

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
28 квітня 2025 року № 730



НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42–7.16:2025

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

ЗАГАЛЬНІ МІРКУВАННЯ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ *ICH E8 (R1)*

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров'я України
2025

ПЕРЕДМОВА

- 1 РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ: **М. Бабенко**, канд. фарм. наук; **М. Лобас**, канд. мед. наук; **О. Семенченко**; **М. Козлов**, канд. мед. наук; **С. Распутняк**

РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

- 2 ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 квітня 2025 року № 730

- 3 Ця настанова відповідає документу ЕМА/СНМР/ІСН/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» 14 October 2021 [Керівництво ІСН Е8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021 р.]

Ступінь відповідності — модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

- 4 ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

© Міністерство охорони здоров'я України, 2025

© Державний експертний центр МОЗ України, 2025

ЗМІСТ

	Стор.
Передмова	II
Національний вступ	5
Сфера застосування	9
Нормативні посилання	10
Загальні міркування щодо проведення клінічних досліджень [ICH E8 (R1)]	11
1. Вступ	11
2. Загальні принципи	13
2.1. Захист учасників клінічних досліджень	13
2.2. Науковий підхід до розробки, планування, проведення, аналізу та звітності клінічних досліджень	13
2.3. Внесок пацієнтів у розробку лікарських засобів	15
3. Проєктування якості в клінічних дослідженнях	15
3.1. Планування якості клінічних досліджень	16
3.2. Критично важливі фактори якості	17
3.3. Підхід до визначення критично важливих факторів якості	18
3.3.1. Створення культури відкритого діалогу	19
3.3.2. Зосередження на заходах, що мають важливе значення для дослідження	20
3.3.3. Залучення зацікавлених сторін до розробки дизайну дослідження	20
3.3.4. Перегляд критично важливих факторів якості	21
3.3.5. Критично важливі фактори якості у практичній діяльності	21
4. Планування розробки лікарських засобів	22
4.1. Якість досліджуваного лікарського засобу	23
4.2. Доклінічні дослідження	23
4.3. Клінічні дослідження	24
4.3.1. Фармакологія людини	26
4.3.2. Пошукові та підтверджувальні дослідження безпеки й ефективності	27

4.3.3. Особливі групи населення	29
4.3.4. Післяреєстраційні дослідження	30
4.4. Додаткова розробка	31
5. Елементи дизайну та джерела даних для клінічних досліджень	31
5.1. Досліджувана популяція	33
5.2. Опис методів лікування	34
5.3. Вибір контрольної групи	35
5.4. Змінні відповіді	36
5.5. Методи зменшення похибок	37
5.6. Статистичний аналіз	39
5.7. Дані дослідження	41
6. Проведення дослідження, моніторинг безпеки та звітність	43
6.1. Проведення дослідження	43
6.1.1. Дотримання протоколу	43
6.1.2. Навчання	44
6.1.3. Керування даними	44
6.1.4. Доступ до проміжних даних	44
6.2. Безпека учасників під час проведення дослідження	45
6.2.1. Моніторинг безпеки	45
6.2.2. Критерії виключення	45
6.2.3. Комітет з моніторингу даних	45
6.3. Звіт про результати дослідження	46
7. Міркування щодо визначення критично важливих факторів якості	47
Додаток А (обов'язковий). Види клінічних досліджень	49
Додаток Б (довідковий). Бібліографія	52

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Клінічне випробування лікарського засобу — це медичне дослідження, спрямоване на пошук способів більш ефективної профілактики, діагностики і лікування захворювань у людей. Клінічні випробування відіграють ключову роль у створенні нових лікарських засобів та впровадженні інноваційних методів лікування, що ґрунтуються на наукових досягненнях. Клінічні випробування часто проводять для оцінки ефективності нового лікування та зменшення ризику небажаних ефектів порівняно з уже існуючими методами.

Перш ніж експериментальне лікування може бути випробуване в клінічних дослідженнях, воно повинно продемонструвати ефективність та безпеку у доклінічних дослідженнях. Клінічні випробування мають відповідати тим самим етичним і правовим принципам, що й стандартна медична практика, щоб гарантувати безпеку її учасників. Клінічні дослідження лікарських засобів проходять кілька етапів, основним завданням яких є перевірка безпеки, визначення ефективності та виявлення будь-яких небажаних ефектів.

Клінічні випробування відіграють вирішальну роль у розвитку медичної науки та покращенні результатів лікування пацієнтів у всьому світі. Вони визначають майбутнє медицини. Клінічні випробування дозволяють вивчати нові методи лікування, оцінюючи їх ефективність та безпечність у порівняно короткі терміни. Деякі дослідження зосереджуються на перспективних нових методах лікування, які можуть принести безпосередню користь пацієнтам, а також допомогти вченим знайти більш ефективні способи надання медичної допомоги.

Ця настанова розроблена на підставі рекомендацій керівництва для проведення клінічних досліджень: ЕМА/СНМР/ІСН/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» 14 October 2021 [Керівництво ІСН E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021 р.] [8].

Організацією, відповідальною за цю настанову, є Міністерство охорони здоров'я України.

Положення цієї настанови відповідають чинному законодавству України: Закону України «Про лікарські засоби» [1], Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типовому положенню про комісії з питань етики [2], настанові щодо належної клінічної практики [3], директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною [7].

Під час розроблення настанови до положень документа ЕМА/СНМР/ІСН/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» [Керівництво ІСН E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень»] від 14 жовтня 2021 р. [8] внесено окремі зміни, зумовлені чинним законодавством і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було внесено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

Внесені редакційні зміни та додаткова інформація:

- назву наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4];

- додатково введено такі структурні елементи: «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», а також «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» [4] та ДСТУ 1.7:2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [5]. Розділ «Зміст» цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

- основні положення викладено у розділі «Загальні міркування щодо

проведення клінічних досліджень [ICH E8 (R1)]»; при цьому кожен структурний елемент у цій настанові відповідає такому у документі ЕМА/CHMP/ICH/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» 14 October 2021 [Керівництво ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021 р.] [8];

- у розділі «Нормативні посилання» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, що згадуються у цій настанові;

- у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у цій настанові;

- у цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено на «державна реєстрація»;

- по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні одиниці цієї настанови;

- додатково до посилань на керівництва ICH (*англ.* International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use — Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для застосування людиною) та ЕМА (*англ.* European Medicines Agency — Європейське агентство з лікарських засобів) зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Ця настанова застосовується як методичні рекомендації під час розробки, планування, проведення, аналізу та складання звітності клінічних досліджень.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідного документа ЕМА, з яким гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстраційних посвідчень, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийняттого способу дотримання положень, встановлених законодавством України. Ця настанова пов'язана з етичними та морально-правовими аспектами клінічного випробування. Положення настанови відображають гармонізований

(на рівні ЄС та ІСН) підхід, що ґрунтується на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця настанова має рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники, власники реєстраційних посвідчень, розробники та виробники лікарських засобів, експертні та регуляторні органи) підвищить безпеку проведення клінічних випробувань, сприятиме вдосконаленню принципів етики та зменшенню використання лабораторних тварин, прискоренню впровадження у медичну практику нових лікарських засобів. Однак можуть бути застосовані альтернативні підходи за умови їх відповідного наукового обґрунтування.

Таке розуміння правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) [6]. Це відповідає позиції Світової організації торгівлі щодо застосування стандартів.

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Загальні міркування щодо проведення клінічних досліджень *ICH E8 (R1)*

MEDICINAL PRODUCTS

ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studie

Чинна від 28 квітня 2025 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

У настанові розглядаються загальні питання клінічних досліджень лікарських засобів (продуктів).

Ця настанова застосовується до лікарських засобів, що розробляються, досліджуються, реєструються та виробляються в Україні для медичного застосування та з метою експорту.

Ця настанова буде рекомендована для дослідників, суб'єктів господарювання, які займаються розробкою, доклінічним та клінічним вивченням, поданням заяв на державну реєстрацію/перереєстрацію лікарських засобів на території України, для відповідних заявників та підприємств-виробників, продукція яких реєструється та імпортується в Україну, для науково-експертних організацій, експертів, що проводять експертизу матеріалів клінічних випробувань лікарських засобів, а також для аудиторів та інспекторів.

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби»,

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. — Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. – Київ, МОЗ України, 2009.

ЕМА/CHMP/ICH/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» 14 October 2021 [Керівництво ICH E8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021 р.].

ЗАГАЛЬНІ МІРКУВАННЯ ЩОДО ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ [ICH E8 (R1)]

1. ВСТУП

Клінічні дослідження лікарських засобів проводяться з метою отримання знань, які зрештою дадуть можливість використовувати безпечні та ефективні лікарські засоби, що мають велике значення для пацієнтів, і водночас убезпечити тих, хто бере участь у дослідженнях. Цей документ містить вказівки щодо життєвого циклу клінічної розробки, зокрема проєктування якості в клінічних дослідженнях з урахуванням широкого спектра дизайнів клінічних досліджень і використовуваних джерел даних.

Настанова ICH «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» має на меті:

1. Описати міжнародно визнані принципи і практики планування та проведення клінічних досліджень, які забезпечать захист учасників дослідження та сприятимуть прийняттю даних і результатів регуляторними органами.

2. Надати вказівки щодо врахування питань якості при плануванні та проведенні клінічних досліджень протягом усього життєвого циклу лікарського засобу, включаючи визначення під час планування дослідження факторів, що мають вирішальне значення для якості дослідження, та керування ризиками, пов'язаними з цими факторами, під час проведення дослідження.

3. Надати огляд видів клінічних досліджень, що проводяться впродовж життєвого циклу лікарського засобу, та описати елементи дизайну (плану) дослідження, які сприяють визначенню ключових факторів якості, необхідних для забезпечення захисту учасників дослідження, цілісності даних, надійності результатів та здатності дослідження досягти поставлених цілей.

4. Слугувати орієнтиром щодо документів ICH з ефективності для полегшення доступу користувачів.

В розділі 2 цієї настанови описані загальні принципи, після чого в розділі 3 розглянуто забезпечення якості в клінічних дослідженнях. Широкий огляд

планування розробки лікарських засобів та відомостей, які отримують у різних видах досліджень, необхідних для просування розробки протягом життєвого циклу лікарського засобу, наведено в розділі 4. У розділі 5 описані важливі елементи дизайну клінічних досліджень, які відображають різноманітність дизайнів, що використовуються при розробці лікарських засобів, а також обсяг доступних джерел даних. У розділі 6 розглядаються питання проведення дослідження, гарантування безпеки учасників дослідження та звітності про дослідження. Деякі міркування щодо визначення факторів, які є критично важливими для якості дослідження, наведені в розділі 7.

