

Нормативно-правове регулювання організації та проведення клінічних досліджень на міжнародному рівні для гарантії безпеки пацієнта

Н. Я. Жилка¹, О. С. Щербінська¹, І. С. Асауленко²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Міжнародна контрактно-дослідницька організація Сінеос Хелс, м. Київ

Клінічні дослідження (КД) на міжнародному рівні за участю людини обов'язково підпорядковуються чітким та вичерпним міжнародним етичним стандартам у затверджених документах, які діють з 1964 року, з метою захисту права людини на здоров'я та їх безпеки. З того часу у світі напрацьовані численні регуляторні документи у сфері КД, які базуються на вивчені попереднього досвіду щодо дотримання насамперед правил безпеки пацієнта, а також постійно оновлюються з метою включення регуляторних та організаційних технологій у відповідь на виклики часу або запити суспільства.

Нормативно-правові документи щодо проведення клінічних досліджень, які наведені в оглядовій статті, є директивними документами для багатьох країн, навіть, якщо якась країна не брала участі у їх розробці, зокрема для України. Учась Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) висвітлюється в багатьох методичних матеріалах для можливості впровадження директивних документів в країнах-членах ВООЗ, що свідчить про її лідируючі позиції в дослідженні громадського здоров'я та зацікавленості в контролі безпеки щодо людини, яка бере участь у КД та пацієнтів. ВООЗ об'єднує партнерство державних органів з міжвладними органами та недержавними організаціями, що забезпечують медичне обслуговування, фондами, спонсорами КД, науково-дослідницькими центрами та фармацевтичними компаніями для досягнення ефективного результату, а також попередження порушення етичних норм, позаяк дослідження пов'язані зі здоров'ям і потенційно можуть принести учасникам не тільки користь, а й шкоду.

У статті також висвітлені неврегульовані на сьогодні питання щодо діючих нормативно-правових актів, які не дають детальної формалізації, а вирішення багатьох проблем проведення КД залишається на розсуд розробника. Міжнародний досвід регулювання КД свідчить, що жодна з регуляторних систем не є абсолютно досконалою, тому слід проводити постійний моніторинг ефективності та оновлення.

На сьогодні інформація щодо КД доступна тільки для Регуляторних Органів Європейського Союзу, Єврокомісії та національних регуляторних органів, провідні компанії-спонсори КД викладають інформацію про свої дослідження лише на власних сайтах, а єдиний загальноєвропейський інформаційний ресурс про КД відсутній. Виявлено, що новітній підхід глобального регулювання КД працює на користь провідних транснаціональних корпорацій за рахунок розповсюдження патентного права, що обмежує право на проведення КД середніми та малопотужними фармацевтичними компаніями.

Проведений аналіз нормативно-правових документів щодо регулювання організації та проведення КД на міжнародному рівні продемонстрував, що документи потребують удосконалення та оновлення з урахуванням викликів часу щодо поширення основних хвороб людства.

Ключові слова: клінічні дослідження, нормативно-правові документи, регуляторні акти, етичні правила, здоров'я, безпека.

Regulatory and legal regulation of the organization and conduct of clinical trials at the international level to guarantee patient safety

N. Ya. Zhyłka, O. S. Shcherbinska, I. S. Asaulenko

Clinical trials (CT) at the international level with human participation are necessarily subject to clear and comprehensive international ethical standards in approved documents that have been in force since 1964, in order to protect the human right to health and their safety. Since then, numerous regulatory documents in the field of CT have been developed in the world, which are based on the study of previous experience in compliance, primarily with patient safety rules, and are also constantly updated to include regulatory and organizational technologies in response to the challenges of the time or requests of society. The regulatory and legal documents on the conduct of clinical trials, which are given in the review article, are directive documents for many countries, even if a country did not participate in their development, in particular for Ukraine.

The participation of the World Health Organization (WHO) is highlighted in many methodological materials for the possibility of implementing directives in WHO member countries, which indicates its leading position in public health research and interest in safety control for a person participating in clinical trials and patients. WHO combines partnerships of state bodies with inter-governmental bodies and non-governmental organizations providing medical care, foundations, clinical trials sponsors, research centers and pharmaceutical companies to achieve an effective result, as well as prevent violations of ethical norms, since research is related to health and can potentially bring participants not only benefit, but also harm. The article also highlights currently unsettled issues regarding current regulatory and legal acts that do not provide detailed formalization, and the solution of many problems of clinical trials remains at the discretion of the developer. International experience in regulating clinical trials shows that none of the regulatory systems is absolutely perfect, so it is necessary to constantly monitor its effectiveness and update it. Today, information on clinical trials is available only to the Regulatory Authorities of the European Union, the European

Commission and national regulatory authorities, and leading clinical trial sponsor companies publish information about their studies only on their own websites, and there is no single pan-European information resource on clinical trials. It was found that the latest approach to global clinical trial regulation works in favor of leading transnational corporations by spreading patent law, which limits the right to conduct clinical trials by medium-sized and small pharmaceutical companies.

