



**Державний
Експертний
Центр
МОЗ України**

Інформація

**щодо проведення експертизи
матеріалів клінічних
випробувань лікарських засобів
2019 рік**

Клінічним випробуванням відводиться важливе місце при розробці нових лікарських засобів, тому що рішення щодо можливості медичного застосування лікарського засобу може бути прийняте тільки після систематичного вивчення його на людині та на підставі даних доведеної ефективності та безпечності.

Клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу – науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакологічних та/або інших фармакодинамічних ефектів одного або декількох досліджуваних лікарських засобів, та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів, та/або для вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму, та виведення одного або кількох лікарських засобів з метою підтвердження його (їх) безпечності та/або ефективності.

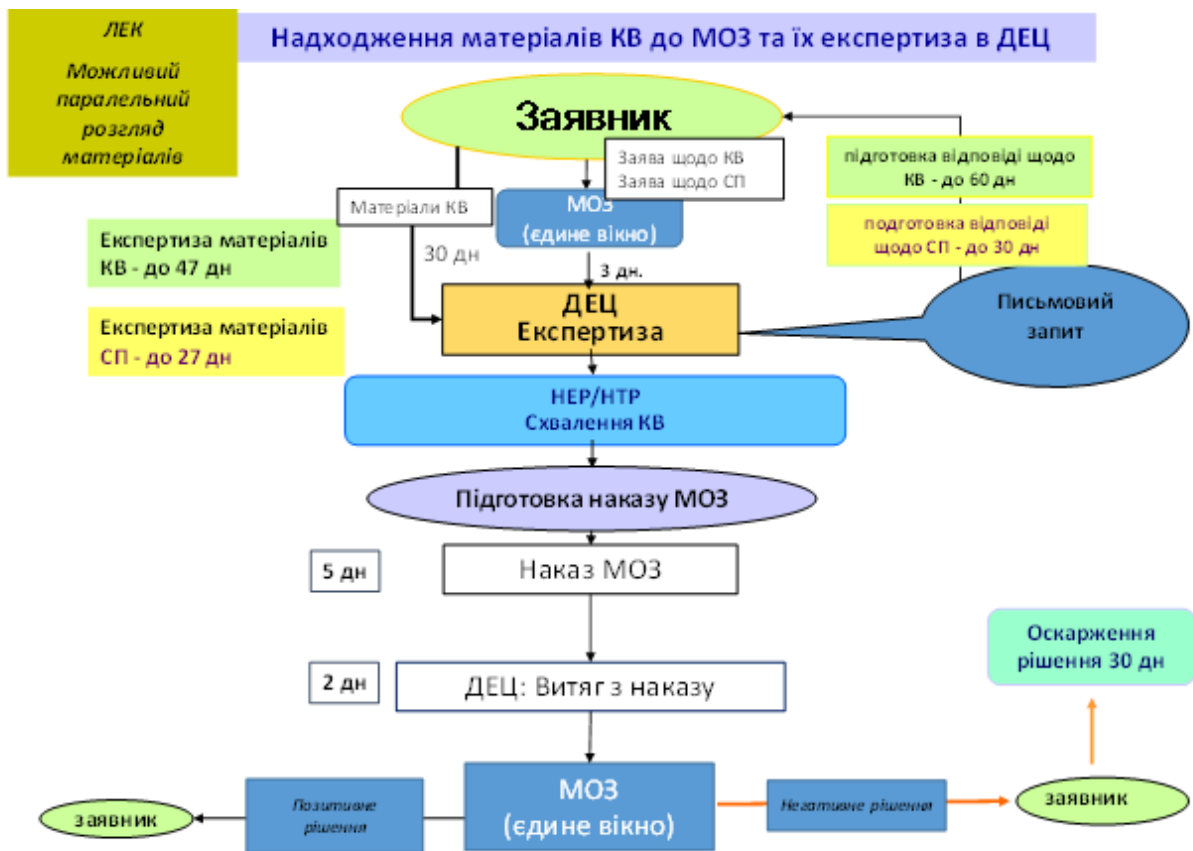
На теперішній час нові лікарські засоби незалежно від того, у якій країні вони були розроблені, повинні оцінюватися на підставі адекватних даних досліджень, проведених з дотриманням уніфікованих вимог, у тому числі й правил належної клінічної практики. Для виконання сучасних вимог GCP необхідне співробітництво всіх зацікавлених сторін - промисловості, дослідників, державних органів, відповідальних за реєстрацію й контроль лікарських препаратів, комісій з питань етики. Правила GCP розцінюються як необхідна умова для належного проведення клінічних випробувань у більшості розвинених країн світу.

Протягом останніх років проводилась розробка та впровадження регламентуючих документів щодо вдосконалення експертизи матеріалів та проведення КВ, що засвідчувала поступову гармонізацію з міжнародними стандартами проведення КВ.

Так, у 2009 р. наказом МОЗ України від 16.02.2009р. № 95 була затверджена Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. Настанова 42-7.0:2008. Дана Настанова була розроблена на підставі Керівництва з Належної клінічної практики (Керівництво CPMP/ICH/135/95 (E6) «Note for Guidance on Good Clinical Practice», 1997). З метою імплементації Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) Current Step 4 version dated 9 November 2016, Наказом МОЗ України від 26.09.2017 №1169 до настанови були внесені доповнення у відповідності до ICH GCP E6(R2).

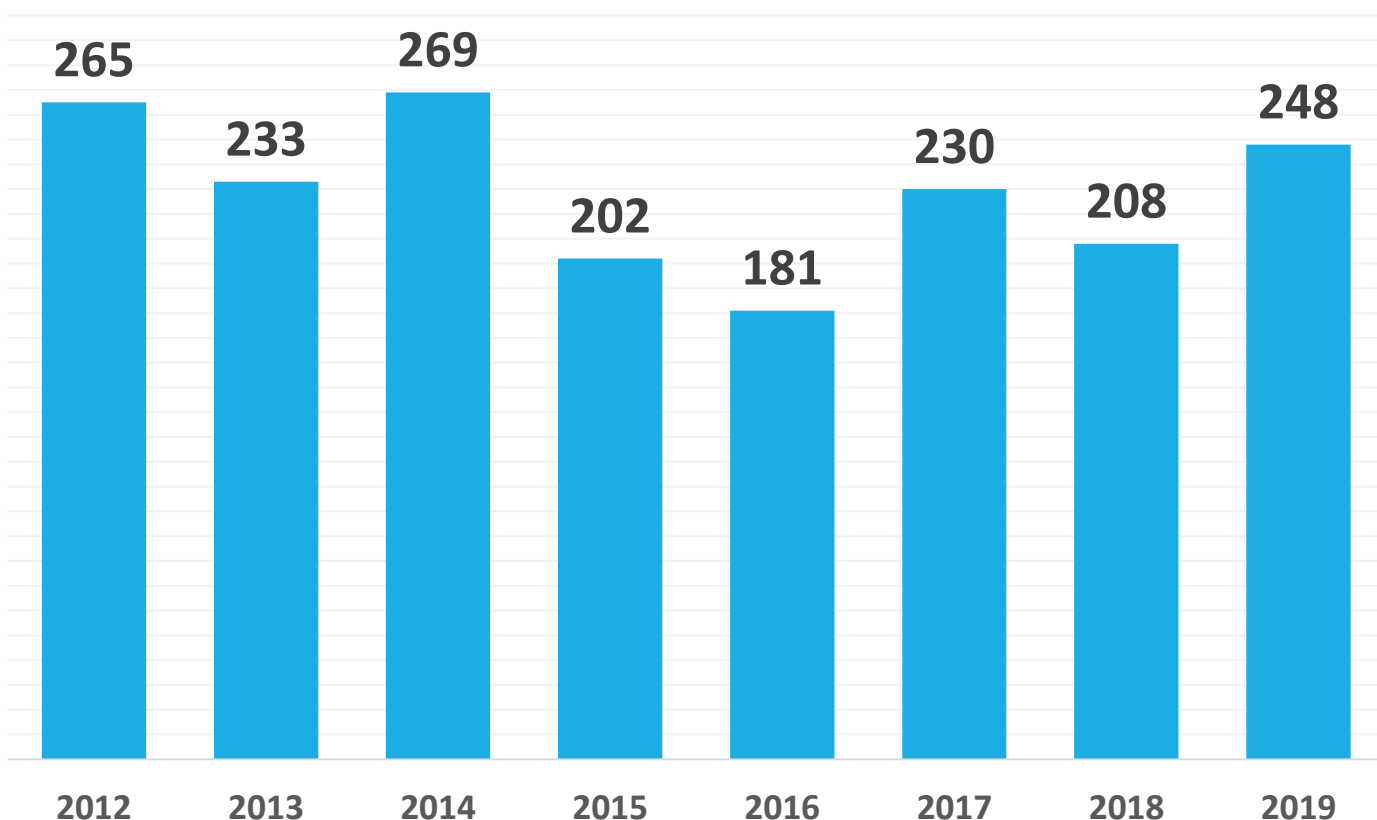
З метою удосконалення проведення клінічних випробувань в Україні було внесені зміни до нормативно-правової бази, зокрема, наказами МОЗ України від 06.05.2014 № 304 (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 07.07.2014 за № 739/25516), від 18.12.2014 № 966 (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 17.01.2015 за № 62/26507) та від 01.10.2015 № 639 (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 08.12.2015 за № 1520/27965) були внесені зміни до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань (далі – Порядок 690).