Керівництва щодо ефективності ІСН є інтегрованим набором рекомендацій, що охоплюють планування, дизайн, проведення, безпеку, аналіз та звітність клінічних досліджень. Документ ІСН Е8 [8] розглядає загальні аспекти клінічної розробки, проектування якості клінічних досліджень і фокусується на тих факторах, які є критично важливими для якості досліджень. Керівництва слід розглядати і використовувати комплексно, цілісно, а не зосереджуватися лише на одній настанові чи підрозділі.

У цій настанові під «клінічним дослідженням» мається на увазі дослідження одного або декількох лікарських засобів за участю людини, проведене на будь-якому етапі життєвого циклу лікарського засобу, як до, так і після його державної реєстрації. Основна увага приділяється клінічним дослідженням для підкріплення регуляторних рішень, з огляду на те, що дані цих досліджень можуть також впливати на ухвалення рішень щодо політики охорони здоров'я, керівництв з клінічної практики тощо. Термін «лікарський засіб» слід розглядати як синонім терапевтичних, профілактичних або діагностичних лікарських засобів. Термін «схвалення лікарського засобу» означає його державну реєстрацію.

2. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ

2.1. Захист учасників клінічних досліджень

Під час проведення всіх клінічних досліджень за участю людини мають бути дотримані важливі етичні принципи проведення клінічних досліджень і захисту учасників, включно з особливими групами населення, проголошені у Гельсінській декларації. Ці принципи викладені в інших керівництвах ІСН, зокрема в ІСН Е6 [20].

Як зазначено в керівництві Е6 [20], дослідник і спонсор, разом із комісією з питань етики, несуть відповідальність за захист учасників дослідження.

Конфіденційність інформації, яка може ідентифікувати учасників, має бути захищена відповідно до чинних регуляторних і правових вимог.

Перед початком клінічного дослідження потрібно отримати достатньо інформації, щоб переконатися, що лікарський засіб є прийнятно безпечним для запланованого дослідження за участю людини. Нові доклінічні, клінічні та фармацевтичні дані щодо якості повинні розглядатися та аналізуватися кваліфікованими експертами в міру їх надходження для оцінки потенційних наслідків, що стосуються безпеки учасників дослідження. У разі потреби поточні та майбутні дослідження мають бути належним чином скориговані з урахуванням отриманих знань для захисту учасників дослідження. Впродовж усього процесу розробки лікарського засобу треба дбати про те, щоб усі процедури дослідження та обстеження були науково обґрунтовані і не створювали надмірного навантаження на учасників дослідження.

2.2. Науковий підхід до розробки, планування, проведення, аналізу та звітності клінічних досліджень

Суть клінічного дослідження полягає в тому, щоб поставити важливі запитання і отримати відповіді на них за допомогою відповідних досліджень. Першочергові завдання будь-якого дослідження повинні відображати

проблематику дослідження, бути чіткими і ясно сформульованими. Для досягнення поставлених цілей клінічні дослідження потрібно розробляти, планувати, проводити, аналізувати та документувати, керуючись ґрунтовними науковими принципами.

Якість клінічного дослідження розглядається в цій настанові як відповідність меті. Метою клінічного дослідження є отримання достовірної інформації для розв'язання дослідницьких питань, прийняття рішень і, водночас, для забезпечення захисту учасників дослідження. Тому якість отриманої інформації має бути достатньо високою для ухвалення правильних рішень.

Планування якості в клінічних дослідженнях має на меті забезпечити проактивне керування якістю дослідження шляхом включення питань якості в протокол і процеси дослідження. Це передбачає використання перспективного міждисциплінарного підходу для підвищення якості розробки протоколу і процесів дослідження відповідно до наявних ризиків, а також створення чіткого розуміння, як це буде досягнуто.

Упродовж усього життєвого циклу лікарського засобу проводяться різні види досліджень з різними завданнями і планами, а також можуть залучатися різні джерела даних. Метою цієї настанови є планування розробки, що охоплює весь життєвий цикл лікарського засобу (розділ 4). У Додатку А наведено широкую класифікацію видів досліджень відповідно до завдань на різних стадіях розробки лікарських засобів. Дослідження повинні бути ретельно сплановані для досягнення поставлених завдань. Особливу увагу слід приділити таким елементам розробки, як вибір досліджуваної популяції і змінних відповідей, а також використання методів для мінімізації похибок у результатах (розділ 5).

Основна логіка серійного проведення досліджень полягає у тому, що результати попередніх досліджень мають бути використані в плануванні наступних досліджень. Нові дані часто зумовлюють необхідність внесення змін до стратегії розробки. Наприклад, результати підтверджувального дослідження можуть вказувати, що потрібно провести додаткові фармакологічні дослідження за участю людини.

Доступність даних з багатьох регіонів унаслідок зростаючої глобалізації програм з розробки лікарських засобів, якій сприяє гармонізація керівних принципів ІСН, зводить до мінімуму потребу в проведенні окремих досліджень у різних регіонах. Результати дослідження часто використовуються при подачі документів до регуляторних органів у декількох регіонах, тому під час розробки слід також враховувати релевантність результатів дослідження для інших регіонів, відмінних від того (тих), в якому (яких) проводиться дослідження. Подальші рекомендації наведені в документах ІСН Е5 [18, 19], ІСН Е6 [20] та ІСН Е17 [30].

Заохочується завчасна взаємодія з регуляторними органами для розуміння місцевих/регіональних вимог та очікувань, що сприятиме забезпеченню належної якості дослідження.

2.3. Внесок пацієнтів у розробку лікарських засобів

Консультації з пацієнтами та/або пацієнтськими організаціями під час розробки лікарських засобів можуть допомогти врахувати інтереси пацієнтів. Думки пацієнтів (або їхніх опікунів/батьків) можуть бути цінними на всіх стадіях розробки лікарського засобу. Залучення пацієнтів на ранніх стадіях розробки дослідження може підвищити довіру до нього, полегшити набір учасників і сприяти їхній прихильності до лікування. Пацієнти також діляться своїм досвідом життя із захворюванням, що може сприяти визначенню, наприклад, кінцевих точок, які є важливими для пацієнтів, вибору відповідної популяції та тривалості дослідження, а також використанню прийнятних препаратів порівняння. Це, зрештою, допомагає розробляти лікарські засоби, які краще відповідають потребам пацієнтів.

3. ПРОЄКТУВАННЯ ЯКОСТІ В КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

Підхід, що ґрунтується на плануванні якості в клінічних дослідженнях

(розділ 3.1), передбачає зосередження уваги на критично важливих факторах якості для забезпечення захисту прав, безпеки і благополуччя учасників дослідження, отримання надійних і значущих результатів, а також керування ризиками, пов'язаними з такими факторами, з використанням відповідних методів (розділ 3.2). Цей підхід забезпечує належну основу для ідентифікації та аналізу критично важливих факторів якості (розділ 3.3) на стадії розробки та планування дослідження, а також під час його проведення, аналізу та складання звітності.

3.1. Планування якості клінічних досліджень

Якість є першочерговим фактором при розробці, плануванні, проведенні, аналізі та складанні звітності клінічних досліджень, а також необхідним компонентом програм клінічної розробки. Імовірність того, що у клінічному дослідженні будуть отримані відповіді на поставлені питання і при цьому вдасться уникнути істотних помилок, значно збільшується, якщо приділяти належну увагу розробці всіх компонентів протоколу дослідження, процедур, робочих планів і навчання. Такі заходи, як ретроспективний моніторинг і розгляд документів та даних, є важливою частиною процесу забезпечення якості, але навіть у поєднанні з аудитами їх не достатньо для гарантування якості клінічного дослідження.

Належне планування та проведення клінічного дослідження також вимагає уваги до елементів дизайну клінічних досліджень, описаних у розділі 5, таких як:

- необхідність чіткого попереднього визначення цілей дослідження, спрямованих на розв'язання основного наукового питання (питань);
- вибір відповідних учасників, які мають захворювання, стан або молекулярно-генетичний профіль, що вивчається;
- використання підходів для мінімізації похибок, таких як рандомізація, засліплення або маскування, та/або контроль викривлення результатів;
- кінцеві точки, що мають бути чітко визначеними, вимірюваними,

клінічно значущими та актуальними для пацієнтів.

Важливими є також робочі критерії, як-от чітке розуміння доцільності дослідження, вибір відповідних місць проведення дослідження, якість спеціалізованого аналітичного та випробувального обладнання і процедур, а також процесів, що забезпечують цілісність даних.

3.2. Критично важливі фактори якості

Для кожного дослідження слід визначити базовий набір факторів, що забезпечують якість дослідження. Особливу увагу слід приділяти критично важливим факторам, що є основою для захисту учасників дослідження, надійності та точності інтерпретації результатів дослідження, а також обґрунтованості рішень, прийнятих за результатами дослідження. Помилки у проектуванні або проведенні дослідження можуть поставити під загрозу як надійність, так і етичність цих рішень. Критично важливі фактори якості потрібно розглядати комплексно, щоб можна було визначити їхні взаємозалежності. У розділі 7 цієї настанови наведено міркування, які допоможуть визначити критично важливі фактори якості дослідження.

Дизайн клінічного дослідження має враховувати наявні знання та досвід застосування лікарського засобу; стан, що підлягає лікуванню, діагностиці або профілактиці; біологічний механізм, що лежить в основі (як стану, так і лікування); а також групу населення, для якої призначений лікарський засіб. У міру прогресу дослідження накопичуються знання, а невизначеність щодо фармакології, безпечності та ефективності лікарського засобу зменшується. Знання про лікарський засіб на будь-якому етапі розробки постійно допомагають визначати критично важливі фактори якості і процесів контролю, що використовуються для керування цими факторами.

Спонсор та інші сторони, що відповідають за якість клінічного дослідження, повинні визначити критично важливі фактори якості. Після ідентифікації цих факторів важливо оцінити ризики для їх цілісності і вирішити,

чи можуть ці ризики бути прийняті, чи повинні бути пом'якшені, враховуючи їх імовірність, можливість виявлення і вплив. Якщо прийнято рішення про необхідність зменшення ризиків, потрібно запровадити відповідні процеси контролю та повідомити про них, а також вжити заходів для зменшення ризиків. Термін «ризик» використовується тут у контексті загальної методології керування ризиками, що застосовується до всіх факторів дослідження.

Проактивне інформування про критичні для якості фактори та заходи з мінімізації ризиків сприятиме розумінню пріоритетів та ефективному розподілу ресурсів спонсором і місцями проведення випробування (сайтами). Проактивна підтримка (наприклад, навчання персоналу сайту відповідно до їхньої ролі та опис критично важливих факторів якості і можливих заходів зі зниження ризиків у протоколі) сприятиме належному виконанню протоколу дослідження, процедур і пов'язаних з ними робочих планів і проектування процесів.