The analysis of regulatory documents on the organization and conduct of clinical trials at the international level showed that the documents need to be improved and updated taking into account the challenges of the time regarding the spread of major human diseases.

Keywords: *clinical trials, regulatory documents, regulatory acts, ethical rules, health, safety.*

За результатами аналізу встановлено, що проведення клінічних досліджень (КД) у світі за участю людини обов'язково підпорядковується чітким та вичерпним міжнародним етичним стандартам у затверджених документах, які діють з 1964 року та регулярно оновлюються, відповідаючи всім новим вимогам часу.

Гельсінська Декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» регламентує низку етичних стандартів щодо захисту прав, безпеки та благополуччя пацієнтів-учасників КД. Провідними засадами Гельсінської Декларації є:

- запобігання ризикам у випробуванні;
- повне та своєчасне інформування пацієнта;
- дотримання конфіденційності щодо інформації про пацієнта;
- принцип добровільності у прийнятті рішень пацієнтом;
- своєчасне та вичерпне застосування механізмів захисту прав пацієнта;
- захист безпеки та здоров'я пацієнта [1].

Регулюючим документом також є світовий стандарт «Належна клінічна практика» – ICH GCP [2], що унормовує єдині вимоги до КД за участю людини. Всі країни світу, в яких пацієнти беруть участь у міжнародних клінічних випробуваннях, визнають зазначені документи на законодавчому рівні. Це сукупність правил щодо планування, виконання, оцінювання і документування клінічних випробувань, додержання яких забезпечує точність отриманих даних, захист прав осіб, які беруть участь у випробуваннях, конфіденційність даних про цих осіб. Проте термін GCP не повністю відображає свою суть, оскільки не належить безпосередньо до медичної практики (лікування людей).

Більш точна назва використовується Британською асоціацією фармацевтичної індустрії – Good Clinical Research Practice (Належна практика клінічних досліджень) або назва, яка використовується Скандинавською радою з ліків – Good Clinical Trial Practice (Належна практика клінічних випробувань. GCP) як міжнародний етичний і науковий стандарт якості планування, проведення досліджень з участю людей, документального оформлення й представлення результатів із забезпеченням захисту прав особистості (пацієнта і лікаря); запобігання фальсифікації або помилці; підтвердження (непідтвердження) ефективності та безпеки випробовуваного препарату. Настанову з GCP прийнято Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини (International Conference on Harmonization – ICH) [2].

Завданням Настанови GCP ICH є встановлення єдиного для країн Європейського Союзу (ЄС), Японії та Сполучених штатів Америки (США) стандарту, що сприяє взаємовизнанню клінічних даних для уповно-

важених регуляторних органів цих держав. Метою GCP є стандартизація підготовки досліджень, збір даних, їх перевірка та аналіз, ведення документації, визначення зобов'язань фармацевтичної промисловості (спонсорів досліджень), клінічних дослідників і тих, хто контролює хід досліджень. Принципи GCP охоплюють планування, організацію, моніторинг, аудит, аналіз, звітність і документацію клінічного випробування, а також гарантують, що ці дослідження є науково та етично обґрунтованими [2].

У документі визначено, що КД слід проводити відповідно до етичних принципів, що базуються на Гельсінській декларації й відповідають вимогам GCP та чинного законодавства. Сучасні вимоги GCP до проведення клінічних випробувань вважаються дуже суворими щодо дотримання прав людей, які беруть участь у дослідженні, а також довіри до результатів випробувань.

Правила GCP є логічним продовженням GLP у сфері КД. Упровадження правил GCP дозволяє:

- поліпшити методологію клінічних випробувань і отримати більш надійні результати досліджень щодо ефективності та безпеки;
- гарантувати захист інтересів учасників випробувань;
- прискорити розробку нових препаратів і доступ пацієнтів до них;
- прискорити розробниками або виробниками вихід на нові доступні ринки;
- клінічним установам брати участь у міжнародних клінічних випробуваннях.

Відповідність правилам GCP забезпечує загальне визнання результатів КД. Проте слід зазначити, що правила GCP стосуються лише організації та методології дослідницьких робіт, а тому їх дотримання не може гарантувати наукової цінності результатів КД [2].

Одним із найважливіших фундаментальних міжнародних документів, що унормовує етичні правила у клініці та під час проведення медичних досліджень, є Міжнародний кодекс медичної етики, заснований на Женевській декларації, головною метою якого є встановлення етичних принципів діяльності лікарів у всьому світі, виходячи з їхніх обов'язків перед пацієнтами та колегами з усього світу [3, 4].

