання інформації в формі ІЗ у вигляді фотоновели покращує рівень сприйняття та розуміння досліджуваними інформації, наведеної у формі ІЗ.
Mark Hochhauser	The informed consent form: document development and evaluation 2000	Проведено аналіз стилю написання інформації в формах ІЗ на предмет доступності мови для добровольців. Результатом проведеного аналізу стали рекомендації для укладачів форм ІЗ, що містять сильні та слабкі сторони тексту ІЗ та письмової інформації для добровольців/ пацієнтів.

Benjamin Freedman	A moral theory of informed consent 1975	Особливо важливим є самостійність прийняття рішення: дослідники не мають права будь-яким чином впливати на процес прийняття рішення суб'єктом щодо участі в КВ.
Ruth Macklin	'Due' and 'Undue' inducements: on paying money to research subjects 1981	Було зазначено, що дуже важливим для захисту прав, здоров'я та благополуччя досліджуваних є добровільність участі у КВ, без примусу погрозами або обіцянки занадто великої винагороди, оскільки це відповідає принципам моралі і етики.
Christine Grady	Money for research participation: does it jeopardize informed consent? 2001	Визначено, що надто велика грошова винагорода добровольцям за участь у дослідженні може порушувати саму концепцію ІЗ впливати на прийняття рішення досліджуваними.
Grant P. Bagley	Informed consent: the food and drug administration perspective 1993	Вказано, що однією з вимог до змісту форми ІЗ є подача інформації у формі, доступній для сприйняття суб'єктами дослідження. Тому незалежно від форми подачі інформації, дослідник повинен упевнитися в тому, наскільки добре доброволець розуміє інформацію, наведену в формі ІЗ.
Zupanets K. O., Dobrova V. Ye., Kolodeznaya T. Yu, Ratushnaya K. L.	The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing trials of drugs 2015	Проведені наукові дослідження показали, що добровольці часто переоцінюють ступінь свого розуміння інформації, з якою вони ознайомлюються перед підписанням форми ІЗ (показано статистично значущу різницю між самооцінкою добровольців та реальним розумінням термінів). Зроблено висновок про необхідність розробки додаткових інструментів для підвищення ступеня розуміння медичної інформації, що міститься у формі ІЗ.

Зупанець К. О., Доброва В. Є., Колодєзна Т. Ю.	Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності 2016	Дослідження показали, що переоцінка ступеня розуміння отриманої інформації, що здається добровольцям, призводить до того, що досліджувані не мають запитань до дослідника, що може призвести до виникнення невідповідностей в ході участі у випробуванні. На базі цих результатів було розроблено рекомендації для дослідників стосовно проведення процедури підписання ІЗ для підвищення її якості та ефективності.
Marcus H.J., Jain A., Grieve J., Dorward N.L.	Informed Consent for Patients Undergoing Transsphenoidal Excision of Pituitary Adenoma: Development and Evaluation of a Procedure-Specific Online Educational Resource 2018	Показано ефективність використання освітнього веб-сайту з інформацією стосовно захворювання, технологій і схем його лікування при проведенні процедури отримання ІЗ.
Spertus J.A., Bach R., Bethea C., Chhatrwalla A., Curtis J.P., Gialde E., Guerrero M., Gosch K., Jones P.G., Kugelmass A., Leonard B.M., McNulty E.J., Shelton M., Ting H.H., Decker C.	Improving the process of informed consent for percutaneous coronary intervention: patient outcomes from the Patient Risk Information Services Manager (ePRISM) study 2015	Дослідниками було розроблено персоніфіковану форму ІЗ, інформація в котрій була викладена більш простою мовою та з використанням фото процедури, а також опитувальником. Порівняння персоніфікованої форми ІЗ зі стандартною показало статистично значущу відмінність у розумінні медичної інформації пацієнтами та більшу зацікавленість у процесі спільного прийняття рішення.
Mednick Z., Irrcher I., Hopman W.M., Sharma S.	Assessing a narrated white board animation as part of the consent process for intravenous fluorescein angiography: a randomized educational study 2016	Проведене дослідження показало, що пацієнти, які в ході інформування щодо процедури мали можливість переглянути розроблену дослідниками анімацію на білій дошці, мали значно вище розуміння процедури в порівнянні з пацієнтами, що пройшли стандартне інформування. Зроблено висновок про необхідність подальшого вивчення впровадження мультимедійного інформування й під час інших процедур.

Lattuca B., Barber-Chamoux N., Alos B., Sfaxi A., Mulliez A., Miton N., Levasseur T., Servoz C., Derimay F., Hachet O., Motreff P., Metz D., Lairez O., Mewton N., Belle L., Akodad M., Mathivet T., Ecarnot F., Pollet J., Danchin N., Steg P.G., Juillière Y., Bouleti C.	Impact of video on the understanding and satisfaction of patients receiving informed consent before elective inpatient coronary angiography: A randomized trial 2018	Доведено ефективність використання освітнього відео при проведенні процедури отримання ІЗ перед коронарною ангіографією – показана більша поінформованість та задоволеність пацієнтів.
Natavio M.F., Cortessis V.K., Zite N.B., Ciesielski K., Eggers H., Brown N., Segall-Gutierrez P.	The use of a low-literacy version of the Medicaid sterilization consent form to assess sterilization-related knowledge in Spanish-speaking women: results from a randomized controlled trial 2018	Дослідниками було доведено, що спеціально створена форма ІЗ з низьким рівнем грамотності підвищила рівень розуміння специфічних медичних термінів, що було наведено у формі.
Grootens-Wiegers P., de Vries M.C., van Beusekom M.M., van Dijck L., van den Broek J.M.	Comic strips help children understand medical research: targeting the informed consent procedure to children's needs	Доведено ефективність використання фотонovel в якості подання інформації у формі ІЗ для дітей – визначено вищий рівень розуміння інформації та більший позитивний відгук.