Досконалість у кожному виді діяльності рідко досяжна або може бути досягнута лише шляхом використання засобів, які є непропорційними до отриманої користі. Фактори якості слід визначати як пріоритетні, щоб виділити ті, які мають вирішальне значення для дослідження, на етапі його планування, а процедури дослідження повинні відповідати рівню ризиків, властивих дослідженню, і значущості зібраної інформації. Критично важливі фактори якості мають бути чіткими та не перевантаженими другорядними питаннями (наприклад, через надмір вторинних цілей або процесів / збору даних, не пов'язаних із захистом учасників дослідження чи основними цілями дослідження).

3.3. Підхід до визначення критично важливих факторів якості

Ключовим аспектом якісного підходу до дизайну дослідження є питання про те, чи чітко сформульовані завдання дослідження; чи відповідає дослідження на поставлені питання; чи є ці питання значущими для пацієнтів; і чи є гіпотези дослідження конкретними та науково обґрунтованими. Підхід до визначення

критично важливих факторів якості повинен враховувати, чи можна досягти цих цілей якісно та найбільш ефективно за допомогою обраного дизайну і джерел даних. Консультації з пацієнтами на ранніх етапах розробки дизайну дослідження сприяють реалізації такого підходу, допомагаючи визначити критично важливі фактори якості. Дизайн дослідження має бути практично здійсненним та без зайвої складності. Протоколи і форми звітів про випадки / методи збору даних повинні дозволяти проводити дослідження відповідно до плану та уникати збору непотрібних даних.

Виявленню критично важливих факторів якості сприятимуть підходи, що містять такі елементи:

3.3.1. Створення культури відкритого діалогу

Рекомендується створювати культуру відкритого діалогу, яка цінує і заохочує критичне мислення та відкритий, проактивний діалог про те, що є критично важливим для якості конкретного дослідження або програми розробки, не обмежуючись використанням лише методик і планів. Відкритий діалог здатен стимулювати створення інноваційних підходів до забезпечення якості.

Слід відмовитися від негнучких, універсальних підходів. Стандартизовані операційні процедури є необхідними та корисними для проведення якісних клінічних досліджень, але для ефективної та дієвої підтримки якості дослідження також потрібні стратегії та дії, що враховують специфіку дослідження.

Відомості, що використовуються для розробки дизайну дослідження, потрібно збирати та переглядати до та під час дослідження у прозорий спосіб. При цьому слід визнавати прогалини та суперечності в даних, якщо про них відомо, а також передбачати можливість їх появи.

3.3.2. Зосередження на заходах, що мають важливе значення для дослідження

Зусилля мають бути спрямовані на заходи, що забезпечують надійність та значущість результатів дослідження з огляду на потреби пацієнтів і громадського здоров'я, а також етичне поводження і захист учасників дослідження. Слід розглянути можливість виключення з дослідження несуттєвих заходів і збору даних, щоб підвищити якість, спростивши проведення, збільшивши ефективність дослідження і спрямувавши ресурси на критично важливі сфери. Необхідно використовувати всі можливості для виявлення, запобігання або контролю суттєвих помилок.

3.3.3. Залучення зацікавлених сторін до розробки дизайну дослідження

Під час розробки дизайну клінічного дослідження важливо враховувати думку широкого кола зацікавлених сторін, включно з пацієнтами і постачальниками медичних послуг (медичними працівниками). Цей процес має бути відкритим для обговорення експертами в цій галузі та зацікавленими сторонами як за межами, так і всередині організації-спонсора.

До процесу забезпечення якості дослідження можуть бути залучені ті, хто безпосередньо зацікавлений в успішному завершенні дослідження, наприклад дослідники, координатори дослідження та інший персонал, а також пацієнти / пацієнтські організації. Дослідники та потенційні учасники дослідження володіють цінною інформацією про можливість залучення учасників, які відповідають запропонованим критеріям відбору, і можуть оцінити, наскільки планові візити та процедури є обтяжливими й чи можуть вони спричиняти ранне вибуття, а також надати рекомендації щодо загальної відповідності кінцевих точок та умов дослідження потребам цільової популяції пацієнтів. Вони можуть дати уявлення про значення лікування в контексті етичних питань, культури, регіону, демографічних даних та інших характеристик підгруп у цільовій

популяції пацієнтів.

Рекомендується завчасна взаємодія з регуляторним органом, особливо якщо дослідження містить нові елементи, які вважаються критично важливими для якості (наприклад, визначення популяцій пацієнтів, процедур або кінцевих точок).

3.3.4. Перегляд критично важливих факторів якості

Щоб визначити, чи потрібне коригування механізмів контролю ризиків, слід використовувати накопичений досвід і знання разом із періодичним переглядом критично важливих факторів якості, оскільки після початку дослідження можуть виникнути нові або непередбачені проблеми.

Дослідження з адаптивними характеристиками та/або проміжними точками прийняття рішень потребують особливої уваги під час проактивного планування та постійного перегляду критично важливих факторів якості та керування ризиками (ICH E9 [22]).

3.3.5. Критично важливі фактори якості у практичній діяльності

Основою успішного дослідження є протокол, який є як науково обґрунтованим, так і практично здійсненним. Оцінка здійсненності включає розгляд елементів дизайну та елементів реалізації дослідження, які можуть вплинути на успішне завершення клінічної розробки з операційного погляду.

До факторів здійсненності належать, зокрема: регіональні відмінності в медичній практиці та популяції пацієнтів; наявність кваліфікованих дослідників/персоналу, що має досвід проведення клінічного дослідження (ICH E6); наявність обладнання та приміщень, необхідних для успішного проведення дослідження; наявність цільової популяції пацієнтів і можливість залучити достатню кількість учасників для досягнення цілей дослідження. Збереження учасників дослідження та подальше спостереження за ними також є ключовими

факторами якості. Врахування цих та інших критично важливих факторів якості, що стосуються здійсненності дослідження, може допомогти в розробці дизайну дослідження та підвищити якість його проведення.

4. ПЛАНУВАННЯ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Цей розділ містить загальні принципи, якими слід керуватися під час планування розробки лікарських засобів. Йдеться про принципи наукових досліджень і належний дизайн досліджень, які забезпечують надійність та інтерпретованість результатів. Ефективна розробка лікарських засобів передбачає належним чином сплановану взаємодію з регуляторним органом протягом усього процесу розробки, щоб забезпечити відповідність вимогам до якості продукту та обґрунтувати схвалення для лікування певного стану або захворювання, включно з можливістю післяреєстраційних досліджень стосовно нерозв'язаних питань. Під час усього цього процесу особливу увагу слід приділяти захисту прав, безпеці та благополуччю учасників дослідження.

Планування розробки лікарських засобів ґрунтується на отриманні знань на всіх стадіях дослідницького процесу, щоб у міру того, як процес рухається від визначення цілі до доклінічної та клінічної оцінки, знижувався рівень невизначеності. Таке планування охоплює якість лікарського засобу, включаючи хімічну складову, виробництво та контроль, а також доклінічні й клінічні дослідження (до і після реєстрації). Моделювання та імітація можуть бути корисними для розробки лікарських засобів протягом усього процесу. Планування може також включати регіональні аспекти виведення лікарського засобу на ринок, такі як оцінка технологій охорони здоров'я.

Важливо, щоб досвід, позиції, потреби та пріоритети відповідних зацікавлених сторін, пов'язані з розробкою та оцінкою лікарського засобу впродовж усього його життєвого циклу, були враховані та суттєво використані у плануванні розробки лікарського засобу.

Клінічна розробка може також передбачати вимоги щодо спільної

розробки валідованих біомаркерів, діагностичних тестів або пристроїв, які сприяють безпечному та ефективному застосуванню лікарського засобу.

Види досліджень, які можуть сприяти розробці лікарських засобів, описані в підрозділах 4.2 та 4.3 й узагальнені в Додатку А.

4.1. Якість досліджуваного лікарського засобу

Забезпечення належної якості та визначення фізико-хімічних властивостей досліджуваного лікарського засобу є важливим елементом планування програми розробки лікарського засобу і регулюється відповідно до керівних принципів ІСН та регіональних стандартів якості. Для багатокомпонентних або біологічних лікарських засобів може потребуватися більш розгорнутий опис властивостей. У плані розробки лікарського засобу слід ґрунтовно охарактеризувати лікарську форму, включно з інформацією про біодоступність, де це можливо, і вона повинна відповідати стадії розробки лікарського засобу та цільовій популяції пацієнтів. Плануючи клінічні дослідження у педіатричній популяції, потрібно враховувати розробку лікарської форми відповідно до вікових особливостей (керівництва ІСН E1, E11A [24, 25]).

Оцінка якості лікарського засобу може поширюватися на пристрої, необхідні для його введення, або на супутню діагностику для визначення цільової групи населення.

Зміни в лікарському засобі під час розробки повинні підтверджуватися зіставними даними, щоб можна було інтерпретувати результати дослідження в рамках всієї програми розробки. Йдеться, зокрема, про визначення зв'язків між лікарськими формами за допомогою досліджень біоеквівалентності або іншими способами.

4.2. Доклінічні дослідження

Рекомендації щодо доклінічних досліджень безпеки наведено в керівництві

ICH M3 [28], керівництвах ICH з безпеки (S), у відповідних документах ICH у формі поширених запитань і відповідей, а також у регіональних керівництвах. Доклінічна оцінка зазвичай охоплює токсикологію, канцерогенність, імуногенність, фармакологію, фармакокінетику та інші оцінки на підтримку клінічних досліджень (і може включати дані, отримані на моделях *in vivo* та *in vitro*, а також за допомогою моделювання та імітації). Обсяг доклінічних досліджень і терміни їх проведення щодо клінічних досліджень залежать від ряду факторів, що визначають подальшу розробку, таких як: хімічні або молекулярні властивості лікарського засобу; фармакологія основних ефектів (механізм дії); шлях(и) введення; абсорбція, розподіл, метаболізм і виведення; фізіологічний вплив на системи органів; залежність «доза/концентрація — відповідь»; метаболіти; тривалість дії та використання. Застосування лікарського засобу в особливих групах населення (наприклад, вагітним або жінкам, які годують грудьми, дітям) може потребувати додаткових доклінічних оцінок. Слід переглянути керівництва щодо доклінічних досліджень безпеки на підтримку клінічних досліджень за участю людини в особливих групах населення (див., наприклад, ICH S5 (R3) [29], S11 [30] та M3 [28]).

Оцінка доклінічних характеристик, зокрема фізіологічних та токсикологічних ефектів лікарського засобу, є основою для розробки дизайну клінічного дослідження та подальшого застосування людям. Перед початком досліджень за участю людини необхідно зібрати достатню кількість доклінічної інформації для обґрунтування початкових доз та тривалості впливу (експозиції) у людей.