З точки зору практичної реалізації механізмів захисту пацієнта у клінічному випробуванні, передбачених законом, важливу роль саме в етичному аспекті відіграють незалежні етичні комісії при медичних установах, які розглядають документи перед початком дослідження, надаючи свій висновок, питання та рекомендації Замовнику, а також контролюють дотримання етичних принципів та охорони безпеки пацієнтів у клінічних центрах медичних установ протягом усього терміну КД [5].

На сучасному рівні регулювання проведення КД міжнародною спільнотою розроблені етичні принци-

пи за результатами обговорення та їх перегляду [6, 7], де були використані авторитетні заяви, звіти та керівництва, такі, як Нюрнберзький кодекс (1947 р.) [8], Загальна декларація прав людини (1948 р.) [9], Міжнародний пакт про громадянські та політичні права Організації Об'єднаних Націй (ООН) (1966 р.) [10], Звіт Бельмонта (1979 р.) [11], Керівництво з Належної клінічної практики (GCP) Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH) (1996 р.) [2], Ов'єдська конвенція Ради Європи (1997 р.) [12], Загальна декларація про біоетику та права людини ЮНЕСКО (2005 р.) [13], Керівництво ЮНЕЙДС/ВООЗ «Етичні аспекти біомедичних досліджень щодо профілактики ВІЛ» (2007/2012 рр.) [14], Стандарти та інструкції з етичної оцінки досліджень стосовно здоров'я за участю людини, що розроблені ВООЗ (2011 р.) [15], Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації (2013 р.) [1], Міжнародні угоди про цивільні та політичні права та Міжнародна угоди про економічні, соціальні та культурні права людини (1996 р.) [16], Амстердамська декларація щодо прав пацієнта (1994 р.) [17].

На сучасному етапі розвитку організації КД міжнародна спільнота, урахувавши фундаментальні як в історичному вимірі, так і в їхній суті, керується регуляторними практиками, що виникли внаслідок становлення регуляторної науки як наукової дисципліни для оцінки впливу нового законодавства, розроблених відповідних нормативних правових актів та забезпечення судових розглядів [18]. Пізніше вченими запропоновано визначення регуляторної науки як наукового методу для покращення розробки, експертизи та всебічної оцінки нових лікарських засобів і медичних виробів, що вимагають державної реєстрації для їх використання у медичній практиці [19].

У 2010 р. авторитетне агентство світу з лікарських засобів – FDA (Food and Drug Administration, Управління з продовольства і медикаментів США) оголосило про нову програму з покращення регулювання процесом КД, яка покладена в основу світових систем регулювання процесом КД [20]. Численні результати інноваційних ініціатив FDA лягли в основу транснаціональних посібників Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів і застосовуються не лише у США, а й у країнах ЄС та Японії [20]. Наукова рада FDA також вирішує питання модернізації існуючих регуляторних механізмів та розробку нових регуляторних механізмів [21]. Європейське агентство з лікарських засобів EMA (European Medicines Agency) застосовує регуляторні рішення для оцінки якості, ефективності та безпеки лікарських засобів [22].

У світовій регуляторній практиці спільними зусиллями інституцій та організацій, задіяних у регуляції та організації КД розроблені рекомендації щодо його удосконалення. Використання міжнародних настанов (GCP, Q8, Q9, Q10 та стандартів серії ISO 9001 (International Organization for Standardization, Міжнародна організація стандартизації) стали основою для створення Системи управління якістю в організації КД [23].

Вивчення світового досвіду з питань проведення КД продемонструвало, що на сьогодні в усьому світі до-

слідники керуються основними правилами GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика) [2]. Дотримання зазначеного стандарту є для суспільства гарантією того, що права, безпека та благополуччя суб'єктів дослідження є захищеними, узгоджуються з принципами, закладеними Гельсінською Декларацією ВМА, і що дані клінічного випробування є достовірними [2, 3].

GCP є єдиними для країн ЄС, США та Японії, що має сприяти взаємному визнанню цих КД уповноваженими органами цих країн. На сьогодні КД є головним інструментом отримання доказів ефективності та безпеки лікарських засобів (ЛЗ) при їх виведенні на світовий ринок. Дотримання стандарту GCP гарантує не лише дотримання прав суб'єктів дослідження, а й якість та достовірність отриманих у результаті дослідження даних. Зазвичай, суспільство контролює цей процес за допомогою комісії з питань етики, розробник – здійснюючи моніторинг своїх досліджень, а держава – за допомогою національного регулювання [2]. Водночас розроблені діючі нормативно-правові акти не дають детальної формалізації, тому вирішення багатьох проблем проведення КД залишається на розсуд розробника [2, 24].