Анкета для оцінки стану впровадження СУЯ в організаціях, що залучаються до проведення КВ ЛЗ та дослідження наявності проблем взаємодії сторін-учасників КВ

Шановні колеги!

Просимо Вас взяти участь в анкетуванні, яке допоможе нам провести оцінку тренінг-семінару та здійснити подальшу роботу щодо його поліпшення. Результати анкетування є анонімними і не впливають на отримання Вами сертифіката учасника.

У відповідях на запитання анкети просимо Вас позначити Вашу відповідь «х» або «✓».

РОЗДІЛ I

1. Ініціали

2. Освіта:

- | | |
|-------------------------------------|--|
| ☐ медична | ☐ фармацевтична |
| ☐ біологічна | ☐ інша _____ |

3. Стаж роботи в сфері клінічних випробувань:

- ☐ менше 1 року ☐ від 1 до 5 років ☐ від 5 до 10 років ☐ більше 10 років

4. Кількість клінічних випробувань, у яких Ви брали участь

- ☐ менше 2 ☐ від 2 до 5 ☐ від 5 до 10 ☐ більше 10

5. Місце роботи:

- | | |
|---|---|
| ☐ місце проведення випробувань (ЛПЗ) | ☐ співробітник лабораторії, яка бере участь у КВ |
| ☐ контрактно-дослідницька організація | ☐ регуляторні органи |
| ☐ спонсор | ☐ член комісії з питань етики при ЛПЗ |
| ☐ аутсорсингова компанія (наприклад, лабораторії, що не входять до складу ЛПЗ) | ☐ інше _____ |

6. Функції, які Ви виконували в клінічних дослідженнях:

- | | |
|---|---|
| ☐ відповідальний дослідник | ☐ адміністрація ЛПЗ |
| ☐ координатор дослідження | ☐ дослідник/ співдослідник |
| ☐ клінічний провізор | ☐ фахівець з якості |
| ☐ медична сестра | ☐ монітор клінічного дослідження |
| ☐ представник регуляторного органа | ☐ інше _____ |

7. Кількість семінарів/тренінгів з вимог ICH GCP, в яких Ви брали участь раніше _____

8. Наскільки часто Ви відвідуєте заходи з підвищення кваліфікації та професійного рівня з питань організації та проведення клінічних випробувань?

- ☐ менше 1 разу на рік ☐ 1 раз на рік ☐ 2 рази на рік ☐ 3 і більше разів на рік

9. Наскільки інформативним та корисним був для Вас проведений семінар? (від 0 — зовсім не було нової інформації до 5 — вся інформація була новою)

- ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5

10. Наскільки (у відсотковому вираженні) Ви оновили свої знання у сфері клінічних випробувань?

- ☐ 0-25 ☐ 25-50 ☐ 50-75 ☐ 75-100.

11. Чи будете Ви використовувати отримані знання у своїй подальшій роботі?

- ☐ так ☐ ні

12. Чи вважаєте Ви достатнім для підвищення Вашої кваліфікації відвідування тренінгів спонсорів, періодичних тренінгів з питань клінічних випробувань, семінарів ДП «ДЕЦ МОЗ України» та ін.?

- ☐ так
☐ ні
☐ інше _____

13. Чи знаєте Ви, що до Національного класифікатора професій ДК 003:2010 (зміна №2) включено професію «Професіонал з клінічних випробувань»?

- ☐ так ☐ ні

14. Національний фармацевтичний університет відкрив нові освітньо-професійні програми «Клінічні дослідження» та «Менеджмент клінічних випробувань» для отримання вищої освіти рівня магістр (заочна форма). По завершенню навчання надається кваліфікація «Професіонал клінічних випробувань» або «Менеджер (управитель) з громадської охорони здоров'я». Чи зацікавило б Вас навчання за однією з цих освітньо-професійних програм?

- ☐ так ☐ ні

15. Змістом нових освітньо-професійних програм «Клінічні дослідження» та «Менеджмент клінічних випробувань» передбачено викладання низки дисциплін. Проранжуйте наступні навчальні курси за ступенем їх важливості для підготовки з питань організації та проведення клінічних випробувань.

Шкала оцінки: 15 — найбільш важлива складова, 1 — найменш важлива, 0 — не можу оцінити (якщо декілька курсів на Вашу думку мають однакову цінність — оцініть їх однаковими балами).

1.	Методологія і організація наукових досліджень	
2.	Менеджмент	
3.	Управління якістю в клінічних дослідженнях	
4.	Правові аспекти в сфері клінічних випробувань	
5.	Управління даними у клінічних дослідженнях	
6.	Біоетика в клінічних дослідженнях	
7.	Належна клінічна практика	
8.	Методи вивчення еквівалентності лікарських засобів	
9.	Належна лабораторна практика	
10.	Клінічна фармакологія в клінічних дослідженнях	
11.	Ризик-менеджмент	
12.	Тайм-менеджмент	
13.	Організація праці менеджера	
14.	Статистичні методи і аналіз даних у клінічних дослідженнях	
15.	Клінічна епідеміологія та статистичні методи оцінки результатів	

Дякуємо за співпрацю!