4.3. Клінічні дослідження

Клінічна розробка лікарського засобу, що визначається як дослідження застосування лікарського засобу у людей, проводиться в послідовності, яка ґрунтується на знаннях, накопичених у доклінічних та попередніх клінічних дослідженнях. Структура програми розробки лікарського засобу буде

визначатися багатьма факторами і складатиметься з досліджень із різними цілями, різними дизайнами та різними взаємозв'язками. У Додатку А наведено ілюстративний перелік прикладів досліджень та їх цілей. Хоча клінічну розробку лікарських засобів часто описують як таку, що складається з чотирьох послідовних фаз (фази 1–4), важливо розуміти, що концепція фаз є описовою, а не обов'язковою, і що фази розробки лікарського засобу можуть перекриватися чи поєднуватися.

Для ефективної розробки нових лікарських засобів важливо визначити їхні характеристики на ранніх стадіях розробки та спланувати відповідну програму розробки на основі цього профілю. Початкові клінічні дослідження можуть бути більш обмеженими за обсягом і тривалістю, щоб забезпечити ранню оцінку короткострокової безпеки та переносимості, а також підтвердити концепцію ефективності. Ці дослідження можуть надати інформацію про фармакодинаміку, фармакокінетику тощо, необхідну для визначення відповідного діапазону доз та/або схеми введення для застосування в подальших клінічних дослідженнях. У міру накопичення інформації про лікарський засіб клінічні дослідження можуть розширюватися за обсягом і тривалістю, охоплювати більш різноманітні популяції учасників і включати більше вторинних кінцевих точок на додаток до основних показників ефективності. У процесі розробки нові дані можуть вказувати на потребу проведення додаткових досліджень.

Використання біомаркерів сприятиме появі більш безпечних та ефективних лікарських засобів, допомагатиме у підборі дози, а також покращуватиме профіль співвідношення «користь/ризик» (див. ІСН Е16 [29]) і може розглядатися на всіх стадіях розробки лікарських засобів. У клінічних дослідженнях біомаркери можуть використовуватися для кращого визначення пацієнтів, які найімовірніше отримають користь і у яких з меншою ймовірністю виникнуть побічні реакції, або як проміжні кінцеві точки, за якими можна передбачити клінічну відповідь.

У наступних підрозділах описані види досліджень, які зазвичай охоплюють клінічну розробку від перших досліджень за участю людини до

пізніх стадій розробки та після реєстрації.

4.3.1. Фармакологія людини

Захист учасників дослідження завжди має бути першочерговим завданням при плануванні ранніх клінічних досліджень, особливо під час першого введення досліджуваного лікарського засобу людям (як правило це фаза 1). Ці дослідження можуть проводитися зі здоровими добровольцями або з відібраною популяцією пацієнтів, які мають відповідний стан або захворювання, залежно від властивостей лікарського засобу та цілей програми розробки.

Ранні клінічні дослідження зазвичай охоплюють один або кілька з таких аспектів:

Оцінка первинної безпеки та переносимості

Перше і подальше введення лікарського засобу людям зазвичай призначене для встановлення переносимості діапазону доз, який буде оцінюватися в наступних клінічних дослідженнях, і для з'ясування характеру очікуваних побічних реакцій. Ці дослідження зазвичай вивчають як одноразове, так і багаторазове введення дози.

Фармакокінетика

Вивчення абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу триває протягом усієї програми розробки, але попередня характеристика є основною метою на ранній стадії. Фармакокінетичні дослідження особливо важливі для оцінки кліренсу лікарського засобу та прогнозування можливого накопичення вихідної речовини препарату або метаболітів, взаємодії з метаболічними ферментами та транспортерами, а також потенційних лікарських взаємодій. Деякі фармакокінетичні дослідження зазвичай проводяться у

пізніших фазах, щоб відповісти на більш спеціалізовані питання. Для лікарських засобів, що вводяться перорально, вивчення впливу їжі на біодоступність важливе для розробки інструкцій з дозування залежно від прийому їжі. Слід розглянути можливість отримання фармакокінетичних даних у субпопуляціях з потенційно відмінним метаболізмом або виведенням, таких як пацієнти з нирковою чи печінковою недостатністю, геріатричні пацієнти, діти й етнічні підгрупи (ICH E4 [17], E7 [21], E11 [24, 25] та E5 [18, 19] відповідно).

Фармакодинаміка та раннє оцінювання активності лікарського засобу

Залежно від лікарського засобу і кінцевої точки, що представляє інтерес, фармакодинамічні дослідження та дослідження відношення рівнів лікарського засобу до відповіді (ФК/ФД-дослідження) можуть проводитися із залученням здорових добровольців або з пацієнтами, які мають відповідний стан чи захворювання. За наявності відповідного показника, фармакодинамічні дані можуть забезпечити ранню оцінку активності та ефективності, а також можуть слугувати підставою для вибору дози та режиму дозування в подальших дослідженнях.

4.3.2. Пошукові та підтверджувальні дослідження безпеки й ефективності

Після того, як у початкових клінічних дослідженнях отримано достатні відомості про безпеку, клінічну фармакологію та дозу, проводяться пошукові та підтверджувальні дослідження (зазвичай їх називають фазами 2 та 3 відповідно) для подальшої оцінки як безпеки, так і ефективності лікарського засобу. Залежно від виду лікарського засобу та популяції пацієнтів, ця мета може бути реалізована в межах одного або кількох досліджень. Пошукові та підтверджувальні випробування можуть застосовувати різні дизайни залежно від мети дослідження.

Пошукові дослідження спрямовані на вивчення безпеки та ефективності у

відібраній популяції пацієнтів, для яких призначений лікарський засіб. Крім того, ці дослідження потрібні для уточнення ефективної дози (доз) і схеми лікування, доопрацювання визначення цільової популяції, створення більш надійного профілю безпеки лікарського засобу та оцінки потенційних кінцевих точок дослідження для наступних досліджень. Пошукові дослідження можуть допомогти у виявленні та визначенні факторів, які впливають на результат лікування, а також, у поєднанні з моделюванням та симуляцією, сприяти розробці дизайну подальших підтверджувальних досліджень.

Підтверджувальні дослідження призначені для підтвердження попередніх даних, зібраних у раніше проведених клінічних дослідженнях, про те, що лікарський засіб є безпечним та ефективним для застосування за передбаченими показаннями і в цільовій популяції пацієнтів. Ці дослідження часто проводяться, щоб створити належну основу для державної реєстрації, а також для розробки відповідних інструкцій для застосування лікарського засобу та офіційної інформації про лікарський засіб. Вони спрямовані на оцінку дії лікарського засобу в учасників із захворюванням або ризиком його виникнення, які представляють тих, хто буде отримувати лікарський засіб після його реєстрації. Зокрема, можуть бути досліджені підгрупи пацієнтів з поширеними або потенційно значущими супутніми захворюваннями (наприклад, із серцево-судинними захворюваннями, діабетом, печінковою та нирковою недостатністю) з метою визначення безпечного та ефективного застосування лікарського засобу пацієнтам із цими станами.

Підтверджувальні дослідження можуть оцінювати ефективність і безпеку більш ніж однієї дози або застосування лікарського засобу на різних стадіях захворювання, а також у комбінації з одним чи кількома іншими лікарськими засобами. Якщо передбачається тривале застосування лікарського засобу, то потрібно провести дослідження, які вивчають довгостроковий вплив лікарського засобу (ICH E1 [9]). Незалежно від запланованої тривалості застосування, тривалість дії лікарського засобу також визначатиме тривалість спостереження. Кінцеві точки дослідження, обрані для підтверджувальних досліджень, повинні

бути клінічно значущими та відображати тяжкість перебігу захворювання або бути адекватними замінними показниками для прогнозування тяжкості перебігу захворювання чи його наслідків.

4.3.3. Особливі групи населення

Деякі групи загальної популяції потребують додаткового вивчення під час розробки лікарських засобів через особливі характеристики співвідношення «користь/ризик» або через очікувану потребу в модифікації дози чи схеми застосування лікарського засобу. Керівництва ІСН Е5 [18, 19] та Е17 можуть бути основою для оцінки впливу етнічних факторів на дію лікарського засобу. Особливу увагу слід приділяти етичним аспектам, пов'язаним з інформованою згодою у вразливих групах населення (ІСН Е6 [20] і Е11 [24]). Дослідження в особливих групах можуть проводитися у будь-якій фазі розробки для визначення впливу лікарського засобу на ці популяції. Нижче наведено деякі аспекти, що стосуються особливих груп населення:

Дослідження за участю вагітних жінок

Дослідження лікарських засобів, які можуть застосовуватися під час вагітності, є важливими. Якщо вагітні жінки добровільно погоджуються взяти участь у клінічному дослідженні або учасниця стає вагітною під час клінічного дослідження, потрібно проводити подальше спостереження за вагітністю та її наслідками, а також звітувати про результати.

Дослідження за участю жінок, які годують грудьми

Екскрецію лікарського засобу або його метаболітів з грудним молоком слід досліджувати, якщо це можливо і доцільно. Коли матері-годувальниці беруть участь у клінічних дослідженнях, їхні немовлята, як правило, також

знаходяться під спостереженням для вивчення впливу лікарського засобу.

Дослідження за участю дітей

Керівництво ІСН Е11 [24] описує критичні питання розробки лікарських засобів для дітей та підходів до безпечного, ефективного та етичного вивчення лікарських засобів у педіатричних популяціях.

Дослідження у геріатричних популяціях

Керівництво ІСН Е7 [21] описує критичні питання розробки лікарських засобів для застосування в геріатричній популяції та підходи до їх безпечного, ефективного та етичного вивчення.

4.3.4. Післяреєстраційні дослідження

Після реєстрації лікарського засобу можуть проводитися додаткові дослідження для подальшого вивчення безпеки та ефективності лікарського засобу за схваленим показанням (зазвичай це фаза 4). Ці дослідження не є необхідними для погодження, але часто є важливими для оптимізації застосування лікарського засобу. Вони можуть бути будь-якого виду, але повинні мати обґрунтовані наукові цілі. Післяреєстраційні дослідження можуть здійснюватися для виконання регуляторних вимог.

У післяреєстраційних дослідженнях можна отримати додаткові відомості про ефективність, безпеку та застосування лікарського засобу в більш різноманітних популяціях, ніж ті, що були включені в дослідження, проведені до державної реєстрації. Дослідження з довгостроковим спостереженням або порівнянням з іншими методами лікування чи стандартами медичної допомоги можуть надати важливу інформацію про безпеку та ефективність. Зазвичай проводяться додаткові дослідження взаємодії між лікарськими засобами,

дослідження «доза — відповідь» або дослідження безпеки, а також дослідження, спрямовані на підтримку застосування за схваленим показанням (наприклад, дослідження смертності/захворюваності, епідеміологічні дослідження). Ці дослідження можуть вивчати застосування лікарського засобу в реальних умовах клінічної практики, а також можуть використовуватися для оцінки економіки системи охорони здоров'я та медичних технологій.