Отже, регуляторна система менеджменту КД є базовим інструментом для досягнення кінцевої мети – клінічної цінності ЛЗ. Спектр нормативних документів та систем зовнішньої оцінки (акредитація, сертифікація, інспекційний контроль та ін.) в міжнародній сфері КД є різноманітним. Тому необхідно вибудувати гармонійну систему нормативно-правового регулювання для забезпечення якості та безпеки ЛЗ.

Одним із показників контролю проведення КД є те, що збільшується кількість попереджувальних листів FDA щодо проблем із цілісністю даних. Англійська аббревіатура ALCOA означає відповідність, розбірливість, одночасність, оригінальність і точність, що технічно допомагає переконатися в тому, що паперові й електронні дані відповідають нормам і вказівкам FDA. Техніка ALCOA може допомогти забезпечити аудиторський контроль, який фіксує такі деталі, як додавання, видалення або зміни інформації в електронному записі, не приховуючи оригінальний запис. Журнали аудиту полегшують реконструкцію деталей, що стосуються електронного запису.

Абревіатуру ALCOA вперше придумав Стен В. Вулен з Управління контролю за дотриманням правил FDA у 90-х роках минулого століття. ALCOA використовується як основа для забезпечення цілісності даних і має важливе значення для забезпечення належної практики документації (GDP). ALCOA також поширюється на паперові й електронні дані. Принципи ALCOA мають важливе значення для системи життєвого циклу у разі подання скарг та стимулювання ініціатив щодо цілісності даних. Complete, Consistent, Enduring and Available (CCEA) було додано до ALCOA у 2010 р. ALCOA-CCEA більш відомий як ALCOA-C або ALCOA+ [25]:

- *відповідність*: усі паперові та електронні дані мають бути пов'язані з особою, яка створила дані, включно з тим, хто та коли виконав дію. Внесення може бути здійснено шляхом запису ручним способом, шляхом ініціалізації та датування паперового запису або контрольного журналу в електронній системі;

- *розбірливість*: усі паперові та електронні дані мають бути розбірливими та постійними. Забезпечення чіткості та постійності записів сприяє їх доступності протягом життєвого циклу даних, включаючи зберігання паперових та електронних даних;

- *одночасність*: означає запис паперових або електронних даних під час їх виконання. Для того, щоб дані були достовірними, позначки дати й часу мають бути в порядку виконання. Дані ніколи не повинні мати «задню дату» або заповнювати форми з очікуваними результатами до виконання;

- *оригінальність*: вихідні дані на паперових або електронних носіях, на яких записані початкові дані, включаючи протокол, форму, блокноти, електронну таблицю, базу даних або програмне забезпечення. Це все вимагає розуміння того, де генеруються вихідні дані, щоб забезпечити збереження їх вмісту;

- *точність*: паперові та електронні дані мають бути точними та ідентичними, вони повинні бути без помилок, повними, правдивими та відображати спостереження. Редагування повинно виконуватися лише з використанням принципів GDP;

- *повнота*: усі паперові та електронні дані, включаючи оригінальні результати тестів і результати повторних тестів, повинні бути належним чином записані з чіткою ідентифікацією особи, яка виконує тест, а також часу його проведення;

- *послідовність*: передбачає послідовність подій і має відповідати очікуваній послідовності операцій і відповідним чином позначатися датою чи часом, щоб продемонструвати, що дані є одночасними;

- *витривалість*: паперові та електронні дані належним чином записуються в лабораторних зошитах або в перевірених системах програмного забезпечення, включаючи електронні таблиці і бази даних;

- *наявність*: паперові та електронні дані повинні бути легкодоступними для перегляду, перевірок протягом необхідного терміну існування запису. Паперові та електронні дані мають бути чітко проіндексовані і відповідним чином позначені для полегшення пошуку [25].

Цей документ є власністю компанії Quality Systems Compliance LLC і надається за чіткої умови, що документ та інформація, що міститься в ньому, не будуть використовуватися, розголошуватися чи відтворюватися повністю або частково з будь-якою метою, яка не була дозволена в письмовій формі компанією Quality Systems Compliance LLC. Компанія Quality Systems Compliance LLC не несе відповідальності за будь-яке використання, розголошення або відтворення документу, повністю чи частково, що виходить за межі конкретної мети, для якої він був створений чи розроблений. За будь-яке несанкціоноване використання цього документу відповідає Користувач [25].

Одним з найважливіших факторів, що впливають на інноваційні процеси у сфері КД є державне регулювання і доступ до централізованої системи реєстрації ЛЗ. Для Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) було поставлено завдання щодо забезпечення прозорості даних про КД на інтернет-порталі. На виконання Постанови було створено кілька доступних для населення ресурсів (баз даних), таких як EUDRACT

(European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials, База Даних Клінічних Випробувань Регуляторних Органів ЄС), EU CTR (Реєстр Клінічних випробувань, Clinical Trials Register). Також створювалися національні реєстри КД. Це передусім стосувалося правового регулювання обігу ЛЗ вторинного права ЄС. При цьому інформація є доступною лише для ЕМА, Єврокомісії та національних регуляторних органів.