РОЗДІЛ II

Важливим елементом проведення клінічного випробування на належному рівні відповідно до ICH GCP є управління його якістю. Просимо Вас відповісти на декілька запитань стосовно систем управління якістю при організації та проведенні клінічних випробувань лікарських засобів.

1. Чи функціонує у Вашій організації система управління якістю (СУЯ) для клінічних випробувань?

☐ так

☐ ні

2. Чи сертифікована СУЯ, що використовується при організації та проведенні клінічних випробувань?

☐ так

☐ ні

3. Які інструменти менеджменту якості клінічних випробувань використовуються у Вашій організації?

- ☐ ризик-орієнтовані підходи до менеджменту якості
- ☐ рутинний контроль якості з боку фахівця з якості / керівництва
- ☐ CAPA-планування

- ☐ системний підхід до забезпечення якості КВ
- ☐ проведення моніторингів/ аудитів
- ☐ інше _____
- ☐ немає відповіді

4. Які з інструментів менеджменту якості клінічних випробувань Ви вважаєте найбільш зручними у використанні?

- ☐ ризик-орієнтовані підходи до менеджменту якості
- ☐ рутинний контроль якості з боку фахівця з якості / керівництва
- ☐ CAPA- планування

- ☐ системний підхід до забезпечення якості КВ
- ☐ проведення моніторингів/ аудитів
- ☐ інше _____
- ☐ немає відповіді

5. Чи існує необхідність розробки додаткових інструментів для поліпшення менеджменту якості клінічних випробувань у Вашій організації?

☐ так

☐ ні

6. Які цілі, на Вашу думку, переслідує інспекція / моніторинг / аудит?

- ☐ поліпшення якості організації та проведення КВ
- ☐ рутинний контроль якості
- ☐ перевірка відповідності нормативно-регуляторним вимогам
- ☐ перевірка якості виконання всіх процедур

- ☐ перевірка документування процесів організації та проведення КВ
- ☐ виявлення помилок
- ☐ інше _____
- ☐ немає відповіді

7. В яких випадках необхідне складання САРА-плану при організації та проведенні клінічних випробувань лікарських засобів?

- ☐ тільки після аудитів
- ☐ за результатами моніторингу
- ☐ після внутрішнього контролю якості
- ☐ після кожного аудиту, моніторингу та внутрішнього контролю якості

8. Чого, на Вашу думку, не вистачає для впровадження в практичну діяльність методу САРА-планування?

- | | |
|--|--|
| ☐ міжнародних керівництв/ настанов | ☐ методики проведення процесу |
| ☐ методики складання САРА-плану | ☐ регуляторних вимог |
| ☐ рекомендацій щодо комунікацій з іншими сторонами-учасниками | ☐ інше _____ |

9. Чи необхідна стандартизація процесів роботи щодо усунення та попередження невідповідностей з використанням САРА-планування?

- ☐ так ☐ ні

10. Оцініть, будь ласка, на скільки часто виникають проблеми в комунікаціях з іншими сторонами-учасниками процесу усунення та попередження невідповідностей з використанням САРА-планування?

- | | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|
| ☐ не виникають | ☐ часто |
| ☐ рідко | ☐ дуже часто |
| ☐ іноді | |

11. На яких етапах взаємодії з різними сторонами-учасниками процесів організації і проведення клінічних випробувань виникають труднощі? Вкажіть з якими саме (оберіть усі необхідні варіанти).

- | ☐ планування КВ | ☐ організація КВ | ☐ проведення КВ |
|--|--|--|
| ☐ контрактно-дослідна організація | ☐ контрактно-дослідна організація | ☐ контрактно-дослідна організація |
| ☐ місце проведення випробування | ☐ місце проведення випробування | ☐ місце проведення випробування |
| ☐ спонсор | ☐ спонсор | ☐ спонсор |
| ☐ регуляторні органи | ☐ регуляторні органи | ☐ регуляторні органи |
| ☐ аутсорсингові компанії | ☐ аутсорсингові компанії | ☐ аутсорсингові компанії |

12.3 якими проблемами Ви стикаєтеся в процесі взаємодії з іншими сторонами-учасниками клінічних випробувань?

- | | |
|---|---|
| ☐ відсутність вказівок з проведення будь-якого процесу | ☐ необхідність розробки і впровадження нових форм / процедур |
| ☐ розбіжність наявних процедур / форм у сторін, що взаємодіють | ☐ різниця у вимогах при роботі з різними організаціями |
| ☐ необхідність часткої зміни процедур / форм | ☐ інше _____ |

13.3 Вашої точки зору, чи необхідне проведення стандартизації / гармонізації СУЯ різних сторін-учасників процесів організації та проведення клінічних випробувань?

- ☐ так ☐ ні

14.3 Вашої точки зору, в яких питаннях існують складнощі в роботі системи управління якістю з погляду організації та проведення клінічних випробувань?

15. На скільки, на Вашу думку, існує необхідність впровадження електронної інформованої згоди в клінічні випробування лікарських засобів в Україні?