4.4. Додаткова розробка

Після первинного схвалення розробка лікарського засобу може продовжуватися з вивченням нових або модифікованих показань для застосування в інших популяціях пацієнтів, нових режимів дозування або інших шляхів введення. Якщо вивчається нова доза, лікарська форма або комбінація, можуть бути потрібні додаткові доклінічні та/або фармакологічні дослідження за участю людини. Дані попередніх досліджень або клінічного досвіду застосування зареєстрованого лікарського засобу можуть бути використані в цих програмах.

5. ЕЛЕМЕНТИ ДИЗАЙНУ ТА ДЖЕРЕЛА ДАНИХ ДЛЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Мета дослідження впливає на визначення дизайну дослідження та джерел даних, які своєю чергою впливають на ефективність дослідження для підтримки регуляторних рішень і клінічної практики. Як зазначалося в розділі 4, у розробці лікарських засобів існує широкий спектр цілей досліджень. Так само існує широкий спектр дизайнів досліджень і джерел даних для досягнення цих цілей. У розділах 5.1–5.6 розглядаються ключові елементи, які можна використати для визначення дизайну дослідження, а розділ 5.7 присвячений різним джерелам даних, які можуть бути використані у дослідженні.

Чіткі цілі допоможуть визначити дизайн дослідження, і навпаки, процес

визначення дизайну може сприяти подальшому уточненню цілей. На етапі розробки цілі можуть потребувати коригування, якщо будуть виявлені суттєві практичні обмеження, інші ризики або чинники, критично важливі для якості. Цілі дослідження додатково уточнюються шляхом визначення оцінних показників. Оцінні показники, описані в додатку до керівництва ICH E9(R1) [22], надають точний опис ефектів лікування, що відображають клінічні питання, визначені цілями дослідження. Оцінний показник узагальнює на рівні популяції результати, які могли б бути отримані в одних і тих самих пацієнтів за різних умов лікування, що порівнюються.

Важлива різниця між дослідженнями полягає в тому, чи розподіл учасників для отримання досліджуваного лікарського засобу (лікарських засобів) контролюється процедурою дослідження, чи цей розподіл не контролюється, але вплив лікарського засобу (лікарських засобів) вивчається під час дослідження. У цій настанові перший вид дослідження називається інтервенційним дослідженням, а другий — спостережним (обсерваційним).

Інтервенційні дослідження, і зокрема рандомізовані дослідження, відіграють головну роль у розробці лікарських засобів, оскільки вони дозволяють краще контролювати систематичні похибки. Дизайни рандомізованих досліджень варіюються від простих дизайнів з паралельними групами до більш складних варіантів. Наприклад, дослідження з адаптивним дизайном дозволяють заздалегідь планувати такі модифікації дослідження, як зміни в досліджуваній популяції або зміни доз досліджуваного лікарського засобу протягом дослідження на основі накопичених даних. Дослідження за основним протоколом дозволяють вивчати кілька лікарських засобів або кілька патологічних станів у рамках єдиної схеми. «Платформові» дослідження дозволяють безперервно вивчати декілька лікарських засобів, причому різні лікарські засоби включаються в дослідження в різний час і виходять з нього на основі заздалегідь визначених правил ухвалення рішень.

Нерандомізовані дослідження (як інтервенційні, так і обсерваційні) також можуть відігравати важливу роль у певних умовах, коли рандомізація

неможлива. Обсерваційні дослідження зазвичай проводяться після державної реєстрації, але можуть бути корисними як додаткові джерела доказів під час розробки та впродовж життєвого циклу лікарського засобу.

Крім різноманіття дизайнів досліджень, існує безліч джерел даних, які можуть бути використані в дослідженнях. Традиційно в дослідженнях використовуються процеси збору даних, специфічні для кожного конкретного дослідження. Дані, отримані з електронних медичних записів або з цифрових технологій охорони здоров'я, можуть бути використані для підвищення ефективності досліджень або узагальнення їхніх результатів.

У цьому розділі розглядаються важливі елементи, які визначають дизайн клінічного дослідження, зокрема популяція, лікування, контрольна група, змінна відповіді, методи зменшення похибок, статистичний аналіз та джерела даних. Він покликаний допомогти у визначенні критично важливих факторів якості, необхідних для досягнення цілей дослідження, одночасно забезпечуючи гнучкість у дизайні дослідження та сприяючи ефективності його проведення. Хоча основна увага приділяється інтервенційним дослідженням, міркування стосуються як інтервенційних, так і обсерваційних досліджень. Очікується, що викладені тут елементи будуть актуальними для видів досліджень і джерел даних, які використовуються у клінічних дослідженнях зараз і можуть бути розроблені в майбутньому.

5.1. Досліджувана популяція

Популяція, яка буде досліджуватися, повинна бути обрана таким чином, щоб відповідати меті дослідження, і визначається за критеріями включення і виключення. Від того, наскільки успішно вдасться залучити до дослідження бажану популяцію, залежить здатність дослідження досягти його цілей.

Досліджувана популяція може бути обмеженою, щоб знизити ризик для учасників дослідження або максимально підвищити чутливість дослідження для виявлення певного ефекту. І навпаки, вона може бути розширеною, щоб більш

точно представити різноманітні групи населення, для яких призначається лікарський засіб. Загалом, у дослідженнях, що проводяться на початковому етапі програми розробки, коли мало відомо про безпеку лікарського засобу, досліджувані популяції є більш однорідними. Дослідження, що проводяться на пізніх етапах розробки лікарського засобу або після його реєстрації, часто є більш різноплановими у визначенні досліджуваної популяції. Ці дослідження повинні залучати осіб, які представляють різноманітні групи населення, що будуть отримувати лікування в клінічній практиці. Наявні дані про характерні особливості учасників, за якими можна передбачити наслідки захворювання або ефекти лікування, можуть бути використані для подальшого визначення досліджуваної популяції.

Кількість учасників (розмір вибірки) у дослідженні має бути достатньо великою, щоб отримати достовірну відповідь на поставлені запитання (див. ІСН Е9 [22]). Ця кількість зазвичай визначається основною метою дослідження. Якщо розмір вибірки визначається на якійсь іншій підставі, це має бути чітко зазначено і обґрунтовано. Наприклад, для розв'язання питань безпеки або досягнення важливих вторинних цілей може бути потрібна більша кількість учасників, ніж для вивчення основного питання ефективності (див. ІСН Е1 [9]). Якщо цілі дослідження передбачають отримання інформації про певні підгрупи, то слід докласти зусиль для забезпечення належного відображення цих підгруп.

5.2. Опис методів лікування

Лікування (включно з контрольними групами), що є предметом вивчення, потрібно описати чітко і детально. Це можуть бути окремі методи лікування (зокрема різні дози або схеми), поєднання методів лікування або відсутність лікування, а також можуть бути включені характеристики базисної терапії. Визначення методів лікування має відповідати цілям дослідження [ІСН Е9(R1)]. Наприклад, якщо метою дослідження є оцінка ефекту лікування в клінічній практиці, може бути передбачено, що вибір базисної терапії, якщо така є,

залежить від рішення учасників і медичних працівників. Якщо метою є оцінка ефекту лікарського засобу при додаванні його до певної базисної терапії, остання повинна бути визначена чітко і конкретно для всіх груп, включно з контрольними.

5.3. Вибір контрольної групи

Основна мета контрольної групи — відокремити ефект(и) лікування (лікувань) від впливу інших факторів, таких як природний перебіг захворювання, інша медична допомога, очікування спостерігача або пацієнта (E10 [23]). Досліджуваний ефект лікування може бути визначений у порівнянні з відсутністю застосування лікарського засобу або у порівнянні з застосуванням інших методів терапії. Порівняння може проводитися з плацебо, відсутністю лікування, стандартом лікування, іншими методами лікування або різними дозами досліджуваного лікарського засобу.

Джерело даних контрольної групи може бути внутрішнім або зовнішнім стосовно дослідження. Мета використання внутрішньої контрольної групи полягає в тому, щоб переконатися, що відмінності між групами зумовлені лише лікуванням, яке вони отримують, а не відмінностями у відборі учасників, термінах, вимірюванні результатів дослідження або іншими відмінностями. У випадку внутрішньої контрольної групи кожен учасник виконує функцію особистого внутрішнього контролю: він отримує як лікарський засіб, так і контрольне лікування у різні моменти часу, і результати порівнюються в межах однієї і тієї ж особи. При використанні зовнішньої контрольної групи учасників відбирають із зовнішнього джерела, і вони могли отримувати лікування раніше (історичний контроль) або можуть отримувати лікування в той самий час, але в інших умовах, ніж учасники дослідження.

Важливі обмеження використання зовнішнього контролю розглядаються в керівництві ІСН E10 [23]. Слід проявляти особливу обачність, щоб звести до мінімуму ймовірність помилкових висновків. Використання зовнішнього

контролю вимагає, щоб перебіг захворювання був добре відомий і передбачуваний. Суб'єкти у зовнішній контрольній групі можуть відрізнятися від учасників дослідження за демографічними та іншими характеристиками (наприклад, історія хвороби, супутні захворювання). Крім того, можуть бути різні умови супутнього лікування, способи вимірювання результатів дослідження та інші складові даних. Оскільки використання внутрішнього контролю зазвичай зменшує потенційну похибку краще, ніж зовнішній контроль, особливо в поєднанні з рандомізацією, слід ретельно зважити і обґрунтувати доцільність використання і вибір зовнішньої контрольної групи. У розділі 5.5 розглядаються джерела похибок, які можуть виникнути в обсерваційних дослідженнях і пов'язані з використанням зовнішнього контролю.

Дані на рівні учасників можуть бути недоступні для деяких варіантів зовнішніх контрольних груп. Натомість можуть використовуватись узагальнені показники для порівняння з показниками учасників, які отримували лікування, щоб оцінити вплив лікарських засобів і перевірити гіпотези про цей вплив. Однак при проведенні таких порівнянь або перевірки якості та повноти окремих елементів даних існує менше можливостей контролювати відмінності в характеристиках між учасниками дослідження в зовнішній контрольній групі й учасниками дослідження у внутрішніх групах, які отримували лікування. Крім того, може не бути можливості досліджувати підгрупи або модифікувати змінну відповіді, щоб вона відповідала змінній відповіді, яка використовується в дослідженні.

5.4. Змінні відповіді

Змінна відповіді — це показник, що може змінюватися під впливом лікарського засобу та становить інтерес в рамках дослідження. Змінна відповіді може стосуватися фармакокінетики, фармакодинаміки, ефективності або безпеки лікарського засобу, а також застосування лікарського засобу, зокрема заходів з мінімізації ризиків після реєстрації. Кінцеві точки дослідження — це

змінні відповіді, які обираються для оцінки ефективності лікарського засобу.