Для реалізації положень Податкового Кодексу України (застосування 7% ставки податку на додану вартість під час ввезення незареєстрованих лікарських засобів на митну територію України) зміни до Порядку 690 запровадили затвердження клінічного випробування / суттєвої поправки наказами МОЗ. Це передбачає подання заяви про проведення КВ лікарських засобів / про внесення суттєвої поправки до протоколу КВ до Центру адміністративних послуг МОЗ України - «Єдине вікно». Після затвердження, накази оприлюднюються на сайті МОЗ та ДЕЦ. Ця процедура наблизила створення єдиного відкритого реєстру клінічних випробувань в Україні та зробила процес проведення КВ більш прозорим.



З 2012 р. по 2019р. в Україні було отримано заявниками КВ **1836** позитивних висновків щодо можливості проведення КВ ЛЗ як вітчизняних виробників, так іноземних виробників при проведенні міжнародних багатоцентрових КВ.

Загальна кількість позитивних висновків щодо проведення КВ в Україні



Протягом останніх років в Україні спостерігається наступна динаміка кількості позитивних висновків Центру щодо проведення клінічних випробувань: **2012р. – 265 КВ, 2013р. – 233 КВ, 2014р. – 269 КВ, 2015р. – 202 КВ, 2016р. – 181 КВ, 2017р. – 230 КВ, 2018р. – 208 КВ, 2019р. – 248 КВ;**

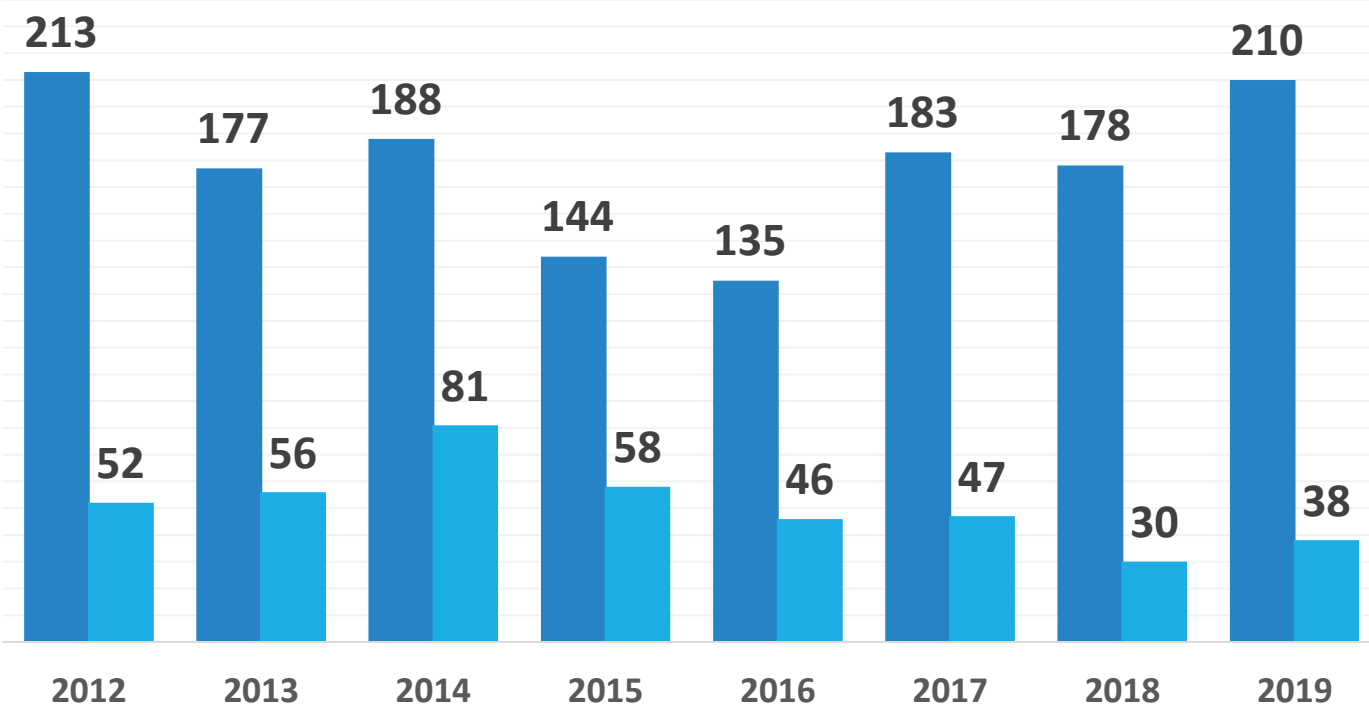
Динаміка кількості позитивних висновків Центру щодо проведення міжнародних багатоцентрових клінічних випробувань: **2012р. – 213 КВ, 2013р. – 177 КВ, 2014р. – 188 КВ, 2015р. – 144 КВ, 2016р. – 135 КВ, 2017р. – 183 КВ, 2018р. – 178 КВ, 2019р. – 210 КВ;**

Вітчизняних клінічних випробувань: **2012р. – 52 КВ, 2013р. – 56 КВ, 2014р. – 81 КВ, 2015р. – 58 КВ, 2016р. – 46 КВ, 2017р. – 47 КВ, 2018р. – 30 КВ, 2019р. – 38 КВ.**

З 2012 р. по 2019р. після проведеної експертизи було надано **1428** позитивних висновків щодо можливості проведення міжнародних багатоцентрових КВ та **408** позитивний висновок щодо проведення вітчизняних КВ.

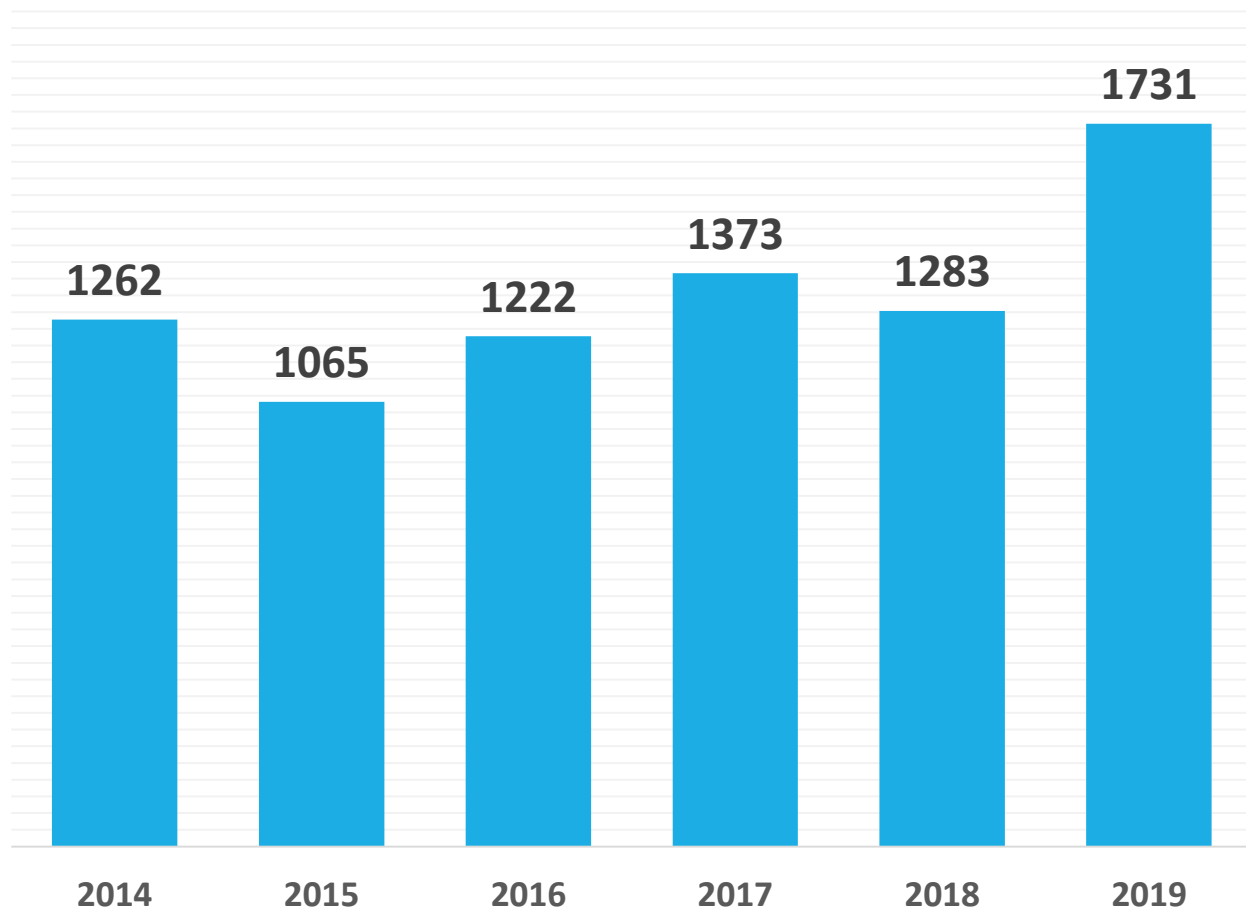
Позитивні висновки щодо проведення КВ в Україні