Найбільш досконалим на сьогодні міжнародним реєстром клінічних досліджень вважається реєстр Національного інституту здоров'я США (ClinicalTrials.gov). Але проблема полягає в тому, що провідні компанії-спонсори КД викладають інформацію про свої дослідження лише на власних сайтах, а єдиного загальноєвропейського інформаційного ресурсу щодо клінічних досліджень немає [26].

З метою вирішення цієї проблеми у 1989 р. скандинавські країни прийняли уніфіковані правила клінічних досліджень для північних країн (Good clinical trial practice Nordic guidelines), а в 1991 р. країни Європейського економічного суспільства затвердили загальні правила для всієї Співдружності (European guidelines), після чого у 1997 р. були підписані «Міжнародні гармонізовані тристоронні правила Належної клінічної практики» (International Conference on Harmonization Guidelines Good Clinical Practice, ICH GCP), які з 1997 р. почали діяти у США, ЄС та Японії [27].

У 2016 р. основоположний міжнародний етичний і науковий стандарт якості для розробки, проведення, запису та звітування про КД, які передбачають участь людей, оновлений і доповнений. Відповідність цьому стандарту забезпечує громадську впевненість у тому, що права, безпека та благополуччя суб'єктів КД захищені відповідно до принципів, які беруть свій початок у Гельсінкській декларації, і що дані клінічних випробувань є достовірними [1].

Метою цієї настанови ICH GCP є надання уніфікованого стандарту для ЄС, Японії та США, щоб полегшити взаємне прийняття клінічних даних регуляторними органами в цих юрисдикціях. Керівництво було розроблено з урахуванням поточної належної клінічної практики ЄС, Японії та США, а також Австралії, Канади, країн Північної Європи та ВООЗ. Цих вказівок слід дотримуватися під час створення даних клінічних випробувань, які плануються подати до регуляторних органів. Принципи, встановлені в цій настанові, можуть також застосовуватися і до інших КД, які можуть вплинути на безпеку та благополуччя людей.

Інноваційним шляхом FDA створює консорціуми з різних об'єднань пацієнтів, фармацевтичних компаній, університетів та наукових інститутів й фахівців FDA для планування та проведення досліджень у галузі регуляторної науки [28]. До речі, проблема регулювання КД широко вивчається на прикладі двох провідних регуляторних механізмів – у ЄС та США. Як свідчать наукові джерела, новітній підхід глобального регулювання клінічних досліджень працює на користь провідних транснаціональних корпорацій (ТНК) за рахунок розповсюдження патентного права [2, 29–32], обмежує право на проведення КД середніми та малопотужними фармацевтичними компаніями.

З іншого боку, патентування на прикладі вивчення розвинених ринків США та Європи, а також безлічі інших країн, що йдуть шляхом посилення вимог до КД, захисту ЛЗ та патентування, стверджують, що саме такий шлях має позитивний вплив на охорону здоров'я та медичне забезпечення країн. Подібні точки зору також підтверджуються значним збільшенням тривалості життя в розвинених країнах та успіхом у боротьбі з летальними випадками, зокрема дитячими [33].

Ці тенденції є суперечливими, оскільки генеричні ЛЗ мають зазвичай набагато меншу вартість, ніж запатентовані ЛЗ, їх доступність для населення значно вища. Багато державних регуляторів, зокрема ВООЗ, виступають на підтримку їх виробництва та розповсюдження. З іншого боку, посилений патентний захист ускладнює поширення життєво необхідних лікарських препаратів, ефективність та безпечність яких була доведена у КД, знижуючи їх доступність для економічно нестабільних країн і для широких верств населення [2].

Міжнародний досвід регулювання клінічних досліджень свідчить, що незважаючи на розвиненість регуляторної науки та регуляторної системи у деяких країнах жодна з регуляторних систем не є цілком зразковою, тому у побудові регуляторної системи необхідно враховувати найкращі практики та їх імплементації.

Публікація методичних матеріалів ВООЗ відображає її лідируючі позиції в дослідженні громадського здоров'я та в біомедичних дослідженнях протягом тривалого часу, особливо щодо вакцин і препаратів проти так званих забутих хвороб. У цих видах діяльності ВООЗ працює в партнерстві з її 193 державами-членами, іншими міжвладними органами та недержавними організаціями, такими як групи, що забезпечують медичне обслуговування, фондами, що спонсорують дослідження, науково-дослідницькими центрами та фармацевтичними компаніями.