Первинна кінцева точка повинна забезпечувати клінічно значущі та переконливі докази стосовно головної мети дослідження (ICH E9 [22]). Вторинні кінцеві точки — це або допоміжні вимірювання, пов'язані з головною метою, або визначення ефектів, пов'язаних із вторинною метою. Пошукові кінцеві точки використовуються для додаткового пояснення або обґрунтування результатів дослідження, а також для перевірки нових гіпотез для подальших досліджень. Вибір кінцевих точок повинен бути значущим для цільової популяції, а також враховувати думки пацієнтів. Визначення кожної кінцевої точки дослідження має бути конкретним і містити інформацію про те, як і в які моменти часу в процесі лікування учасника лікарським засобом і подальшого спостереження вона встановлюється.

Відомості про лікарський засіб разом із клінічним контекстом та метою конкретного дослідження впливають на рішення про те, які змінні відповіді слід збирати. Наприклад, у порівняно короткотривалому дослідженні доказу концепції може використовуватися фармакодинамічний результат, а не результат, що становить основний інтерес (ICH E9 [22]). Для підтвердження клінічно значущого впливу на результат, що становить основний інтерес, може бути використано більш масштабне дослідження з більшою тривалістю. В інших випадках, наприклад у дослідженнях, де профіль безпеки лікарського засобу добре охарактеризовано, обсяг збору даних з безпеки може бути адаптований до цілей дослідження.

5.5. Методи зменшення похибок

Дизайн дослідження повинен враховувати потенційні першопричини похибки, які можуть вплинути на достовірність результатів. Хоча різні види досліджень мають різні першопричини похибок, у цьому розділі розглядаються деякі загальні причини. В документі ICH E9 [22] розглядаються принципи контролю та зменшення похибки переважно в контексті інтервенційних

досліджень.

У дослідженнях із внутрішніми контрольними групами використовується рандомізація для забезпечення порівнянності досліджуваних груп, тим самим мінімізуючи можливість похибки в призначенні лікування.

Рандомізація на початку дослідження усуває відмінності між групами на момент рандомізації, але не запобігає похибці через відмінності, що виникають під час дослідження. Події після рандомізації, особливо інтеркурентні події (ІСН E9(R1) [22]), можуть вплинути на достовірність та інтерпретацію порівнянь між досліджуваними групами, наприклад припинення лікування або застосування лікарських засобів для надання невідкладної допомоги. Також можуть бути відмінності в схемах подальшого спостереження між групами через те, що учасники однієї групи припиняють участь у дослідженні з різною частотою, зокрема через побічні явища або через недостатню ефективність лікування. Ретельне оцінювання можливості виникнення інтеркурентних подій під час дослідження та їх впливу допоможе визначити критично важливі фактори якості, такі як зменшення кількості випадків припинення участі у дослідженні, продовження збору даних після припинення лікування та отримання даних після припинення дослідження, якщо це доцільно. При визначенні (оцінці) ефекту лікування важливо враховувати виникнення інтеркурентних подій.

Приховування лікарських призначень (метод засліплення) обмежує виникнення свідомої чи несвідомої упередженості при проведенні та інтерпретації клінічного дослідження, яка може вплинути на процес лікування, моніторинг, визначення кінцевої точки та відповіді учасників. У простому засліпленому дослідженні дослідник знає про лікування, а учасник — ні. Коли дослідники, які беруть участь у лікуванні або клінічній оцінці учасників, також не знають про призначене лікування, дослідження називається подвійно сліпим. У відкритому дослідженні наслідки відсутності засліплення можуть бути зменшені завдяки використанню заздалегідь визначених правил ухвалення рішень для таких аспектів проведення дослідження, як набір учасників, призначення лікування, супровід учасників, звітування про безпеку та

визначення змінних відповіді. Якщо це можливо, слід застосовувати метод засліплення для персоналу в місцях проведення дослідження або спонсора.

Знання проміжних результатів (як на індивідуальному рівні, так і на рівні досліджуваної групи) може спричинити похибку або вплинути на проведення дослідження та інтерпретацію його результатів. Тому необхідно враховувати специфічні аспекти, пов'язані з рухом інформації та конфіденційністю.

В обсерваційних дослідженнях виникають особливі складнощі для оцінки та контролю похибки. До них належать забезпечення наявності учасників із захворюванням, що вивчається, і забезпечення порівнянності між досліджуваними групами щодо прогностичних факторів, пов'язаних з вибором терапії, визначення змінних відповіді, а також супутнього догляду за пацієнтами після завершення дослідження. Ці складнощі можуть також виникати при використанні зовнішнього контролю в інтервенційному дослідженні. Існують методи, які можуть пом'якшити деякі з цих проблем, і їх слід розглянути на етапі розробки.

5.6. Статистичний аналіз

Статистичний аналіз дослідження охоплює важливі елементи, необхідні для досягнення цілей дослідження. Специфікація та документація статистичного аналізу є важливими для забезпечення достовірності результатів дослідження. Основні характеристики статистичного аналізу повинні бути заплановані під час розробки дизайну дослідження і чітко зазначені в протоколі, складеному до початку дослідження (ICH E9 [22]). Повні деталі запланованого статистичного аналізу мають бути визначені і задокументовані до того, як стануть відомі результати дослідження про ефекти лікарського засобу. Це можна зробити за допомогою окремого плану статистичного аналізу. У протоколі повинен бути визначений оцінюваний (-і) показник (-и) відповідно до методології, наведеної в документі ICH E9(R1) [22].

Статистичні аналізи первинних і вторинних кінцевих точок, які стосуються

ключових цілей дослідження щодо ефективності та безпеки, повинні бути описані в протоколі, включно з будь-якими проміжними аналізами та/або запланованими адаптаціями дизайну. Інші статистичні аспекти дослідження, які потрібно описати в протоколі, охоплюють аналітичні методи для будь-якої запланованої оцінки та перевірки гіпотез про дію лікарського засобу й обґрунтування розміру вибірки.

Статистичний аналіз повинен включати попередньо визначені аналізи чутливості для оцінки впливу припущень, зроблених для первинного та важливих вторинних аналізів, на результати дослідження (E9(R1) [22]). Наприклад, якщо аналіз ґрунтується на певному припущенні щодо причин відсутності даних, слід запланувати аналіз чутливості, щоб оцінити вплив цього припущення на результати дослідження. У випадку обсерваційних досліджень аналіз чутливості може, зокрема, враховувати додаткові потенційні перешкоди.

Для подвійно сліпих досліджень планування статистичного аналізу має бути завершено до того, як буде розкрито призначене лікування. Тому, якщо дослідження включає один або кілька проміжних аналізів, запланований статистичний аналіз не повинен змінюватися після проведення проміжного аналізу, який передбачає розсліплення. Для відкритих і простих засліплених досліджень деталі, що стосуються первинного і важливих вторинних аналізів, в ідеалі повинні бути остаточно визначені до того, як першого учасника буде рандомізовано або розподілено для участі в дослідженні.

Попереднє визначення підходу до аналізу особливо важливе для досліджень, у яких використовують наявні джерела даних, а не збір первинних даних (розділ 5.7). Це важливо не лише для запланованого статистичного аналізу дослідження, але й для будь-якого аналізу можливості застосування існуючих даних. Наприклад, для інтервенційного дослідження без порівняння із зовнішнім контролем особливості зовнішнього контролю повинні бути визначені до проведення інтервенційної частини дослідження. Аналіз слід проводити таким чином, щоб будь-який перегляд існуючих джерел даних до розробки дослідження не загрожував цілісності дослідження.

Статистичний аналіз повинен проводитися за попередньо розробленим планом, а всі відхилення від плану повинні бути зазначені у звіті про дослідження (ЕЗ [16]).

5.7. Дані дослідження

Дані дослідження охоплюють усю інформацію, що була отримана, сформована або використана у процесі дослідження, починаючи від наявних первинних даних і закінчуючи оцінками, що стосуються конкретного дослідження. Дані дослідження повинні містити необхідну інформацію для проведення статистичного аналізу, визначеного в протоколі та плані статистичного аналізу, а також для моніторингу (контролю) безпеки учасників, дотримання протоколу та цілісності даних.

Дані дослідження можна загалом поділити на два типи:

- 1) дані, сформовані спеціально для цього дослідження (збір первинних даних);
- 2) дані, отримані з джерел, не пов'язаних із цим дослідженням (використання вторинних даних).

Дані, сформовані для дослідження, можуть бути зібрані за допомогою медичних карт пацієнтів, лабораторних оцінок, електронних записів про результати лікування пацієнтів або мобільних засобів охорони здоров'я. Прикладами зовнішніх джерел даних є попередні клінічні дослідження, національні бази даних смертності, реєстри хвороб і лікарських засобів, дані про претензії, медичні та адміністративні записи з повсякденної медичної практики. У дослідженні можуть використовуватися обидва типи даних.

Для всіх джерел даних мають бути впроваджені процедури, що забезпечують захист персональних даних осіб, які беруть участь у дослідженні. Протокол дослідження, а також, коли потрібно, інформована згода повинні прямо передбачати захист персональних даних. Необхідно дотримуватися законодавства про захист персональних даних. Якщо враховуються дані із

зовнішніх джерел, важливо з'ясувати, чи погоджуються регуляторні органи на використання таких даних для цілей, відмінних від початкового наміру.

Дані дослідження повинні бути досить якісними для досягнення цілей дослідження, а в інтервенційних дослідженнях — для моніторингу безпеки учасників. Показники якості даних включають узгодженість (однорідність даних у часі), точність (правильність збору, передачі та обробки) і повноту (відсутність недостатньої інформації). Ці аспекти слід наперед урахувати під час планування дослідження, визначаючи критично важливі для якості дослідження фактори, пов'язані з пошуком, збором та обробкою даних.

Використання стандартів для запису та кодування (або перекодування) даних є важливим для підкріплення надійності даних, полегшення правильного аналізу та інтерпретації результатів, а також сприяння обміну даними. Існують міжнародно визнані стандарти даних для багатьох джерел даних дослідження, і їх слід використовувати там, де це можливо.

При зборі первинних даних методи та стандарти, встановлені для використання на етапі збору та подальшої обробки, дають можливість завчасно забезпечити якість даних.

У разі використання вторинних даних слід враховувати їхню релевантність і чітко описати в протоколі дослідження. Наприклад, при використанні інформації з наявних електронних медичних записів для визначення кінцевої точки дослідження (без збору первинних даних), кінцеві результати, наведені в цих електронних медичних записах, можливо, потрібно буде прийняти за кінцеву точку.