■ Міжнародні КВ ■ Вітчизняні КВ



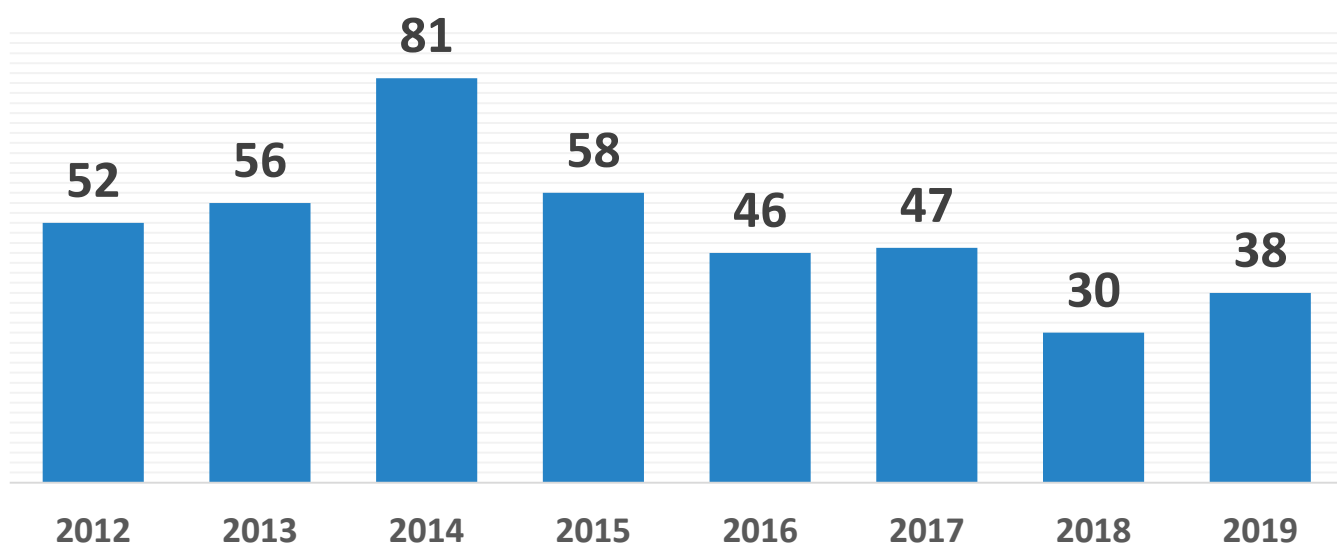
При проведення КВ заявник може надати суттєві поправки до протоколу КВ, які також розглядаються в установленому порядку. За період з 2014р. по 2019р. після проведеної експертизи надано **7936** позитивних висновків щодо суттєвих поправок до міжнародних багатоцентрових КВ в **2014р. – 1262** СП; **2015р. – 1065** СП; **2016р. – 1222** СП; **2017р. – 1373** СП; **2018р. – 1283** СП; **2019р. – 1731** СП.

Кількість суттєвих поправок до матеріалів багатоцентрових КВ



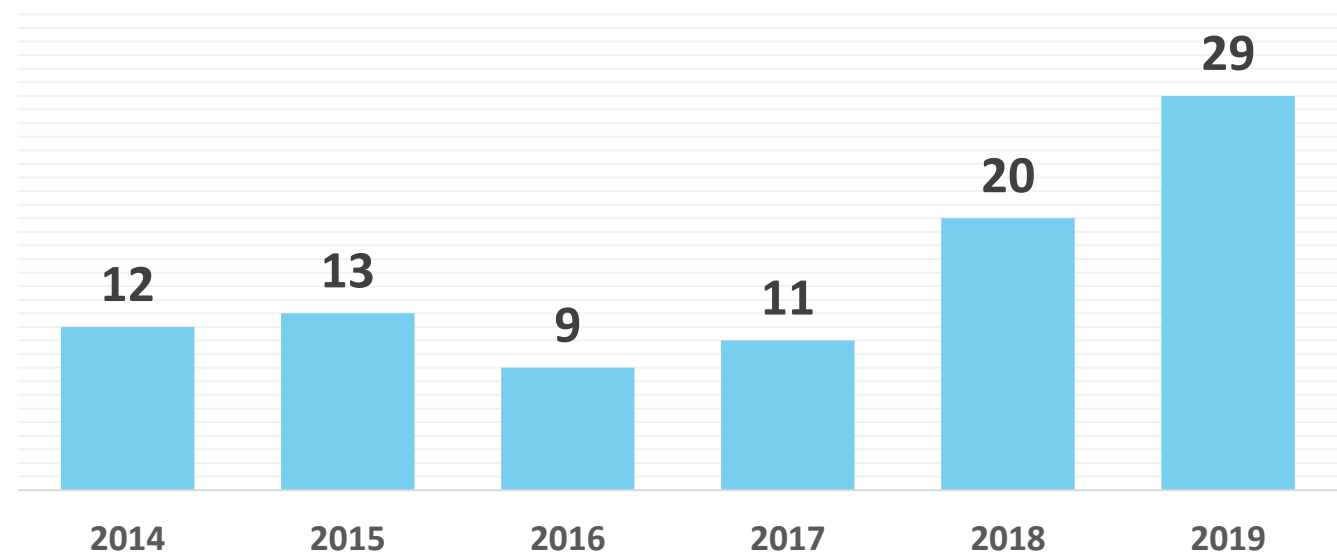
За останні роки після проведеної експертизи було надано **408** позитивних висновків щодо можливості проведення вітчизняних КВ в Україні.