Зростаюча складність таких досліджень, які можуть включати діяльність державно-приватних партнерств, координація учасників з різних установ і кількох країн, залучення спонсорських організацій, розташованих далеко від громади, на території яких проводиться дослідження, зростання комерційного спонсорування досліджень і збір (а також, можливо, транспортування у віддалені сховища) біологічних зразків супроводжується посиленням міжнародних досліджень, уваги до етичних проблем.

В основі цієї зростаючої занепокоєності лежить знання того факту, що дослідження, пов'язані зі здоров'ям, потенційно можуть принести учасникам не тільки користь, а й шкоду. Можливість спричинення шкоди особливо є значною в умовах, коли учасники дослідження є соціально та економічно вразливими, бідними та неграмотними, коли у них немає іншого доступу до отримання медико-санітарної допомоги.

Усі науково-дослідні проекти, що здійснюються за підтримки ВООЗ, розглядаються Етичним Комітетом ВООЗ з огляду на етичні аспекти наукових досліджень ВООЗ або одними з регіональних деяких країн етичних комітетів. Окрім означеного секретар Етичної комісії організовує освітні програми для співробітників штаб-квартири ВООЗ, для регіональних і відділень країн-членів ВООЗ, відповідальних за розробку і контроль КД, а також безпосередньо для членів Етичного комітету.

Крім того, при розгляді науково-дослідницьких проектів Секретаріату Етичного комітету стало відомо про умови (насамперед творчих, але не тільки, у країнах з обмеженими ресурсами), в яких для наукових співробітників, а також для комітетів, які проводять етичну та наукову експертизу проектів, було б корисно підвищити рівень освіти в галузі дослідницької етики. У своїх освітніх програмах з етики наукових досліджень секретар Етичного комітету активно використовує описи випадків із практики, а також дискусії на основі ситуаційних задач за участі як персоналу ВООЗ, так і зовнішніх експертів, особливо колеги Гарвардської школи громадського здоров'я.

З 1999 р. у рамках «Програми Гарвардської школи громадського здоров'я з питань етики в міжнародних наукових дослідженнях в галузі охорони здоров'я» проводиться щорічний тижневий семінар з дослідницької етики. Із самого початку на цьому семінарі були представлені вчені, дослідники, адміністратори та члени Етичного комітету з розвинених країн та країн, що розвиваються, співробітники органів державної влади, університетів та недержавних організацій. Семінари знайомлять слухачів з важливими (а іноді суперечливими) поняттями в галузі етики наукових досліджень завдяки поєднанню лекцій і дискусійних завдань на основі ситуаційних задач.

Організатори з Гарвардської школи громадського здоров'я також виявили, що описані випадки з практики спонукають слухачів опиратися на власне розуміння етично допустимих дій, а також аналізувати їх, що забезпечує захист від культурних упереджень. Аналіз ситуаційних завдань допомагає слухачам вийти за рамки загальних фразеологічних термінів і сформулювати конкретні відповіді на дилеми, які виникають у дослідників і членів Етичного комітету в їх практичній роботі [34].

Рада міжнародних науково-медичних організацій є міжнародною недержавною структурою, яка підтримує офіційні відносини з ВООЗ, заснована у 1949 р. під егідою ВООЗ і ООН з питань освіти, науки і культури (ЮНЕСКО) з мандатом підтримки відносин співпраці з ООН. Рада міжнародних науково-медичних організацій спільно з ВООЗ розпочала свою роботу в галузі етики біомедичних досліджень в кінці 70-х років ХХ ст., поставивши перед собою завдання у співпраці з ВООЗ підготувати відповідні керівні принципи. Метою цього документу було і нині залишається надати виявлені на міжнародному рівні всі загальні етичні принципи з детальними поясненнями їх практичного застосування з акцентом на реалізації наукових досліджень в умовах обмеженості ресурсів. Підсумком стало «Пропоновані міжнародні етичні керівні принципи для біомедичних досліджень з участю людей у якості суб'єктів» (Proposed International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects) [6,35-40].

Отже, аналіз нормативно-правового регулювання КД продемонстрував, що в світі існують численні правові та регуляторні механізми, які необхідно використовувати для удосконалення вітчизняної регуляторної практики з метою їх інтеграції. Водночас численні нормативно-правові регуляторні документи потребують перегляду, оновлення та уніфікації.