У деяких випадках використання вторинних даних може бути недостатньо для всіх аспектів дослідження і може потребуватися додатковий збір первинних даних. У разі повторного використання в дослідженні даних, зібраних з іншою метою, слід оцінити якість таких даних. Хоча під час їх збору могли застосовуватися ретельні процеси контролю якості, однак ці процеси не обов'язково були розроблені з урахуванням цілей цього дослідження.

Існує кілька додаткових аспектів, які слід враховувати при використанні

вторинних даних. Наприклад, методи приховування лікування під час відбору та перед аналізом даних із зовнішніх джерел. Також слід враховувати, що відсутність підтверджувальної інформації про стан або явище не обов'язково означає, що цього стану або явища не існує. Наскільки це можливо, невизначеність та потенційні першопричини похибок слід враховувати на етапі розробки дизайну дослідження, під час аналізу даних та при інтерпретації результатів дослідження.

6. ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ, МОНІТОРИНГ БЕЗПЕКИ ТА ЗВІТНІСТЬ

6.1. Проведення дослідження

Принципи та підходи, викладені в цій настанові, зокрема принципи планування якості, повинні бути в основі підходу до проведення клінічних досліджень та складання звітів про результати клінічних досліджень. Щоб забезпечити цілісність критично важливих факторів якості, слід застосовувати відповідні заходи щодо зменшення ризиків.

6.1.1. Дотримання протоколу

Дотримання протоколу дослідження та інших відповідних документів має велике значення, і багато аспектів його дотримання слід розглядати як фактори, що мають вирішальне значення для якості дослідження. Успішне застосування принципів планування якості може звести до мінімуму необхідність внесення змін до протоколу і підвищити ймовірність його дотримання впродовж усього дослідження. Якщо виникає потреба внести зміни до протоколу, то у поправці до протоколу слід чітко описати підстави для внесення змін, а також ретельно проаналізувати вплив цих змін на проведення дослідження.

6.1.2. Навчання

Особи, які беруть участь у проведенні дослідження, повинні пройти навчання відповідно до їхньої ролі в дослідженні, і це навчання слід проводити до того, як вони будуть залучені до проведення дослідження. Оновлене навчання або перенавчання може бути потрібне для вирішення питань, пов'язаних із критично важливими факторами якості, виявленими під час проведення дослідження, та/або для внесення змін до протоколу.

6.1.3. Керування даними

Спосіб і терміни збору та обробки даних дослідження є важливими факторами, що впливають на загальну якість даних дослідження. Оперативні перевірки, централізований моніторинг даних і статистичний нагляд можуть виявити важливі проблеми з якістю даних, які потребують коригувальних дій. Процедури керування даними повинні враховувати відмінності у походженні даних, що використовуються в клінічних дослідженнях (розділ 5.7). Додаткові вказівки щодо керування даними в інтервенційних клінічних дослідженнях наведені в документі ІСН Е6 [20].

6.1.4. Доступ до проміжних даних

Неправомірний доступ до даних під час проведення дослідження може поставити під загрозу цілісність дослідження (розділи 5.5 і 5.6 та ІСН Е9 [22]). У дослідженнях із запланованими проміжними аналізами слід контролювати доступ до даних і результатів. Навіть у дослідженнях без запланованих проміжних аналізів особливу увагу слід приділяти будь-якому поточному моніторингу даних, які не зашифровані, щоб уникнути неправомірного доступу.

6.2. Безпека учасників під час проведення дослідження

Важливі стандарти етичної поведінки та захисту учасників клінічних досліджень описані в розділі 2.1. У цьому розділі розглядаються питання, пов'язані з безпекою під час проведення дослідження.

6.2.1. Моніторинг безпеки

Метою моніторингу безпеки є захист учасників дослідження та опис профілю безпеки лікарського засобу. Процедури і системи для ідентифікації, моніторингу та звітування про проблеми безпеки під час дослідження мають бути чітко визначені. Підхід повинен відображати вид і цілі дослідження, ризики для учасників дослідження, а також те, що відомо про лікарський засіб і досліджувану популяцію. Існують керівні вказівки щодо звітування про безпеку відповідним органам, а також щодо змісту і термінів подання звітів з безпеки (ICH E2–E2F [14, 15], для інтервенційних клінічних випробувань, зокрема, — ICH E6 [20]).

6.2.2. Критерії виключення

Потрібні чіткі критерії припинення лікування або процедур дослідження для учасників, які продовжують участь у дослідженні, щоб забезпечити захист учасників, але при цьому мінімізувати втрати критично важливих даних.

6.2.3. Комітет з моніторингу даних

Важливим компонентом моніторингу безпеки в багатьох клінічних дослідженнях є використання незалежного комітету з моніторингу даних. Ця незалежна група експертів відстежує накопичення даних під час проведення дослідження і надає рекомендації щодо продовження, модифікації або зупинки

дослідження.

Під час планування програми слід також оцінити необхідність створення незалежного комітету для моніторингу даних з безпеки в усіх дослідженнях програми розробки. Якщо комітет з моніторингу даних потрібний як для окремого дослідження, так і для всієї програми розробки, до початку дослідження слід розробити процедури, що регулюють його роботу і, зокрема, перевірку незашифрованих даних в інтервенційному дослідженні, зберігаючи при цьому цілісність дослідження (ICH E9 [22]).

6.3. Звіт про результати дослідження

Клінічні дослідження та їх результати повинні бути належним чином представлені у форматах, що відповідають виду досліджень (інтервенційні або обсерваційні) та характеру даних, про які повідомляється. Керівництво ICH E3 зосереджується, зокрема, на форматі звіту для інтервенційних клінічних досліджень, але основні принципи можуть бути застосовані до інших видів клінічних досліджень (ICH E3 [16]). Складання звіту про дослідження повинно бути частиною процесу забезпечення планування якості. У звіті слід описати критично важливі фактори якості дослідження. Звітування про результати дослідження має бути повним, точним і своєчасним.

Слід розглянути можливість надання учасникам дослідження фактичного резюме підсумкових результатів дослідження в об'єктивній, збалансованій і нерекламній формі, включно з відповідною інформацією про безпеку та будь-які обмеження дослідження. Крім того, окремим учасникам може бути надана інформація про їхні специфічні для дослідження результати (наприклад, про їхню групу лікування, результати тестів). Інформацію повинна надавати особа, яка бере участь в лікуванні цього учасника (наприклад, дослідник). Під час надання інформованої згоди учасники повинні бути поінформовані про те, яку інформацію вони отримають і коли.

Прозорість клінічних досліджень при розробці лікарських засобів

передбачає реєстрацію клінічних досліджень до їх початку в загальнодоступних і визнаних базах даних, а також оприлюднення результатів клінічних досліджень. Впровадження такої практики для обсерваційних досліджень також сприяє прозорості. Відкритий доступ до об'єктивної та неупередженої інформації може принести користь громадському здоров'ю загалом, а також вказаним групам пацієнтів, сприяючи підвищенню якості клінічних досліджень, зменшенню кількості непотрібних клінічних досліджень та ухваленню обґрунтованих рішень у клінічній практиці.

7. МІРКУВАННЯ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНО ВАЖЛИВИХ ФАКТОРІВ ЯКОСТІ

Визначення критично важливих факторів якості має бути підкріплене попередніми міждисциплінарними обговореннями та прийняттям рішень на етапі планування дослідження, як зазначено в розділі 3. Для різних видів досліджень критично важливими будуть різні фактори, відповідно до принципів, розглянутих у розділах 4–6.

Врахування нижченаведених аспектів (коли це доцільно) допоможе у визначенні критично важливих факторів якості при плануванні дослідження.

- Під час планування та розробки дослідження передбачається залучення всіх відповідних зацікавлених сторін, зокрема пацієнтів.
- Попередні доклінічні дослідження, а за потреби й клінічні дослідження, завершені та відповідають необхідним вимогам для обґрунтування запланованого дослідження.
- Цілі дослідження охоплюють наукові питання, що відповідають ролі конкретного дослідження в програмі розробки, з урахуванням накопичених знань про лікарський засіб.
- Дизайн клінічного дослідження дозволяє провести ґрунтовне порівняння ефективності лікарського засобу з обраною контрольною групою.
- Вживаються належні заходи для захисту прав, безпеки та благополуччя учасників (процес отримання інформованої згоди, оцінка комісії з питань

етики, навчання дослідників та персоналу в місцях проведення клінічного дослідження, псевдонімізація).

- Інформація, яка надається учасникам дослідження, має бути чіткою та зрозумілою.
- Слід визначити необхідну компетенцію та підготовку для співробітників спонсора та дослідника, відповідно до їхньої ролі у дослідженні.
- Потрібно оцінити доцільність проведення дослідження, щоб переконатися, що дослідження є практично здійсненним.
- Кількість залучених учасників, тривалість дослідження і частота візитів під час дослідження є достатніми для досягнення мети дослідження.
- Критерії прийнятності повинні відображати цілі дослідження та бути добре задокументовані в протоколі клінічного дослідження.
- Протокол визначає збір даних, необхідних для досягнення цілей дослідження, розуміння співвідношення «користь/ризик» лікарського засобу та моніторингу безпеки учасників.
- Вибір змінних відповіді та методів їх оцінки є чітко визначений і сприяє оцінці ефективності лікарського засобу.
- Процедури клінічного дослідження включають належні методи для мінімізації похибки (наприклад, рандомізація, засліплення).
- План статистичного аналізу розроблений заздалегідь і визначає методи аналізу, що відповідають кінцевим точкам і цільовим популяціям.
- Існують системи та процеси, які підтримують проведення дослідження, для забезпечення цілісності критично важливих даних дослідження.
- Обсяг і характер моніторингу дослідження відповідають конкретному дизайну і цілям дослідження, а також вимогам до безпеки учасників.
- Оцінюється необхідність та відведена роль комітету з моніторингу даних.
- Звітність про результати дослідження є плановою, всебічною, точною, своєчасною і загальнодоступною.

Ці міркування не є вичерпними і можуть застосовуватися не до всіх досліджень. Може бути потрібно розглянути інші аспекти, щоб визначити критично важливі фактори якості для кожного окремого дослідження.

ДОДАТОК А (обов'язковий)

Види клінічних досліджень

Розробка лікарських засобів теоретично є логічним поетапним процесом, в якому інформація, отримана з ранніх досліджень, використовується для обґрунтування та планування подальших досліджень. Однак фактична послідовність досліджень, що проводяться в рамках конкретної програми з розробки лікарських засобів, може враховувати різні взаємозалежності та охоплювати перехресні види досліджень. Дослідження можуть також включати адаптивні дизайни (які можуть поєднувати різні види досліджень «платформовий дизайн», перераховані нижче) або дизайни, призначені для вивчення декількох лікарських засобів «парасольковий дизайн» або декількох показань «кошиковий дизайн», або і тих, і інших (наприклад, дослідження, що проводяться за основним протоколом). У наведеній нижче таблиці види клінічних досліджень класифіковані за цілями. Наведені приклади є ілюстративними і не претендують на вичерпність чи винятковість. Цілі дослідження, що стосуються одного виду, можуть також стосуватися іншого виду.