Кількість матеріалів вітчизняних КВ



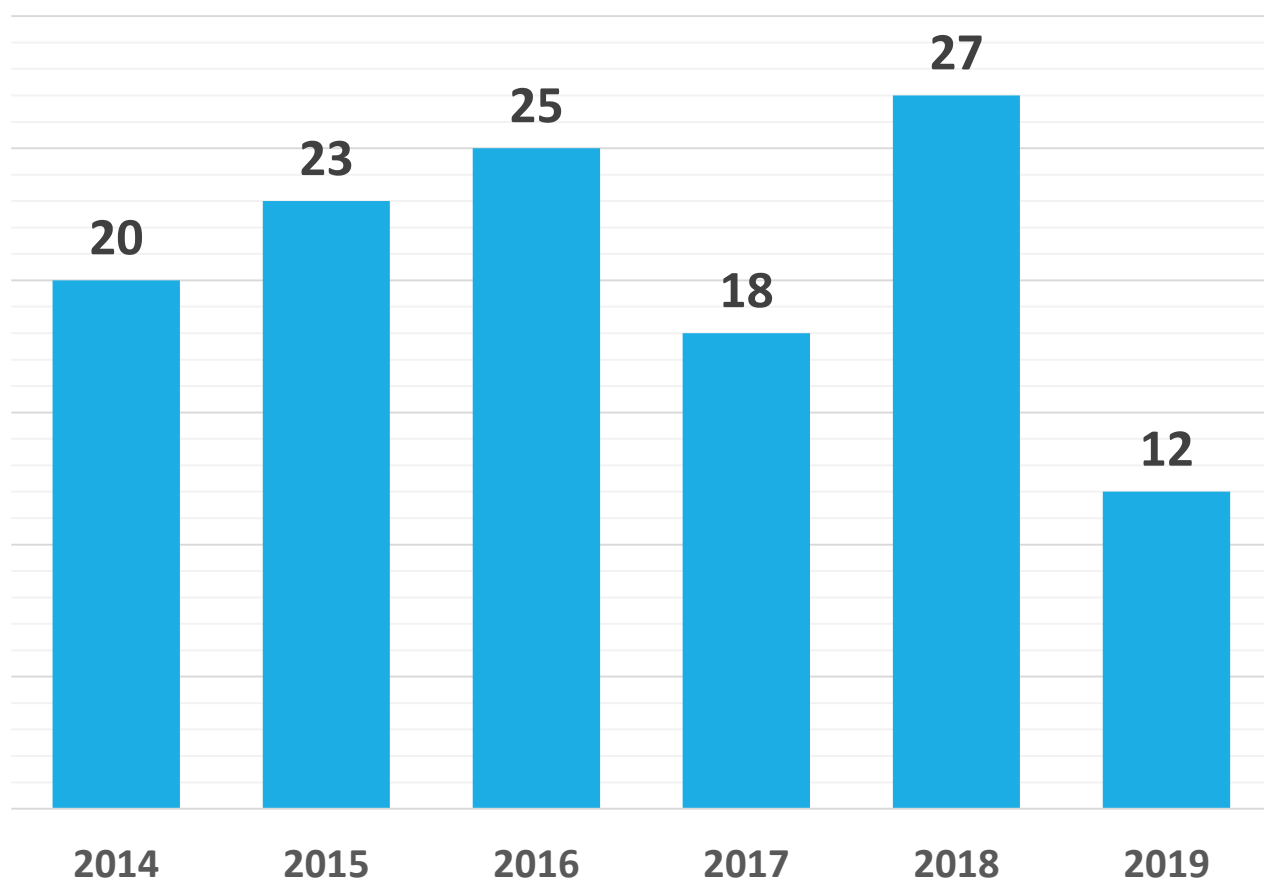
Серед них за останні роки було надано **94** позитивні висновки щодо проведення досліджень з біоеквівалентності.

Позитивні висновки щодо проведення досліджень з біоеквівалентності



При проведення КВ заявник може надати суттєві поправки до протоколу КВ, які також розглядаються в установленому порядку. За період з 2014р. по 2019р. після проведеної експертизи надано **125** позитивних висновків щодо суттєвих поправок до вітчизняних КВ (**2014р. – 20; 2015р. – 23; 2016р. – 25; 2017р. – 18; 2018р. – 27, 2019р. - 12**).

Кількість суттєвих поправок до матеріалів вітчизняних КВ

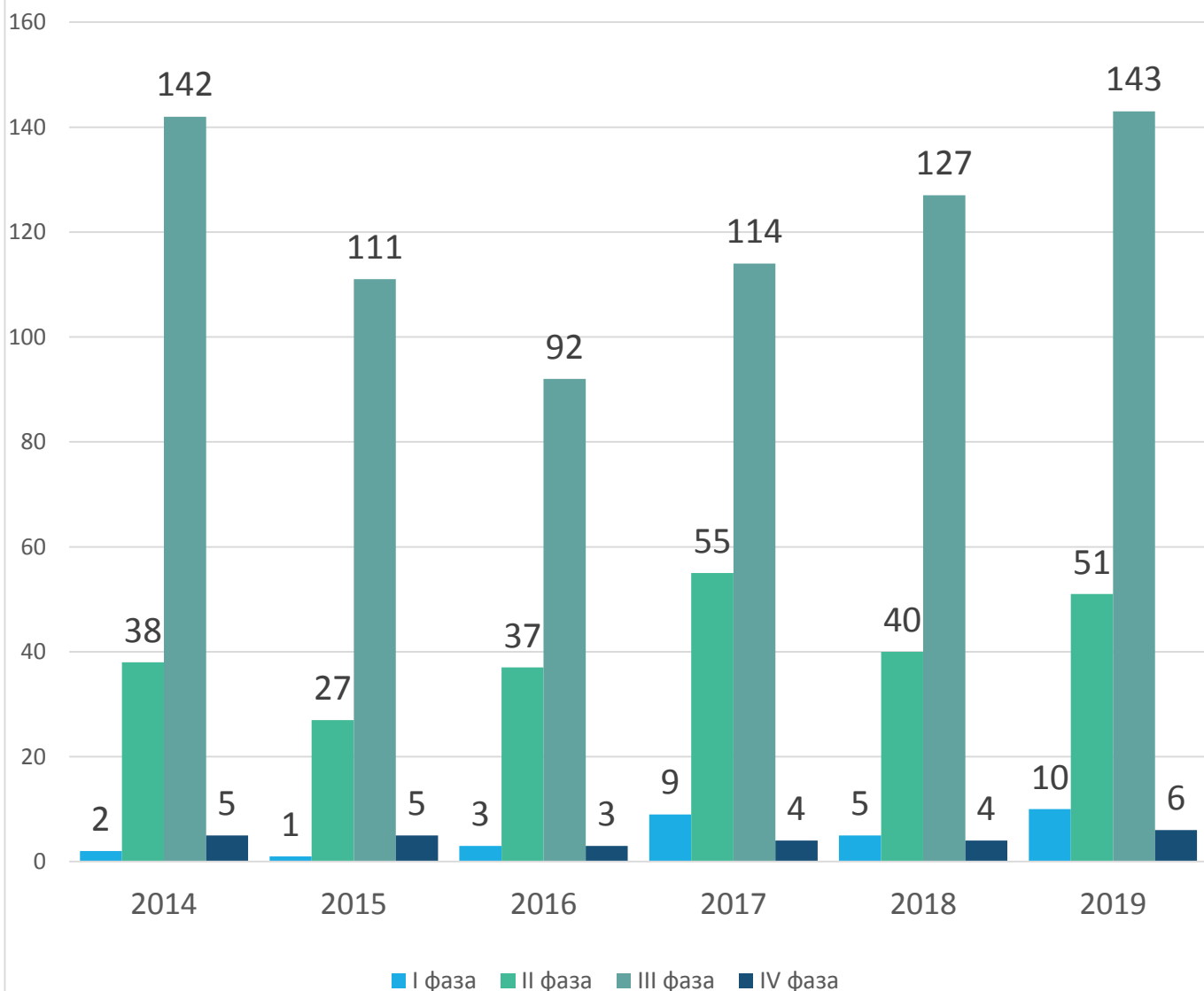


Аналіз матеріалів клінічних випробувань за останні роки показав, що найбільш частіше проводяться клінічні випробування лікарських засобів для лікування захворювань в онкології, психіатрії, неврології, гастроентерології, пульмонології, ревматології, тощо. Це пов'язано з тим, що ці захворювання частіше за все стають причиною інвалідизації людини та погіршення якості її життя.

	2015	2016	2017	2018	2019	Всього
Онкологія	28	30	33	46	42	179
Психіатрія та неврологія	22	26	29	27	33	137
Гастроентерологія	24	16	26	29	27	122
Ревматологія	16	14	23	9	15	77
Пульмонологія	18	14	7	16	10	65
Ендокринологія	9	6	10	9	12	46
Кардіологія	4	6	14	8	14	46
Гематологія	6	5	10	8	15	44

Проведений аналіз матеріалів клінічних випробувань свідчить, що частіше за все проводяться КВ II та III фази, з залученням пацієнтів із захворюваннями, для якого розробляється даний ЛЗ.