Відомості про авторів

- Жилка Надія Яківна** – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 790-85-85. *E-mail: zhyjka.nadya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0732-1141
- Щербінська Олена Станіславівна** – д-р мед. наук, проф., Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5401-7110
- Асауленко Ігор Сергійович** – Міжнародна контрактно-дослідницька організація Сінеос Хелс, м. Київ; тел.: (050) 377-70-63. *E-mail: ihorasaulenko@gmail.com*
ORCID: 0009-0002-5248-3190

Information about the authors

- Zhyjka Nadiya Ya.** – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 790-85-85. *E-mail: zhyjka.nadya@gmail.com*
ORCID: 0000-0003-0732-1141
- Shcherbinska Olena S.** – MD, PhD, DSc, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (067) 507-27-27. *E-mail: 703alena@gmail.com*
ORCID: 0000-0002-5401-7110
- Asaulenko Ihor S.** – MD, International Clinical Research Organization Syneos Health, Kyiv, tel.: (050) 377 70 63. *E-mail: ihorasaulenko@gmail.com*
ORCID: 0009-0002-5248-3190

ПОСИЛАННЯ

1. Verkhovna Rada of Ukraine. Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. Document No. 990_005; 2008 Oct 01. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/990_005#Text.
2. Ministry of Health of Ukraine. Guideline Medicines. Good clinical practice [Internet]. 2009. Order No. 95; 2009 Feb 16. Kyiv: State Enterprise «State Pharmacological Center»; 2009. Available from: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-2/st-n-mozu-42-7-0-2008/>.
3. WMA General Assembly. WMA International Code of Medical Ethics [Internet]. P. Lanesberg; 2006. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/c8/index.html>.
4. Kovaleva OM, Safargalina-Kornilova NA, Gerasymchuk NM. Deontology in medicine: a textbook. Kharkiv; 2014. 258 p.
5. Clinical Research Ukraine. Ethics of clinical trials in international documents [Internet]. Kyiv: CRUPP. Available from: <https://crupp.org/uk/etika-klinichnih-doslidzhen-v-miznarodnih-dokumentah/>.
6. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans (4 ed.). Geneva: CIMS; 2016. 119 p.
7. van Delden JJ, van der Graaf R. Revised CIOMS International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. JAMA. 2017;317(2):135-6. doi: 10.1001/jama.2016.18977.
8. National Institutes of Health. The Nuremberg Code [Internet]. 1947. Bethesda: National Institutes of Health; 1947. Available from: <https://history.nih.gov/research/downloads/nuremberg.pdf>.
9. Verkhovna Rada of Ukraine. Universal Declaration of Human Rights. Adopted and proclaimed by resolution 217 A (III) of the UN General Assembly [Internet]. 1948. Document No. 995_015, 1948 Dec 10. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_015#Text.
10. Verkhovna Rada of Ukraine. International Covenant on Civil and Political Rights [Internet]. 1973. Document No. 995_043, 1973 Oct 19. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_043#Text.
11. U.S. Department of Health and Human Services. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research [Internet]. Office for Human Research Protections (OHRP); 2018. Available from: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>.
12. Council of Europe. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine Oviedo Convention and its Protocols [Internet]. 1999. Ratification of the Convention ETS No. 164; 1999 Dec 1. Available from: <https://www.coe.int/en/web/bioethics/oviedo-convention>.
13. United Nations Organization. UNESCO General Declaration on Bioethics and Human Rights [Internet]. In: Adopted by Resolution of the General Conference of UNESCO on the Report of Commission III at the 18th Plenary Meeting; 2005 Oct 19; USA. USA: UNO; 2005. Available from: <https://www.un.org/en/about-us/universal-declaration-of-human-rights>.
14. World Health Organization. Ethical considerations in biomedical HIV prevention trials (UNAIDS/07.28E/JC1349) [Internet]. Geneva: WHO; 2007. 72 p. Available from: https://data.unaids.org/pub/manual/2007/jc1349_ethics_2_11_07_en.pdf.
15. World Health Organization. Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants [Internet]. Geneva: WHO; 2011. 41 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241502948>.
16. Verkhovna Rada of Ukraine. International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights, Social and Cultural Rights [Internet]. 1973. Document No. 995_042; 1973 Oct 19. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/995_042#Text.
17. World Health Organization. Declaration on policy in the field of patient rights in Europe [Internet]. In: E European Conference on Patient Rights; 1994 Mar 28-30; Netherlands. Geneva: WHO; 1994. 17 p. Available from: https://books.google.de/books/about/A_Declaration_on_the_Promotion_of_Patient.html?id=EPPr4GgAACAAJ&redir_esc=y.
18. Moghissi AA, Calderone RA, Estupigan C, Koch R, Manfredi K, Vanderdys V. Requirements for Transparency and Communicability of Regulatory Science. Dose-Response. 2018;16(4). doi: 10.1177/1559325818813056.
19. Suprin M, Chow A, Pillwein M, Rowe J, Ryan M, Rygiel-Zbikowska B, et al. Quality Risk Management Framework: Guidance for Successful Implementation of Risk Management in Clinical Development. Ther Innov Regul Sci. 2019;53(1):36-44. doi: 10.1177/2168479018817752.
20. Tantsyura V, Dunn IMC, Waters J, Fendt K, Kim YJ, Viola D, et al. Extended Risk-Based Monitoring Model, On-Demand Query-Driven Source Data Verification, and Their Economic Impact on Clinical Trial Operations. Therap Innov Regul Sci. 2016;50(1):115-22. doi: 10.1177/21684790155960208.
21. U.S. FOOD & Drug Organization. Advancing Regulatory Science at FDA: Focus areas of regulatory science (FARS) [Internet]. New Hampshire: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2022. 68 p. Available from: <https://www.fda.gov/media/161381/download>.
22. European Medicines Agency. Road map to 2015 The European Medicines Agency's contribution to science, medicines and health [Internet]. United Kingdom: EMA; 2015. 28 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/road-map-2015-european-medicines-agencys-contribution-science-medicines-health_en.pdf.
23. Kolodyezna T.Yu. Substantiation of scientific and methodological approaches to improving the quality management of clinical trials of drugs. Q [dissertation]. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2020. 255 p.
24. European Medicines Agency. CH guideline Q9 on quality risk management [Internet]. United Kingdom: EMA; 2015. 20 p. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf.
25. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) Center for Veterinary Medicine (CVM). Data Integrity and Compliance With Drug CGMP Questions and Answers Guidance for Industry (FDA-2018-D-3984) [Internet]. New Hampshire: Office of Communications, Division of Drug Information Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration; 2018. 17 p. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/data-integrity-and-compliance-drug-cgmp-questions-and-answers>.

