

О. О. Салпій, О. П. Баула, Н. А. Сопіженко

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

АНАЛІЗ НОРМАТИВНО-РЕГУЛЯТОРНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОЦЕДУРИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ В УКРАЇНІ ТА ЄС

Метою роботи є проведення аналізу нормативно-правового забезпечення процедури клінічних випробувань лікарських засобів та ветеринарних препаратів в Україні та ЄС.

Результати. Проведений аналіз нормативної документації, що регулює клінічні випробування лікарських засобів і ветеринарних препаратів, засвідчив суттєво різні підходи в Україні щодо затверджених процедур, визначених лабораторій та клінічних баз, регулювальних комунікацій між спонсорами та дослідниками, інформаційного забезпечення процедури, доступності публічної інформації, надання висновків тощо. Доведено, що у ветеринарній медицині нормативно-регуляторна база щодо клінічних випробувань в Україні потребує розробки та актуалізації, визначення низки критичних процедур та документів щодо планування, моніторингу, звітності та різних форм аналізу. Виявлено відсутність взаємозв'язку та гармонізації процедур використання тварин у дослідженнях. Основними проблемами регулювання клінічних випробувань у ветеринарній медицині залишаються недостатня прозорість процедури, відсутність урегульованих настанов для заявників та спонсорів, низька якість експертизи та недостатня координація взаємодії між різними державними органами, залученими до цієї сфери.

Висновки. Сучасна нормативно-правова база України щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів відповідає міжнародним стандартам та директивам ЄС. Доведено відсутність нормативно-правового забезпечення, що вимагає та визначає необхідність проведення клінічних випробувань препаратів для ветеринарної медицини не лише у вигляді настанов, але й нормативних документів, які мають юридичну силу. Виявлено суттєві відмінності визначених процедур проведення клінічних випробувань: у клінічних випробуваннях на людях основну увагу приділяють захисту суб'єктів випробувань щодо етичних норм та здоров'я, тоді як першою сферою чинних нормативних вимог клінічних випробувань на тваринах є розробка та доведення ефективності ветеринарних препаратів на всіх видах цільових тварин, а питання добробуту й захисту тварин перебувають поза нормативно-правовою базою клінічних випробувань.

Ключові слова: клінічні випробування; лікарський засіб; ветеринарний препарат; спонсор досліджень; інформована згода

О. О. SALIY, O. P. BAULA, N. A. SOPIZHENKO

Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine

THE ANALYSIS OF THE REGULATORY AND LEGAL SUPPORT FOR CLINICAL TRIALS OF MEDICINES AND VETERINARY PREPARATIONS IN UKRAINE AND THE EU

Aim. To analyze the regulatory and legal support for clinical trials of medicines and veterinary preparations in Ukraine and the EU.

Results. The analysis of normative documentation for clinical trials of medicines and veterinary preparations has determined significantly different approaches in Ukraine regarding the approved procedures, specified laboratories and clinical sites regulating communications between sponsors and researchers, information support of the procedure, availability of public information, reporting, etc. It has been proven that in veterinary medicine the regulatory framework for clinical trials in Ukraine needs to be updated, a number of critical procedures and documents for planning, monitoring, reporting and various forms of analysis have not been regulated. The absence of interconnection and harmonization of procedures for the use of animals in research has been determined. The main problems in the regulation of clinical trials in veterinary medicine remain the lack of transparent procedures, the absence of regulated guidelines for applicants and sponsors, the low quality of expertise and the lack of coordination between the various government agencies involved.

Conclusions. The regulatory and legal bases existing at the moment in Ukraine for conducting clinical trials of medicines complies with international standards and EU Directives. The lack of the regulatory and legal support has been proven; it requires and determines the conduct of clinical trials

in veterinary medicine not only in the form of guidelines, but has legal force. Significantly different approaches have been identified regarding the procedures for conducting clinical trials, namely, human clinical trials focus on protecting the ethical standards of the study subject, while the first area of the current animal clinical trial standards is the development and testing of veterinary preparations at all levels, species of target animals; issues of the animal welfare and protection do not cover the legislative and regulatory framework for clinical trials.