Розподіл фаз дослідження для міжнародних багаточентрових КВ



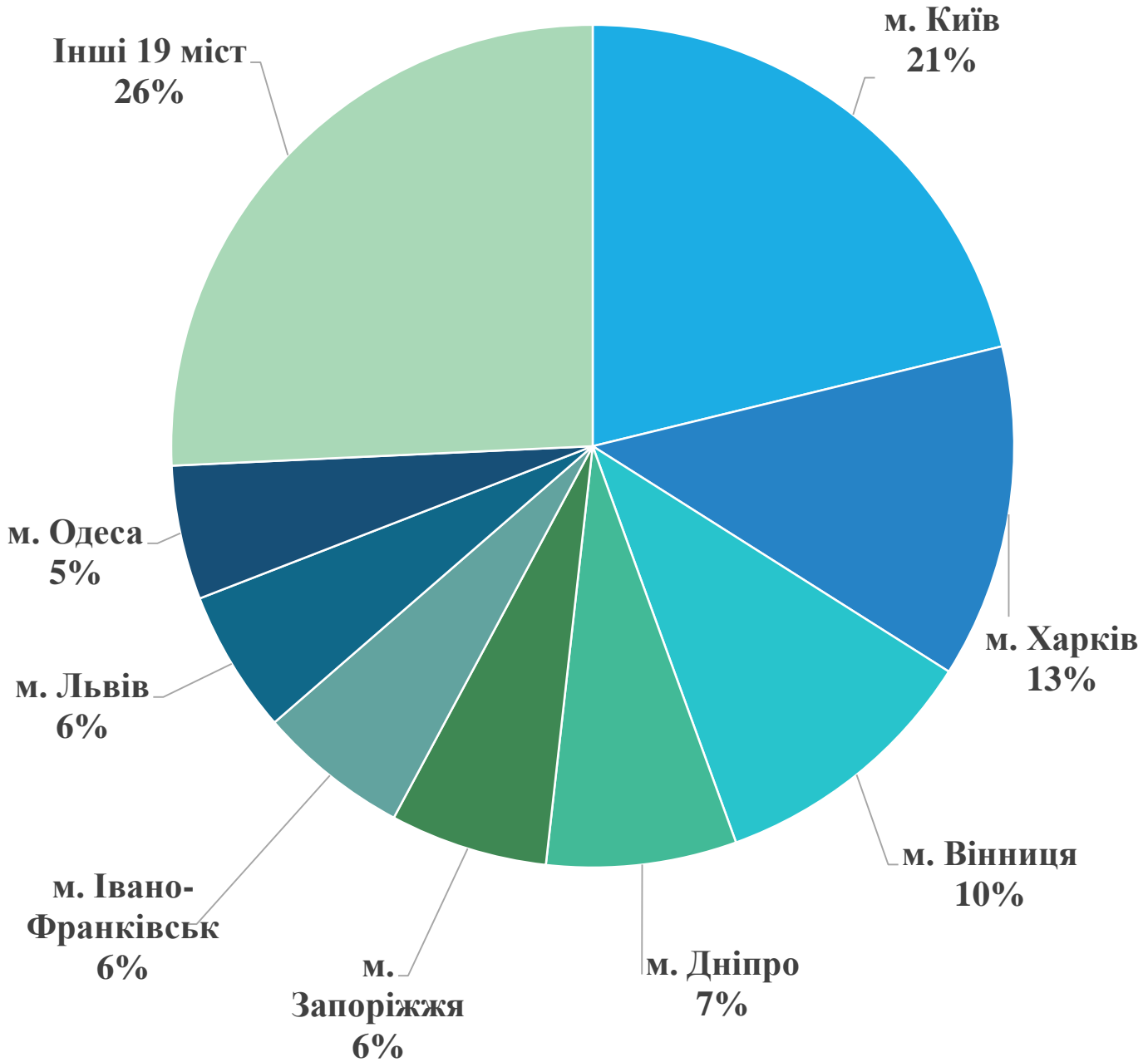
Саме ці фази КВ потребують включення значної кількості пацієнтів для доведення ефективності та безпечності досліджуваного лікарського засобу.

Існуюча на даний час в Україні нормативно-правова база щодо клінічних випробувань лікарських засобів повністю відповідає кращим міжнародним підходам та директивам ЄС, про що неодноразово засвідчували експерти ВООЗ, представники ЕМА та FDA. Більш того, законодавство України, зокрема в частині проведення клінічних випробувань за участю дітей, на даний час більш регламентоване та суворіше навіть у порівнянні з країнами Європи.

Таке ставлення свідчить про високу відповідальність до КВ, які проводяться із залученням дітей.

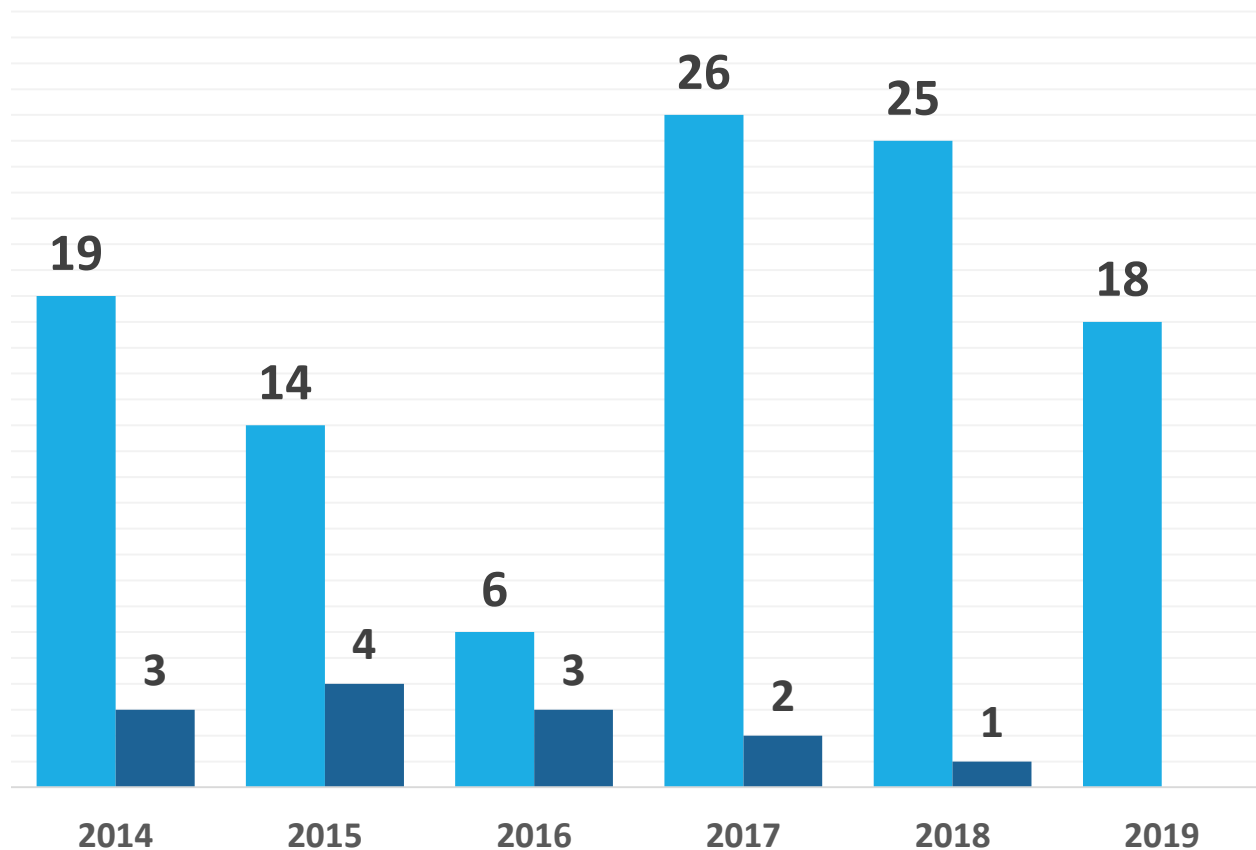
Це обумовлено тим, що діти мають ряд фізіологічних та психологічних особливостей, пов'язаних із розвитком організму дитини, недосконалістю ферментативних і рецепторних систем, які визначають характер фармакокінетики та фармакодинаміки ЛЗ. Крім того, існує ряд захворювань, які зустрічаються тільки в дитячому віці. Наявні відмінності між дитячою та дорослою популяцією, а також між дітьми різних вікових груп є основним чинником, що визначає необхідність проведення клінічних випробувань (КВ) ЛЗ в педіатрії, як з урахуванням фізіологічних особливостей організму, так і віку дитини. У всьому світі, і в Україні в тому числі, існує гостра потреба у розробці нових і більш детального вивчення вже існуючих ЛЗ для використання в педіатрії.