26. European Patient Forum. The EMA increases transparency of clinical trial data – EPF statement [Internet]. Belgium: EPF; 2014. 2 p. Available from: https://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/clinicaltrials/epf-statement-ct-ema-policy_2014.pdf.
27. Labrie Y. What Role Do the Public and Private Sectors Play in Pharmaceutical Innovation? [Internet]. Montreal (Quebec): Montreal Economic Institute. 2014. 4 p. Available from: https://www.iedm.org/sites/default/files/pub_files/note08_14_en.pdf.
28. Center of Biomedical Innovation. NEWDIGS offers comment on CMS Proposed Rule supporting Value-Based Purchasing, July 20th, 2020 [Internet]. MITCBI; 2020. Available from: <https://cbi.mit.edu/newdigs-offers-comment-on-cms-proposed-rule-supporting-value-based-purchasing-july-20th-2020/>.
29. Kuglin FA. Pharmaceutical Supply Chain (1st ed.) [Internet]. Boca Raton: CRC Press; 2015. 206 p. Available from: <https://doi.org/10.1201/b18697>.
30. Singh V, Chakraborty K, Vincent L. Pharmaceutical patenting trends on drugs and lifestyle diseases: an analysis of Indian and global status. *Curr Sci*. 2017;113(4):725-32.
31. Olson MK. Managing delegation in the FDA: reducing delay in new-drug review. *J Health Polit Policy Law*. 2004;29(3):397-430. doi: 10.1215/03616878-29-3-397.
32. Minie M, Chopra G, Sethi G, Horst J, White G, Roy A, et al. CANDO and the infinite drug discovery frontier. *Drug Discov Today*. 2014;19(9):1353-63. doi: 10.1016/j.drudis.2014.06.018.
33. Organisation for Economic Cooperation and Development(OECD). Health at a Glance 2015: OECD Indicators [Internet]. Paris: OECD Publishing; 2015. Available from: https://doi.org/10.1787/health_glance-2015-en.
34. World Health Organization. Ethical aspects of conducting international health research. A collection of case studies [Internet]. Geneva: WHO; 2012. 214 p. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44118/9789244547724_rus.pdf.
35. World Health Organization. Sharing and reuse of health-related data for research purposes: WHO policy and implementation guidance [Internet]. Geneva: WHO; 2022. 18 p. Available from: <https://www.who.int/publications/item/9789240044968>.
36. World Health Organization. International code of medical ethics [Internet]. B: 3rd General Assembly of the World Medical Association; 1949 Oct; London. London: WHO; 1949. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-international-code-of-medical-ethics/>.
37. Council on Ethical and Judicial Affairs. AMA's Code of Medical Ethics [Internet]. AMA Code of Medical Ethics; 2001. Available from: <https://www.ama-assn.org/sites/default/files/media-browser/principles-of-medical-ethics.pdf>.
38. European Medicines Agency. Guideline for good clinical practice E6(R2) [Internet]. United Kingdom: EMA; 2018. 68 p. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>.
39. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); World Health Organization. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva: WHO; 2016. 60 p.
40. Ostrovska B.V. Bioethical principles as an affirmation of a new level of human rights protection in international law. *Legal Journal of the National Academy of Internal Affairs*. 2018;16(2):22-6.

Стаття надійшла до редакції 06.09.2024. – Дата першого рішення 11.09.2024. – Стаття подана до друку 14.10.2024