- | | |
|--|--|
| ☐ дуже необхідно | ☐ скоріше не потрібно |
| ☐ необхідно | ☐ не потрібно |
| ☐ скоріше необхідно | ☐ складно відповісти |

16. В яких аспектах Ви вбачаєте перешкоди для впровадження електронної інформованої згоди в сферу організації та проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Україні?

- ☐ неналежний рівень комп'ютерного забезпечення організацій
- ☐ брак персоналу з необхідними навичками
- ☐ необхідність додаткових витрат
- ☐ незрозумілість процесів взаємодії з іншими сторонами-учасниками
- ☐ складність практичного використання
- ☐ інше _____

Дякуємо за співпрацю!

Загальна характеристика респондентів

<i>Характеристика</i>	<i>Розподіл респондентів, % (n)</i>
1	2
Освіта	
медична	91,7 (199)
фармацевтична	3,2 (7)
біологічна	1,8 (4)
інша	4,2 (9)
Стаж роботи у сфері КВ	
менше 1 року	19,4 (42)
1 — 5 років	20,3 (44)
5 — 10 років	22,1 (48)
більше 10 років	36,4 (79)
Кількість КВ за участю респондента	
менше 2	23,96 (52)
2 - 5	16,6 (36)
5 - 10	25,4 (55)
більше 10	29,5 (64)
Місце роботи	
МПВ	89,4 (194)
КДО	2,3 (5)
лабораторія	2,3 (5)
комісія з питань етики	4,2 (9)
інше	3,7 (8)
Функції у КВ	
відповідальний дослідник	17,5 (38)
координатор дослідження	24,9 (54)
клінічний провізор	5,99 (13)
медична сестра	8,8 (19)
адміністрація ЗОЗ	0,9 (2)

1	2
дослідник/ співдослідник	62,2 (135)
спеціаліст з якості	0,5 (1)
монітор	1,4 (3)
інше	8,8 (19)
В організації функціонує СУЯ	
так	49,8 (108)
ні	41 (89)
немає відповіді	9,2 (20)
СУЯ є сертифікованою	
так	39,6 (86)
ні	60,4 (131)

Акти впровадження результатів дисертаційної роботи

Г1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 Клініко-діагностичного центру
 Національного фармацевтичного університету
 проф. Попов С.Б.
 « 05 » _____ 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** положення СОП «Порядок роботи щодо проведення корекції та попередження виникнення невідповідностей шляхом використання методу САРА-планування»
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
3. **Укладачі (автори):** Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодезна Т.Ю.
4. **Джерела інформації:**
 1. СОП № А-21/1/2018 «Порядок роботи щодо проведення корекції та попередження виникнення невідповідностей шляхом використання методу САРА-планування»;
 2. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018). Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 10-16.
 3. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye., Zupanets K.O., Liapunova O.O. (2018). Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials. *Клінічна фармація*, 22 (4), 4-11.
5. **Ким і коли впроваджено:** Клініко-діагностичним центром Національного фармацевтичного університету, 2019 р.
6. **Ефективність впровадження:** запропонована стандартна операційна процедура була впроваджена в науково-дослідну роботу, що дозволяє підвищити якість проведення досліджень лікарських засобів.
7. **Зауваження та пропозиції:** висловлюємо побажання щодо продовження розробок у напрямку всебічного забезпечення якості при організації та проведенні клінічних випробувань лікарських засобів.

Відповідальний за впровадження:

Старша медична сестра КДЦ НФаУ

« 05 » Вересня 2019 р.



Г.В. Маслій

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Технічний директор
АТ «Фармак»
Г ОЙ А.М.
« 15 » липня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** положення статей «Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials» та «Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials»
2. **Ким запропоновано, адреса виконувача:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
3. **Укладачі (автори):** Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодезна Т.Ю.
4. **Джерела інформації:**
 1. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018). Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 10-16.
 2. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye., Zupanets K.O., Liapunova O.O. (2018). Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials. *Клінічна фармація*, 22 (4), 4-11.
5. **Ким і коли впроваджено:** АТ «Фармак», 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** запропоновані положення були впроваджені в науково-дослідну роботу, що дозволяє підвищити якість проведення досліджень лікарських засобів.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

В.о. начальника відділу клінічних досліджень

« 15 » _____ липня _____ 2020 р.

В.В. Удовицький

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Генеральний директор
ТОВ «Біонорика»
Мокроусова Т.О.

« 11 » серпня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** положення статей «Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials» та «Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials»
2. **Ким запропоновано, адреса виконувача:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
3. **Укладачі (автори):** Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодезна Т.Ю.
4. **Джерела інформації:**
 1. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018). Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 10-16.
 2. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye., Zupanets K.O., Liapunova O.O. (2018). Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials. *Клінічна фармація*, 22 (4), 4-11.
5. **Ким і коли впроваджено:** ТОВ «Біонорика», 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** запропоновані положення були впроваджені в науково-дослідну роботу, що дозволяє підвищити якість проведення досліджень лікарських засобів.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Фахівець відділу з клінічних досліджень

« 11 » серпня 2020 р.