Розподіл затверджених місць проведення випробувань за регіонами



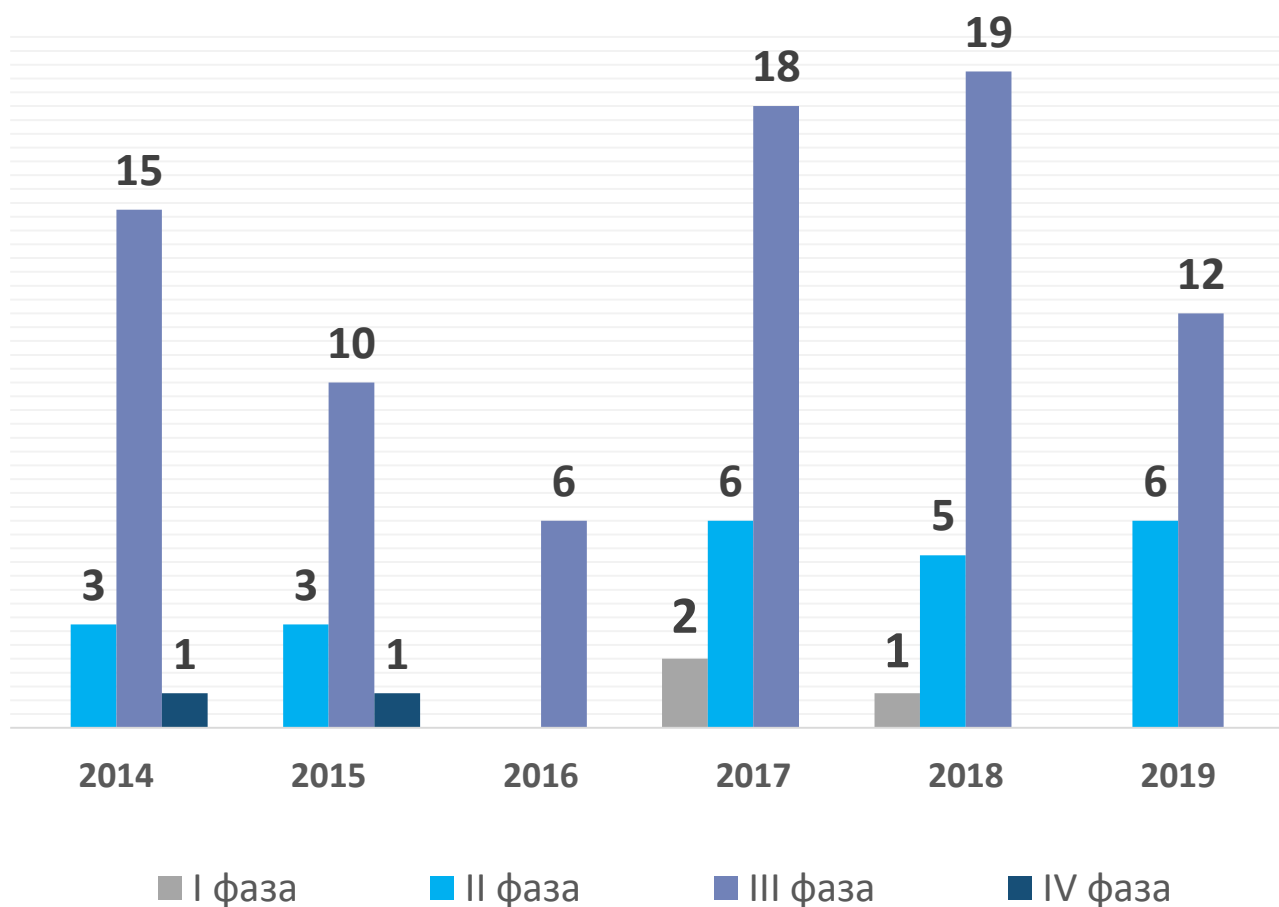
Позитивні висновки щодо проведення КВ лікарських засобів, що застосовуються у педіатрії за період з 2014 р. по 2019р.

■ МБ КВ ■ КВ ЛЗ Вітчизняних виробників



Незважаючи на те, що дитяча популяція представляє значну частину всього населення, більшість лікарських засобів розробляються і досліджуються виключно для застосування у дорослих.

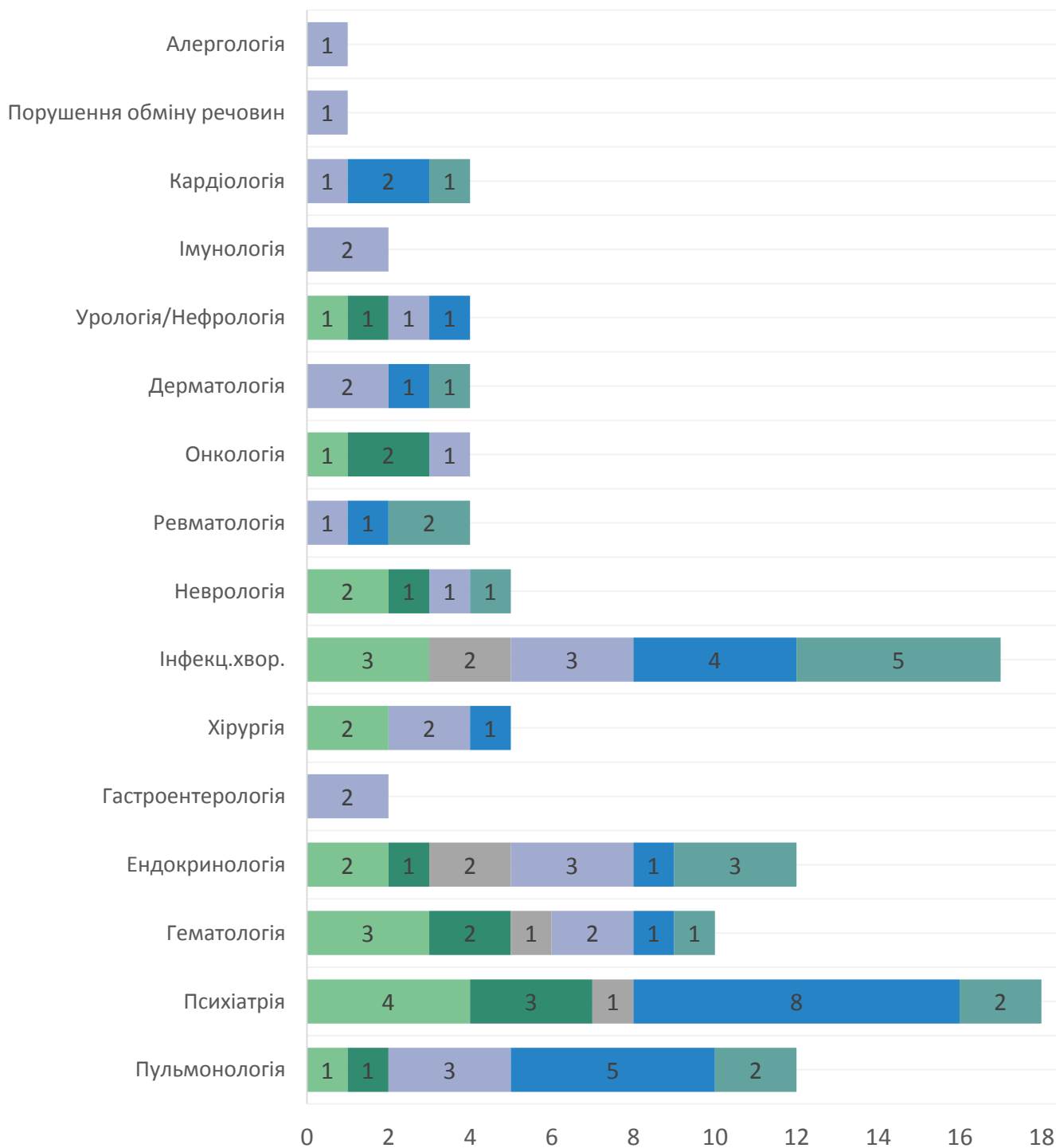
Позитивні висновки щодо проведення міжнародних багатоцентрових КВ лікарських засобів, що застосовуються у педіатрії за фазами за період з 2014 р. по 2019р.



Як свідчать наведені дані, міжнародні багатоцентрові КВ із залученням дітей проводяться частіше як II та III фаза, тобто, коли ЛЗ вже вивчався на ранніх фазах щодо ефективності та безпеки у дослідженні. Основні галузі медицини в області яких розробляються ЛЗ для дітей, це, насамперед: психіатрія, неврологія, пульмонологія, ендокринологія та гематологія, що відповідає необхідності створення ефективних і безпечних ЛЗ для дітей з такими захворюваннями.

Позитивні висновки щодо проведення МБКВ, що застосовуються у педіатрії за областями медицини

■ 2014 ■ 2015 ■ 2016 ■ 2017 ■ 2018 ■ 2019



Участь України у проведенні багатоцентрових КВ, які проводяться одночасно у багатьох країнах світу, має велике значення для пацієнтів, лікарів та країни в цілому. Для пацієнтів - це дає можливість отримати безкоштовне лікування новими лікарськими засобами, для лікарів - це знайомство з новими технологіями лікування захворювань, для країни - можливість подальшої реєстрації лікарських засобів з доведеною ефективністю та безпечністю.

Експертиза матеріалів клінічних випробувань з метою подальшого складання висновку щодо проведення клінічного випробування / щодо суттєвої поправки проводиться співробітниками Центру із належним дотриманням вищевказаних нормативних документів та у відповідності до їх посадових інструкцій.