Таблиця 1

<i>Вид дослідження</i>	<i>Ціль (цілі) дослідження</i>	<i>Приклади досліджень</i>
Фармакологія людини	<ul style="list-style-type: none"> • Оцінити толерантність і безпеку • Визначити/описати клінічні ФК¹ і ФД² • Вивчити метаболізм лікарських засобів та взаємодію лікарських засобів • Оцінити активність, оцінити імуногенність • Оцінити толерантність нирок/печінки • Оцінити кардіотоксичність 	<ul style="list-style-type: none"> • Дослідження БД³/БЕ⁴ натщесерце / після прийому їжі • Дослідження толерантності дози • ФК та/або ФД дослідження з одноразовим і багаторазовим підвищенням дози • Дослідження взаємодії лікарських засобів • Дослідження подовження інтервалу QTc • Дослідження людського фактора для приладів доставляння ліків

Пошукові	<ul style="list-style-type: none"> • Дослідити використання за призначеним показанням • Оцінити дозу / режим дозування для подальших досліджень • Дослідити залежність «доза — відповідь / експозиція — відповідь» • Забезпечити основу для розробки підтверджувального дослідження (наприклад, цільова популяція, клінічні кінцеві точки, повідомлені пацієнтами результати, фактори, що впливають на ефект (ефекти) лікування) 	<ul style="list-style-type: none"> • Рандомізовані контрольовані клінічні дослідження порівняно короткої тривалості у чітко визначених невеликих групах пацієнтів із використанням сурогатних чи фармакологічних кінцевих точок або клінічних показників • Дослідження з визначення дози • Дослідження з вивчення біомаркерів • Дослідження для підтвердження результатів, отриманих від пацієнтів • Адаптивні дизайни, які можуть поєднувати пошукові та підтверджувальні цілі
Підтверджувальні	<ul style="list-style-type: none"> • Продемонструвати/підтвердити ефективність • Встановити профіль безпеки у більших і найбільш репрезентативних популяціях пацієнтів • Забезпечити відповідну основу для оцінки співвідношення «користь/ризик» для обґрунтування державної реєстрації • Оцінити співвідношення «користь/ризик» для підтримки державної реєстрації • Встановлення залежності «доза — відповідь / експозиція — відповідь» • Встановити профіль безпеки та підтвердити ефективність у специфічних популяціях 	<ul style="list-style-type: none"> • Рандомізовані контрольовані клінічні випробування для визначення ефективності у більших і найбільш репрезентативних популяціях пацієнтів • Дослідження «доза — відповідь» • Клінічні дослідження безпеки • Дослідження смертності/захворюваності • Дослідження в особливих популяціях • Дослідження, спрямовані на демонстрацію ефективності кількох препаратів за одним протоколом

	(наприклад, діти, люди похилого віку)	
--	---------------------------------------	--

Продовження таблиці 1

Післяреєстраційні	<ul style="list-style-type: none"> • Розширити розуміння співвідношення «користь/ризик» у загальних або особливих групах населення та/або середовищах • Визначити менш поширені побічні реакції • Уточнити рекомендації щодо дозування 	<ul style="list-style-type: none"> • Порівняльні дослідження ефективності • Довгострокові подальші дослідження • Дослідження смертності/захворюваності або інших додаткових кінцевих точок • Великі прості рандомізовані дослідження • Фармакоепідеміологічні дослідження • Обсерваційні дослідження застосування лікарського засобу в клінічній практиці • Реєстри захворювань або лікарських засобів
<p>¹ ФК — фармакокінетика</p> <p>² ФД — фармакодинаміка</p> <p>³ Дослідження БД — дослідження біодоступності</p> <p>⁴ Дослідження БЕ — дослідження біоеквівалентності</p>		

ДОДАТОК Б
(довідковий)

БІБЛІОГРАФІЯ

1. Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР «Про лікарські засоби».
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009 року № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 жовтня 2009 року за № 1010/17026.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. — Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіарова та ін. — Київ, МОЗ України, 2009.
4. ДСТУ 1.5:2015 «Національна стандартизація. Правила розроблення, викладання та оформлення національних нормативних документів» — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
5. ДСТУ 1.7:2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» — Київ, ДП «Український науково-дослідний і навчальний центр стандартизації, сертифікації та якості», 2015.
6. ЕМЕА/P/24143/2004 Rev.1 «Procedure for European Union guideline sandrelated documents with in the pharmaceutical legislativeframe work», 2009 (Процедура щодо настанов та супутніх документів Європейського Союзу у межах фармацевтичного законодавства, редакція 1, 2009).
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001) [Директива 2001/83/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС від 6 листопада 2001 року про Кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів, призначених для застосування людиною (Офіційний

- журнал, посилання 311, 28.11.2001)].
8. ЕМА/СНМР/ІСН/544570/1998 «ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies» 14 October 2021 (Керівництво ІСН Е8 (R1) «Загальні міркування щодо клінічних досліджень» від 14 жовтня 2021 р.).
 9. СРМР/ІСН/375/95 «ICH Topic E1 Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety», June 1995 (ІСН Тема Е1 «Вплив на популяцію: ступінь впливу на популяцію для оцінки даних з клінічної безпеки», червень 1995 р.).
 10. СРМР/ІСН/377/95 «ICH Topic E 2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting» June 1995 (ІСН Тема Е 2А «Керування даними з клінічної безпеки: визначення та стандарти для прискороного звітування»).
 11. ЕМА/СНМР/ІСН/287/1995 «ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) — data elements and message specification — implementation guide», 28 July 2013 (Керівництво ІСН Е2В (R3) щодо електронної передачі повідомлень з безпеки про окремі випадки — елементи даних та специфікація повідомлень — посібник із впровадження).
 12. ЕМА/СНМР/ІСН/544553/1998 «ICH guideline E2C (R2) on periodic benefit-risk evaluation report (PBRER)», January 2013 (Керівництво ІСН Е2С (R2) щодо періодичного звіту з оцінки співвідношення «користь/ризик», січень 2013 р.).
 13. СРМР/ІСН/3945/03 «ICH Topic E 2D Post Approval Safety Data Management» May 2004 (ІСН Тема Е 2D «Керування даними з безпеки у післяреєстраційному періоді», травень 2004 р.).
 14. СРМР/ІСН/5716/03 «ICH Topic E 2E Pharmacovigilance Planning (Pvp)» June 2005 (ІСН Тема Е 2Е «Планування фармаконагляду», червень 2005 р.).
 15. ЕМА/СНМР/ІСН/309348/2008 «ICH guideline E2F on development safety update report» September 2011 (Керівництво ІСН Е2F щодо оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, що знаходиться в стадії розробки, вересень 2011 р.).

16. CPMP/ICH/137/95 «ICH Topic E3 Structure and Content of Clinical Study Reports» July 1996 (ICH Тема E3 «Структура та зміст звітів про клінічні дослідження», липень 1996 р.).
17. CPMP/ICH/378/95 «ICH Topic E4 Dose Response Information to Support Drug Registration» November 1994 (ICH Тема E 4 «Інформація про дозу/відповідь для підтримки реєстрації лікарських засобів», листопад 1994 р.).
18. CPMP/ICH/289/95 «ICH Topic E5 (R1) Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data» September 1998 (Тема ICH E 5 (R1) «Етнічні фактори у прийнятності міжнародних клінічних даних», вересень 1998 р.).
19. CPMP/ICH/5746/03 «ICH Topic E5 (R1) Questions and Answers Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data» June 2006 (Тема ICH E 5 (R1) «Питання та відповіді: етнічні фактори у прийнятності міжнародних клінічних даних», червень 2006 р.).
20. EMA/CHMP/ICH/135/1995 «ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP)» January 2025 (Керівництво ICH E6 (R3) щодо належної клінічної практики, січень 2025 р.).
21. CPMP/ICH/379/95 «ICH Topic E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics» March 1994 (Тема ICH E 7 «Дослідження на підтримку особливих груп населення: геріатрія», березень 1994 р.).
22. CPMP/ICH/363/96 «ICH Topic E9 Statistical Principles for Clinical Trials» September 1998 (ICH Тема E 9 «Статистичні принципи клінічних досліджень», вересень 1998 р.).
23. CPMP/ICH/364/96 «ICH Topic E10 Choice of Control Group in Clinical Trials» January 2001 (ICH Тема E 10 «Вибір контрольної групи в клінічних дослідженнях», січень 2001 р.).
24. EMA/CPMP/ICH/2711/1999 «ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population» September 2017 (Керівництво ICH E11(R1) щодо клінічних досліджень лікарських засобів серед дитячого населення, вересень 2017 р.).
25. EMA/CHMP/ICH/205218/2022 «ICH E11A Guideline on pediatric extrapolation»

- August 2024 (Керівництво ICH E11A з педіатричної екстраполяції, серпень 2024 р.).
26. ЕМА/СНМР/ІСН/380636/2009 «ICH guideline E16 on genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions» December 2010 (Керівництво ICH E16 «Геномні біомаркери, пов'язані з медикаментозною відповіддю: контекст, структура та формат кваліфікаційних подань», грудень 2010 р.).
27. ЕМА/СНМР/ІСН/453276/2016 Rev.1 «ICH guideline E17 on general principles for planning and design of multi-regional clinical trials» December 2017 (Керівництво ICH E17 «Загальні принципи планування та проведення мультирегіональних клінічних випробувань», грудень 2017 р.).
28. ЕМА/СРМР/ІСН/286/1995 «ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals» December 2009 (Керівництво ICH M3(R2) щодо доклінічного дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань у людей та реєстрації лікарських засобів, грудень 2009 р.).
29. «ЕМА/СНМР/ІСН/544278/1998 ICH S5 (R3) Guideline on detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals» February 2020 (Керівництво ICH S5 (R3) з репродуктивної токсикології: виявлення репродуктивної токсичності лікарських засобів для медичного застосування, лютий 2020 р.).
30. ЕМА/СНМР/ІСН/616110/2018 «ICH guideline S11 on nonclinical safety testing in support of development of paediatric medicines» September 2020 (Керівництво ICH S11 щодо доклінічних досліджень безпеки на підтримку розробки лікарських засобів для застосування в педіатрії, вересень 2020 р.).

Ключові слова: клінічні дослідження, мета дослідження, дизайн дослідження, фактори якості, фармакологія людини, фармакодинаміка, фармакокінетика, інформована згода, контрольна група, змінна відповіді, похибка, показники ефективності, критерії включення, критерії виключення, статистичний аналіз, моніторинг безпеки.