С.А. Коваль



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

КЗВО «Рівненська медична академія»

Востислав САБАДИШИН

вересня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** положення статей «Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials» та «Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials»
2. **Ким запропоновано, адреса виконувача:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
3. **Укладачі (автори):** Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю.
4. **Джерела інформації:**
 1. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018). Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 10-16.
 2. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye., Zupanets K.O., Liapunova O.O. (2018). Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials. *Клінічна фармація*, 22 (4), 4-11.
5. **Ким і коли впроваджено:** кафедра хіміко-фармацевтичних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія», 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** запропоновані положення були впроваджені в навчальний процес кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія».
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

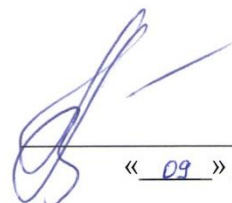
Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін,
кандидат фармацевтичних наук

Оксана ШТРИМАЙТІС

« 04 » вересня 2020 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Генеральний директор
ТОВ «Біонорика»
Мокроусова Т.О.
« 09 » 09 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** положення методичних рекомендацій 128.16/215.16 «Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень з біоеквівалентності у місці проведення випробування»
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
3. **Укладачі (автори):** Зупанець І.А., Доброва В.Є., Зупанець К.О., Андрєєва О.О., Ковтун Л.І., Жукова Н.О., Колодезна Т.Ю.
4. **Джерела інформації:**
методичні рекомендації «Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень з біоеквівалентності у місці проведення випробування» / Зупанець І.А., Доброва В.Є., Зупанець К.О., Андрєєва О.О., Ковтун Л.І., Жукова Н.О., Колодезна Т.Ю. Наукове видання. Київ. – 2016. – 23 с.
5. **Ким і коли впроваджено:** ТОВ «Біонорика», відділ клінічних досліджень, 2016 р.
6. **Ефективність впровадження:** формат та структура електронної індивідуальної реєстраційної форми для клінічного дослідження, обґрунтовано переваги впровадження електронної індивідуальної реєстраційної форми для клінічних досліджень нових лікарських засобів
7. **Зауваження та пропозиції:** висловлюємо побажання щодо продовження розробок у напрямку забезпечення місць проведення випробувань електронними реєстраційними формами в процесі дослідження нових лікарських засобів.

Відповідальний за впровадження:

Фахівець відділу з клінічних досліджень

« 09 » 09 2016 р.



С.А. Коваль

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Технічний директор
АТ «Фармак»
ГОЙ А.М.
« 15 » липня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** положення інформаційного листа «Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового назального спрею на основі енісаміуму йодиду»
2. **Ким запропоновано, адреса виконувача:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
3. **Укладачі (автори):** Жулай Т.С., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Колодезна Т.Ю.
4. **Джерела інформації:**
 1. Жулай Т.С., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Колодезна Т.Ю. (2018). Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового назального спрею на основі енісаміуму йодиду: інформ. лист № 333-2018. К.: Укрмедпатентінформ., 4 с.
5. **Ким і коли впроваджено:** АТ «Фармак», 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** розширення уявлень щодо оцінки безпеки лікування гострого риносинуситу з використанням засобів патогенетичної терапії у топічній лікарській формі – назальний спрей, з використанням назальної ендоскопії. Оцінено ефективність впровадження нових процедур на місці проведення випробування щодо організації та проведення клінічної частини клінічного випробування.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

В.о. начальника відділу клінічних досліджень

« 15 » липня 2020 р.

В.В. Удовиський

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Генеральний директор
ТОВ «Біонорика»
Мокроусова Т.О.
« 11 » червня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** положення статей «Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine», «Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності» та «The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs»
2. **Ким запропоновано, адреса виконувача:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
3. **Укладачі (автори):** Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодезна Т.Ю., Ратушна К.Л.
4. **Джерела інформації:**
 1. Dobrova V.Y., Zupanets K.O., Kolodyezna T.Y., Timchenko Y.V. (2017). Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 10(12), 238-241.
 2. Зупанець К.О., Доброва В.Є., Колодезна Т.Ю. (2016). Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. Запорозький медичний журнал, 2 (95), 93-98.
 3. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2015). The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7 (11), 756-762.
5. **Ким і коли впроваджено:** ТОВ «Біонорика», 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** запропоновані положення були впроваджені в науково-дослідну роботу, що дозволяє підвищити якість проведення клінічних досліджень лікарських засобів.
7. **Зауваження та пропозиції:** висловлюємо побажання щодо подальшої роботи із забезпечення вітчизняної галузі клінічних випробувань електронними формами інформованої згоди для використання в процесі дослідження нових лікарських засобів.

Відповідальний за впровадження:

Фахівець відділу з клінічних досліджень

« 11 » червня 2020 р.



С.А. Коваль

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор КЗВО «Рівненська медична академія»
Ростислав САБАДИШИН
« 04 » вересня 2020 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** положення статей «Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine», «Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності» та «The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs»
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
3. **Укладачі (автори):** Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодезна Т.Ю., Ратушна К.Л.
4. **Джерела інформації:**
 1. Dobrova V.Y., Zupanets K.O., Kolodyezna T.Y., Timchenko Y.V. (2017). Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(12), 238-241.
 2. Зупанець К.О., Доброва В.Є., Колодезна Т.Ю. (2016). Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. *Запорозький медичний журнал*, 2 (95), 93-98.
 3. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2015). The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (11), 756-762.
5. **Ким і коли впроваджено:** кафедра хіміко-фармацевтичних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія», 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** запропоновані положення були впроваджені в навчальний процес кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін КЗВО «Рівненська медична академія».
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін,
кандидат фармацевтичних наук