Так, аналіз проведення експертизи показав, що Центр ретельно ставиться до матеріалів клінічних випробувань, які плануються проводити в Україні і терміни проведення експертизи не перевищують термінів, встановлених Порядком 690.

Позитивні висновки щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Україні з 2014 р. по 2019 р.

2014р.

28%

72%

2015р.

36%

64%

2016р.

14%

86%

2017р.

7%

93%

2018р.

5%

95%

2019р.

9%

91%

■ Без зауважень

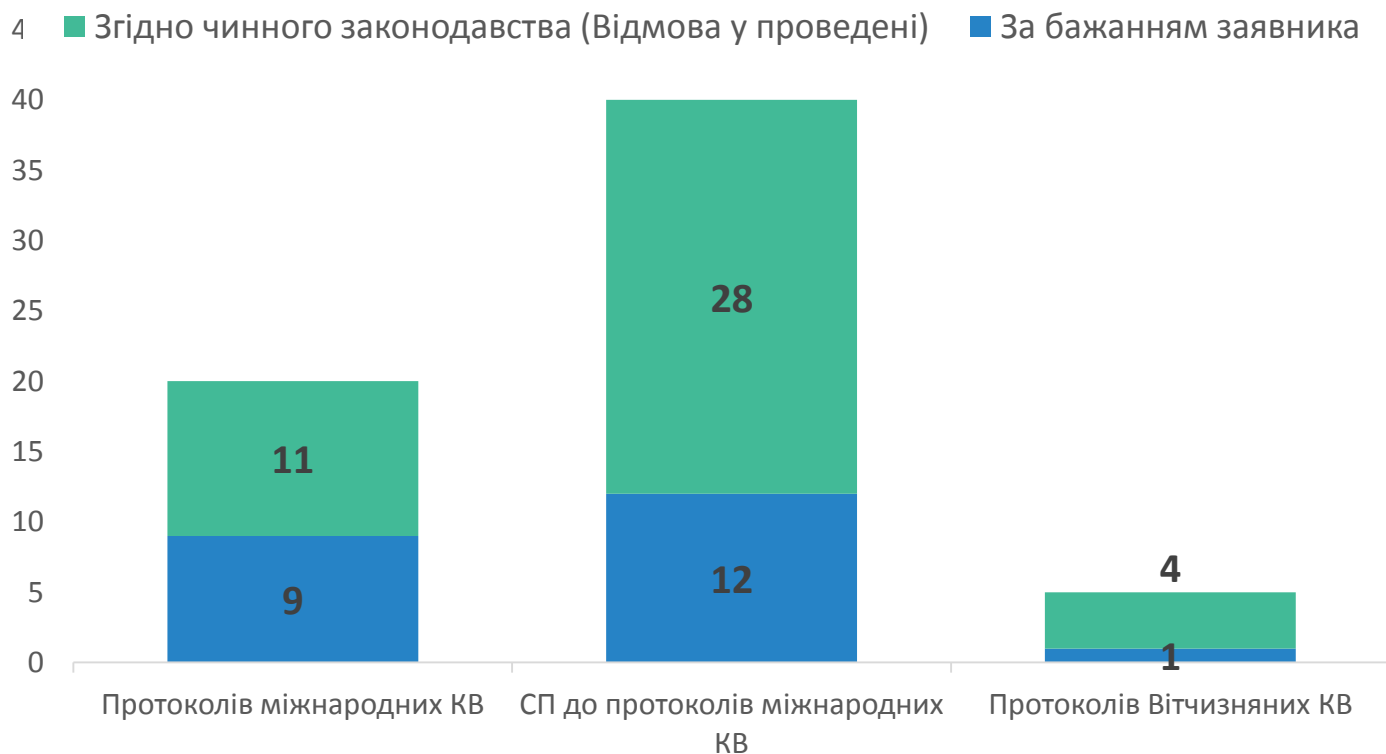
■ Після усунення зауважень

Крім того, в 2019 році було знято з розгляду матеріали КВ (протоколів та суттєвих поправок), які не відповідали вимогам нормативної бази або за бажанням заявника:

- матеріали протоколів міжнародних клінічних випробувань – 20;
- матеріалів суттєвих поправок до міжнародних КВ – 40;
- матеріалів протоколів КВ ЛЗ вітчизняних виробників – 5;

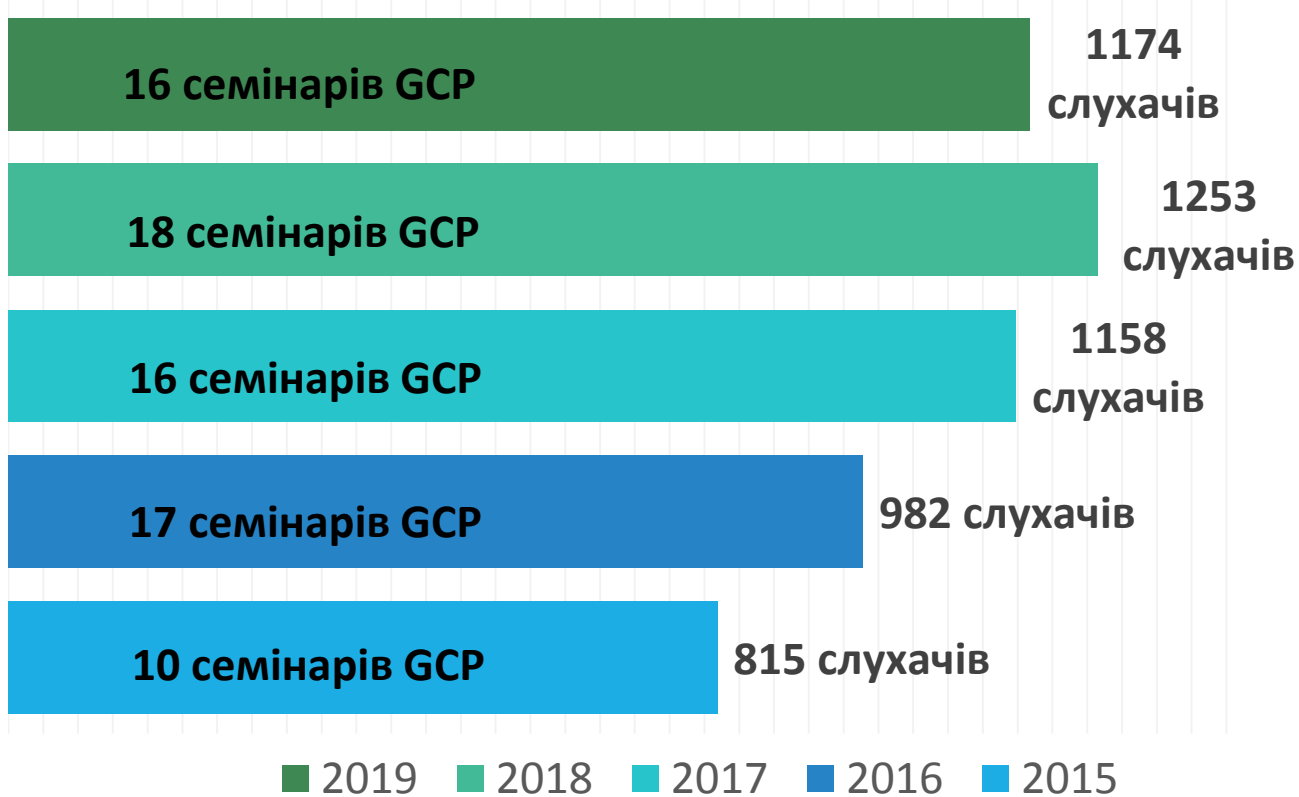
Згідно оцінкам експертів ринку клінічних випробувань, потенціал України щодо можливості проведення КВ використовується лише на 10-15%. До важливих переваг для розміщення в Україні проектів КВ відноситься як збереження централізованої системи охорони здоров'я, так і можливість залучати пацієнтів з рідкісними захворюваннями.

Знято з розгляду в 2019 році



З метою роз'яснення основних положень нормативно-правових актів у сфері проведення клінічних випробувань в Україні та міжнародних вимог щодо проведення КВ (GCP), Центр щомісячно проводить семінари-тренінги для дослідників, членів ЛЕК: «Належна клінічна практика (GCP). Нормативно-правове регулювання проведення клінічних випробувань в Україні».

GCP семінари



Крім того, в 2019 році Центр провів 2 семінари для заявників клінічних випробувань, на яких були присутні 85 слухачів.

Важливою складовою у забезпеченні якості проведення КВ є проведення клінічного аудиту випробування, який проводять співробітники Центру. Клінічний аудит КВ - це процедура офіційної перевірки, Центром, документів, приміщень, устаткування та обладнання, записів, системи гарантії якості та інших ресурсів, які мають відношення до КВ, які можуть міститися в ЛПЗ – місцях проведення КВ (клінічних базах), приміщеннях спонсора та контрактно-дослідницькій організації, а також в інших місцях, які приймають участь у проведенні КВ. Вимоги до проведення КА визначені у Розділі XIII Порядку 690.

Попередній план КА розміщується на офіційному сайті Центру та оновлюється один раз у квартал. У плані зазначається дата та місце проведення КА.

Клінічний аудит КВ проводяться співробітниками Центру з 1999 р. Основними завданнями КА КВ є перевірка:

- відповідності проведення КВ затвердженому протоколу й діючим нормативно-правовим актам;
- можливості проведення КВ в даному місці проведення досліджень: включення достатньої кількості досліджуваних відповідно до профілю КВ, наявність необхідного устаткування, функціонування лабораторії, первинної медичної документації – медичних карт стаціонарних/амбулаторних хворих, даних лабораторних та інструментальних методів обстеження;
- захисту прав пацієнтів: дотримання процедури отримання інформованої згоди, наявність письмової інформованої згоди на участь у КВ (датована й підписана);
- достовірності й відповідності записів в індивідуальних реєстраційних формах даним первинної документації;

- наявності документації про одержання, зберігання, видачу, розподіл й повернення досліджуваного лікарського засобу;
- реєстрації побічних ефектів та їх лікування, тощо.

Клінічний аудит КВ проводиться не раніше як через 14 календарних днів після надсилання попереднього повідомлення та узгодження з відповідальним дослідником та/або спонсором клінічного випробування дати початку та тривалості перевірки, її мети, переліку документів та приміщень, що перевірятимуться.

За результатами клінічного аудиту КВ складається акт, у якому зазначаються зауваження (за наявності) та терміни їх усунення. Акт про перевірку Центром надсилає спонсору та відповідальному досліднику клінічного випробування.

За 2019 рік було проведено 44 КА, серед яких:

- 42 планових системних КА КВ в МПВ;
- 1 плановий КА в біоаналітичній лабораторії);
- 1 плановий КА в офісі спонсора;

Серед 44 проведених КА:

3 КА – зауважень не було;

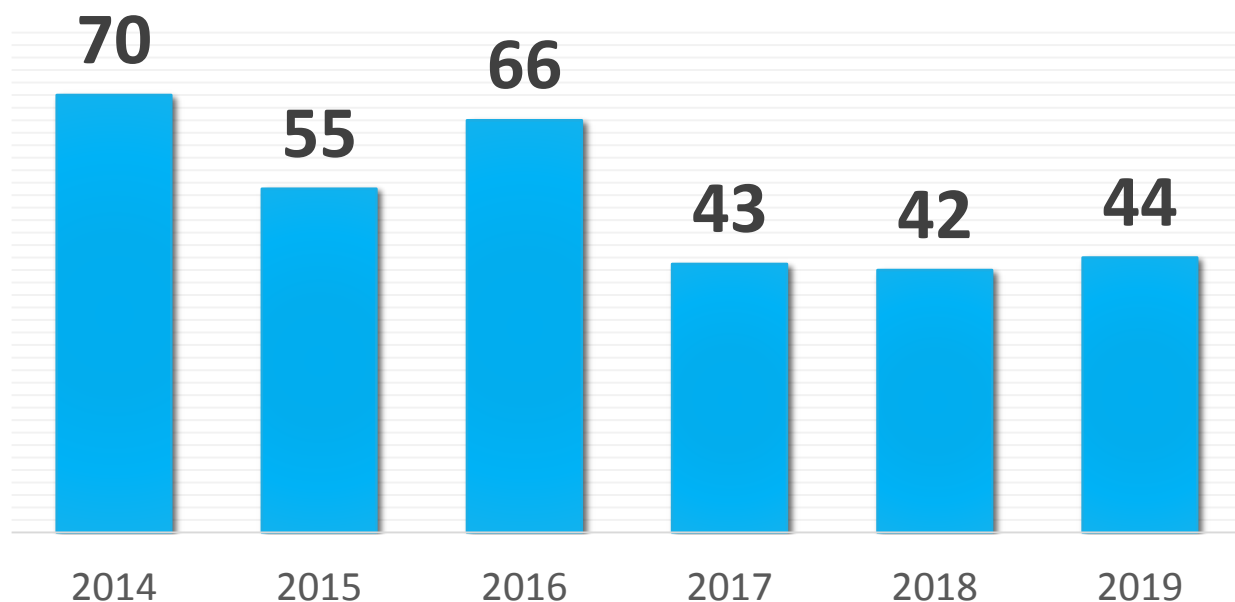
28 КА – були несуттєві зауваження, виявлені недоліки не вплинули на права, безпеку та здоров'я досліджуваних;

6 КА – зауваження суттєві;

3 КА – чисельні суттєві (тимчасово зупинено набір пацієнтів у 2 КВ);

4 КА – зауваження критичні (тимчасово зупинено набір пацієнтів у 3 КВ).

Кількість проведених клінічних аудитів



Слід відзначити, що за період з 2012 року по 2018 року співробітники Центру прийняли участь (на території України): у 6 інспекційних перевірках клінічних випробувань лікарських засобів, що проводились представниками Food and Drug Administration, U.S.(FDA), у 3 інспекційних перевірках клінічних випробувань лікарського засобу, що проводилися представниками European Medicines Agency(EMA), у 1 інспекційній перевірці клінічного випробування лікарського засобу, що проводилась представниками регуляторного органу Японії – Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) та у 1 інспекції що проводилась представниками регуляторного органу Литви State Medicines Control Agency of Lithuania (SMCAL).

Інспектори EMA, FDA, PMDA та SMCAL визнали функціонування системи клінічних випробувань в Україні як достатньо розвинуте. Також, висловили подяку за участь у проведенні перевірки представників Державного експертного центру МОЗ України та сподівання на майбутню співпрацю. Такі сумісні заходи показали, що КВ в Україні проводяться на відповідному рівні щодо вимог нормативної бази України та міжнародних стандартів проведення КВ.

З 2014 співробітники Центру регулярно приймають участь у робочих нарадах - семінарах GCP Інспекторів, які проводить Європейська медична агенція (EMA). На цих семінарах обговорювався єдиний підхід до проведення інспекційних перевірок КВ в країнах Європейського Союзу. В 2015, 2017 та 2018рр. співробітники відділу клінічного аудиту отримали сертифікати після успішного проходження тренінгу «GCP Inspector's basic training course», EMA.

З метою роз'яснення основних положень наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. за № 690 зі змінами, та міжнародних вимог щодо проведення КВ Центром у 2015 році було організовано та проведено 10 навчальних семінарів для 428 слухачів, 2016 році - 17 семінарів, в яких прийняло участь 977 слухачів, в 2017 році 18 семінарів в яких прийняли участь 1476 слухачів та 18 семінарів, в яких прийняло участь 1353 слухачів, що були проведені в 2018 році.

Для популяризації проведення КВ в Україні, Центром було організовано та проведено шість науково – практичних конференцій з міжнародною участю (2006, 2008, 2010, 2012, 2015, 2017, 2018), на яких обговорювали актуальні проблеми, які виникають під час проведення КВ в Україні та підходи до їх вирішення.

В Україні створена нормативна база, яка дозволяє проводити клінічні випробування у відповідності до міжнародних стандартів. В той же час, стратегія інтеграції України в Європейське Співтовариство вимагає проведення подальших заходів щодо гармонізації системи регламентації у відношенні лікарських засобів в Україні відповідно до стандартів та директив ЄС.

На теперішній час з метою імплементації Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2) Current Step 4 version dated 9 November 2016, Наказом Міністерства охорони здоров'я № 1169 від 26.09.2017 внесено зміни до наказу №95 від 16.02.2009р., яким затверджена настанова «Належна клінічна практика», що забезпечить проведення КВ на сучасному рівні.

Таким чином можемо стверджувати, що КВ в Україні проводиться з дотриманням сучасної нормативно-правової бази, яка відповідає світовим стандартам та нормам в галузі охорони здоров'я. В той же час, стратегія інтеграції України в Європейське Співтовариство вимагає проведення подальших заходів щодо гармонізації системи в Україні відповідно до стандартів та директив ЄС.

В результаті тривалої співпраці з Радою міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences) був оприлюднений переклад українською мовою «International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans», Fourth Edition, 2016: «Міжнародні етичні рекомендації щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей» (<https://cioms.ch/shop>).