Оксана ШТРИМАЙТИС

« 04 » вересня 2020 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Технічний директор
 АТ «Фармак»
 ГОЙ А.М.
 « 16 » липня 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** положення статей «Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine», «Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності» та «The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs»
2. **Ким запропоновано, адреса виконавця:** Національний фармацевтичний університет, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53
3. **Укладачі (автори):** Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю., Ратушна К.Л.
4. **Джерела інформації:**
 1. Dobrova V.Y., Zupanets K.O., Kolodyezna T.Y., Timchenko Y.V. (2017). Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 10(12), 238-241.
 2. Зупанець К.О., Доброва В.Є., Колодєзна Т.Ю. (2016). Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. Запорозький медичинський журнал, 2 (95), 93-98.
 3. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2015). The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 7 (11), 756-762.
5. **Ким і коли впроваджено:** АТ «Фармак», 2020 р.
6. **Ефективність впровадження:** запропоновані положення були впроваджені в науково-дослідну роботу, що дозволяє підвищити якість проведення клінічних досліджень лікарських засобів.
7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

В.о. начальника відділу клінічних досліджень

В.В. Удовиський

« 15 » липня 2020 р.



Список публікацій здобувача

1. Dobrova V.Y., Zupanets K.O., Kolodyezna T.Y., Timchenko Y.V. (2017). Electronic informed consent model development for implementation in clinical trials in Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10(12), 238-241. (Особистий внесок – брала участь у розробці моделі, написанні статті)
2. Kolodyezna T., Zupanets K., Dobrova V. (2018). Evaluation of opportunities for the use of modern methods for correction and prevention of risks in the quality control of clinical trials *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (15), 10-16. (Особистий внесок – брала участь в аналізі практичних підходів до роботи щодо усунення та попередження невідповідностей, міжнародних та вітчизняних регуляторних документів, настанов та керівництв, написанні статті)
3. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye., Zupanets K.O., Liapunova O.O. (2018). Development of the model for non-conformance correction and prevention process in clinical trials. *Клінічна фармація*, 22 (4), 4-11. (Особистий внесок – брала участь в розробці алгоритму роботи з процесом щодо усунення та попередження невідповідностей, написанні статті)
4. Колодєзна Т.Ю., Попов О.С., Доброва В.Є. (2020). Аналіз сучасного стану впровадження інструментів управління якістю в клінічні випробування лікарських засобів в Україні. *Клінічна фармація*, 24 (1), 46-55. (Особистий внесок – брала участь в розробці опитувальників, анкетуванні спеціалістів, обробці та узагальненні результатів, написанні статті)
5. Зупанець К.О., Доброва В.Є., Колодєзна Т.Ю. (2016). Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях I фази та дослідженнях біоеквівалентності. *Запорожский медицинский журнал*, 2 (95), 93-98. (Особистий внесок – брала участь в узагальненні та обговоренні результатів, написанні статті)

6. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2016). Assesment of the quality of life of healthy volunteers – participants in clinical trials. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8 (4), 1414-1422. (Особистий внесок – брала участь в обробці результатів, написанні статті)
7. Zupanets K.O., Dobrova V.Ye., Kolodeznaya T.Yu., Ratushna K.L. (2015). The analysis of compliance with bioethical norms of signing the informed consent in organizing clinical trials of drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (11), 756-762. (Особистий внесок – брала участь в обробці результатів анкетування, написанні статті)
8. Зупанець І.А., Доброва В. Є., Зупанець К. О., Андрєєва О.О., Ковтун Л.І., Жукова Н.О., Колодєзна Т.Ю. (2016). Методичні підходи щодо розробки та впровадження електронних індивідуальних реєстраційних форм для досліджень з біоеквівалентності у місці проведення випробування: метод. рек. (128.16/215.16). К. : Укрмедпатентінформ, 23 с.
9. Жулай Т.С., Зупанець І.А., Шебеко С.К., Колодєзна Т.Ю. (2018). Оптимізація лікування гострого риносинуситу з використанням нового назального спрею на основі енісаміуму йодиду: інформ. лист № 333-2018. К.: Укрмедпатентінформ., 4 с.
10. Kolodeznaya T., Dobrova V. (2012). Analysis of survey results of healthy volunteers to participate Phase I clinical trials and bioequivalence study. *Proc. of 5th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors (25-26.05.2012)*, 16-17.
11. Kolodeznaya T., Dobrova V. (2012). Analysis of survey results of healthy volunteers to participate Phase I clinical trials and bioequivalence study. *Proc. of The First Black Sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine (20-23.09.2012)*, Varna, Bulgaria, 15-16.

12. Колодєзна Т., Старченко М. (2012). Аналіз результатів анкетування здорових добровольців щодо участі в клінічних випробуваннях І фази та дослідженнях біоеквівалентності. Мат. XVI міжнар. мед. конгресу студ. та молод. вч. *Тернопіль: Укрмедкнига*, 268.

13. Колодєзна Т.Ю., Старченко М.Г., Доброва В.Є. (2012). Використання методів непараметричного аналізу для оцінки результатів анкетування учасників клінічних досліджень. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молод. вчених (19-20.04.2011 р.)*, Х.: Вид-во НФаУ, 475.

14. Kolodeznaya T.Yu., Ratushnaya K.L., Dobrova V.Ye. (2015). The analysis of compliance of bioethical norms of signing the informed consent during organizing clinical trial of drugs. *Topical issues of new drugs development: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (23.04.2015 р.)*, Х.: Вид-во НФаУ, 381.

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

16. Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Ратушна К.Л., Андрєєва О.О. (2015). Інформована згода як один з ключових факторів управління ризиками щодо захисту добровольців при організації та проведенні клінічних випробувань. *Клінічні випробування лікарських засобів в Україні: матеріали V Науково-практичної конф. з міжнародною участю, Україна, м.Київ, 19-20 листопада 2015 р.*, 20-21.

17. Колодєзна Т.Ю., Бездуна М. М., Зупнець К. О., Доброва В. Є. (2015). Аналіз результатів опитування здорових добровольців щодо якості життя при участі в клінічних випробуваннях лікарських засобів. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. VIII науково-практичної конф.*, м.Харків, 26-27 листопада 2015р., 14.

18. Колодєзна Т.Ю. (2016). Виявлення перешкод на шляху ефективного функціонування комісій з питань етики в Україні. *Медицина третього тисячоліття: мат. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів, м. Харків, 19 січня 2016 року*, 32.
19. Kolodyezna T.Yu. (2016). The study of the trial subjects' protection aspects during organizing and holding clinical trials in Ukraine. *Topical issues of new drugs development: тези доповідей всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (21.04.2016)*, 131.
20. Kolodyezna T.Yu., Dobrova V.Ye. (2016). The analysis of the Ukrainian RECs work as a part of the trial subject protection system. *Proc. of IX International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students "Actual problems of clinical and theoretical medicine" (20.05.2016)*, 29-30.
21. Доброва В.Є., Пахарина С.В., Распутняк С.С., Колодєзна Т.Ю. (2016). Професійна підготовка членів комісій з питань етики як фактор забезпечення якості захисту суб'єктів клінічних випробувань. *Мат. X наук.-практ. конф. з міжнар. уч. «Управління якістю в фармації» (20.05.2016)*, 66.
22. Kolodyezna T. (2016). The key issues of the trial subjects' protection during first in human and bioequivalence studies. *Proc. student & professional poster abstracts DIA 2016 (June, 26-30) Philadelphia, PA, the USA, 2016*, 8-9.
23. Колодєзна Т.Ю., Зупанець К.О., Доброва В.Є. (2017). Раціональність вибору методів для попередження та усунення ризиків у клінічних випробуваннях лікарських засобів. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. IX науково-практичної конф., (23.03.2017)*, 223.
24. Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2017). Обґрунтування необхідності впровадження системи електронної інформованої згоди у клінічні випробування лікарських засобів в Україні. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. IX науково-практичної конф., (23.03.2017)*, 47-53.

25. Kolodyezna T.Yu., Zupanets K.O., Ratushna K.L. (2017). Study of needs in clinical trials quality management approaches improvement. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXIV International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (20.04. 2017) in 2 vol., Vol. 2., 135-136.*

26. Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю., Ратушна К.Л. (2017). Застосування методу САРА-планування для підвищення якості клінічних випробувань лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: мат XI наук.-практ. конф. (19.05.2017), 54.*

27. Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2017). Використання системи електронної інформованої згоди комісіями з питань етики для підвищення рівня захищеності суб'єктів клінічних досліджень. *25 років діяльності Державного експертного центру: уроки минулого, погляд у майбутнє: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяч.. 25-річчю діяльності ДЕЦ МОЗ України, (5-6.10.2017), 17-18.*

28. Kolodyezna T.Yu., Zupanets K.O., Ratushna K.L. (2018). Analysis of approaches to preventive and corrective action plan desugn in clinical trials of drugs quality management. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 18-20, 2018) in 2 vol., Vol. 2, 313-314.*

29. Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2018). Досвід використання електронного документообігу при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: мат. II Міжнар. наук.-практ. конф. (28-29.03.2018 р.) у 2-х т., Т. 2, 108.*

30. Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Зупанець К.О. (2018). Мета-аналіз щодо необхідності впровадження гармонізованої системи менеджменту якості клінічних випробувань. *Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку: мат. X науково-практичної конф., (21.05.2018), 42-43.*

31. Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Зупанець К.О. (2018). Аналіз регуляторних документів щодо використання методу САРА-планування при організації та проведенні клінічних випробувань лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: мат. XII наук.-практ. конф., (18.05.2018)*, 95.

32. Доброва В.Є., Зупанець К.О., Колодєзна Т.Ю. (2018). Аналіз регуляторних вимог щодо проведення процесу усунення та попередження виникнення невідповідностей при організації та проведенні клінічних випробувань. *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики: мат. VI міжнар. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., (25-26.10.2018)*, 125-126.

33. Komarova A.P., Kolodezna T.Y., Zupanets K.O. (2018). Mapping in clinical trial: contemporary demands of the conventional processes. *Advances of science: proc. of articles the international scientific cinference. Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, (21.12.2018)*, 88-91.

34. Доброва В.Є., Місюрьова С.В., Свід Н.О., Колодєзна Т.Ю., Дараселія Т.Б. (2019). Лабораторні підходи до проведення лікарського моніторингу антиепілептичних засобів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: мат. III Міжнар. наук.-практ. конф. (14-15.03.2019 р.) у 2-х т., Т. 2.*, 84-85.

35. Darasselia T.B., Kolodyezna T.Yu., Svid N.O. (2019). The rationale of economic perception of the therapeutic drug monitoring use in healthcare system. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 10-12, 2019) in 2 vol., Vol. 2.*, 304-305.

36. Kolodyezna T.Yu. (2019). Necessity of identifying barriers in interaction between the parties participating in clinical trials of drugs in the quality management systems context. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVI International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 10-12, 2019) in 2 vol., Vol. 2.*, 310-311.

37. Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Зупанець К.О., Ратушна К.Л. (2019). Необхідність створення шляхів вдосконалення систем управління якістю, що застосовуються у клінічних випробуваннях лікарських засобів. *Управління якістю в фармації: мат. XIII наук.-практ. конф., (17.05.2019)*, 68.

38. Bezugla N., Kolodyezna T., Popov O., Tymchenko Yu. (2019). Implementation of generic drugs classification as a tool for reasonable medication choice. *Proc. of International Conference "Pharmaceutical Drug Discovery & Advanced Drug Delivery Systems", Amsterdam, Netherlands, August 22-23, 2019*, 15.

39. Колодєзна Т.Ю., Доброва В.Є., Ратушна К.Л. (2019). Огляд сучасних світових підходів до управління клінічними дослідженнями. *Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. уч., присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. / у 2-х т., Т. 2*, 309-310.

40. Kolodyezna T.Yu. (2020). Evaluation of the state of risk-based quality management tools Implementation in clinical trials of drugs in Ukraine. *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXVII International Scientific and Practical Conference of young scientists and students (April, 8-10, 2020)*, 275-277.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. 5th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young doctors (м. Харків, 25-26.05.2012, форма участі – доповідь на секційному засіданні)
2. The First Black Sea Symposium for Young Scientists in Biomedicine (Varna, Bulgaria, 20-23.09.2012, форма участі – доповідь на секційному засіданні)
3. XVI міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 2012 р. – доповідь на секційному засіданні)
4. Всеукраїнська науково-практична конференція студентів та молодих вчених *«Актуальні питання створення нових лікарських засобів»* (м. Харків, 19-20.04.2012 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні)
5. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів *«Topical issues of new drugs development»* (м. Харків, 23.04.2015 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні)
6. the 8th International Scientific Interdisciplinary Conference for medical students and young scientists (м. Харків, May 14-15.05.2015 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні)
7. V Науково-практична конференція з міжнародною участю *«Клінічні випробування лікарських засобів в Україні»* (м.Київ, 19-20 листопада 2015 р., форма участі – публікація тез)
8. VIII науково-практична конференція *«Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку»* (м.Харків, 26-27 листопада 2015р., форма участі – публікація тез)
9. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів *«Медицина третього тисячоліття»* (м. Харків, 19 січня 2016 року, форма участі – доповідь на секційному засіданні)

10. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів «*Topical issues of new drugs development*» (м. Харків, 21.04.2016, форма участі – доповідь на секційному засіданні)

11. IX International Interdisciplinary Scientific Conference of Young Scientists and medical students “*Actual problems of clinical and theoretical medicine*» (м. Харків, 20.05.2016, форма участі – публікація тез)

12. X науково-практична конференція з міжнародною участю «*Управління якістю в фармації*» (м. Харків, 20.05.2016, форма участі – публікація тез)

13. DIA 2016 (Philadelphia, PA, the USA, June, 26-30, 2016, форма участі – постена доповідь)

14. IX науково-практична конференція «*Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку*» (м. Харків, 23.03.2017, форма участі – публікація тез)

15. XXIV International Scientific and Practical Conference of young scientists and students «*Topical issues of new drugs development*» (м. Харків, 20.04.2017, форма участі – публікація тез)

16. XI науково-практичної конференції «*Управління якістю в фармації*» (м. Харків, 19.05.2017, форма участі – публікація тез)

17. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 25-річчю діяльності ДЕЦ МОЗ України «*25 років діяльності Державного експертного центру: уроки минулого, погляд у майбутнє*» (м. Київ, 5-6.10.2017, форма участі – публікація тез)

18. XXV International Scientific and Practical Conference of young scientists and students «*Topical issues of new drugs development*» (Kharkiv, April, 18-20, 2018, форма участі – публікація тез)

19. II Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 28-29.03.2018 р., форма участі – публікація тез)
20. X науково-практична конференція «Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку» (м. Харків, 21.05.2018, форма участі – публікація тез)
21. XII науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 18.05.2018, форма участі – публікація тез)
22. VI міжнародна науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики» (м. Харків, 25-26.10.2018, форма участі – публікація тез)
23. International scientific conference “Advances of science” (Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv, 21.12.2018, форма участі – публікація тез)
24. III Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 14-15.03.2019 р., форма участі – публікація тез)
25. XXVI International Scientific and Practical Conference of young scientists and students «Topical issues of new drugs development» (м. Харків, April, 10-12, 2019, форма участі – публікація тез)
26. XIII науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (м. Харків, 17.05.2019, форма участі – публікація тез)
27. International Conference “Pharmaceutical Drug Discovery & Advanced Drug Delivery Systems” (Amsterdam, Netherlands, August 22-23, 2019, форма участі – публікація тез)

28. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «*Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку*» (м. Харків, 19-20 вересня 2019 р., форма участі – публікація тез)

29. XXVII International Scientific and Practical Conference of young scientists and students «*Topical issues of new drugs development*» (м. Харків, April, 8-10, 2020, форма участі – публікація тез)