Key words: clinical trials; medicine; veterinary preparation; research sponsor; informed consent

Е. А. САЛИЙ, О. П. БАУЛА, Н. А. СОПИЖЕНКО

Київський національний університет технологій і дизайну, Україна

АНАЛИЗ НОРМАТИВНО-РЕГУЛЯТОРНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРОЦЕДУРЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ В УКРАИНЕ И ЕС

Цель. Проведение анализа нормативно-правового обеспечения процедуры клинических испытаний лекарственных средств и ветеринарных препаратов в Украине и ЕС.

Результаты. Проведенный анализ нормативной документации, которая регулирует клинические испытания лекарственных средств и ветеринарных препаратов, установил существенно различные подходы в Украине в утвержденных процедурах, определенных лабораторий и клинических баз, регулирующих коммуникации между спонсорами и исследователями, информационное обеспечение процедуры, доступности публичной информации, предоставление отчетов и пр. Доказано, что в ветеринарной медицине нормативно-регуляторная база клинических испытаний в Украине требует актуализации, регуляторно не утверждены ряд критических процедур и документов по планированию, мониторингу, отчетности и различных форм анализа. Определено отсутствие взаимосвязи и гармонизации процедур использования животных в исследованиях. Ключевыми проблемами регуляции клинических исследований в ветеринарной медицине остаются недостаточно прозрачные процедуры, отсутствие урегулированных руководств для заявителей и спонсоров, низкое качество экспертизы и отсутствие координации взаимодействия между разными государственными органами, которые вовлечены в эту сферу.

Выводы. Существующая в настоящее время в Украине нормативно-регуляторная база проведения клинических испытаний лекарственных средств соответствует международным стандартам и директивам ЕС. Доказано отсутствие нормативно-правового обеспечения, которое требует и определяет проведение клинических исследований в ветеринарной медицине не только в виде руководств, но и нормативных документов, имеющих юридическую силу. Определены существенные различия в подходах относительно установленных процедур проведения клинических испытаний, а именно, в клинических испытаниях на людях основное внимание уделяется защите этических норм субъекта исследований, в то время как первой сферой действующих норм клинических испытаний на животных является разработка и доказательство эффективности ветеринарных препаратов на всех видах целевых животных, а вопросы благосостояния и защиты животных не охватываются нормативно-правовой базой клинических испытаний.

Ключевые слова: клинические испытания; лекарственный препарат; ветеринарный препарат; спонсор исследований; информированное согласие

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Одним із найважливіших завдань під час створення нових лікарських засобів (ЛЗ) і ветеринарних препаратів (ВП) у більшості країн світу постає необхідність проведення клінічних випробувань (КВ), від яких залежить отримання точних та повних даних стосовно їх ефективності та безпеки [1]. Визначення взаємовідносин та чітких процедур між заявниками та регуляторними органами на етапі проведення клінічних випробувань набуває актуальності під час впровадження стратегії вдосконалення процедури реєстрації ЛЗ з метою її узгодження зі стандартами та/або найкращими практиками Європейського Союзу (ЄС). Регулювання КВ має забезпечити захист прав, безпеку, добробут

суб'єктів досліджень та достовірність результатів клінічних випробувань [2].

У ЄС для лікарських засобів та ВП нормативно-правове забезпечення від етапів розробки та реєстрації до виробництва та обігу здійснює одна установа – European Medicines Agency (EMA). Комітет з питань лікарських засобів для використання людиною (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)) забезпечує регламент проведення випробувань, веде реєстр КВ та адмініструє базу даних КВ тощо [3, 4]. Регулювання процесів створення і впровадження у виробництво ветеринарних препаратів у ЄС здійснює Комітет з питань лікарських засобів для ветеринарного використання (Committee for Medicinal Products

for Veterinary Use (CVMP)). Зазначений Комітет затвердив для КВ ветеринарних препаратів Директиву VICH GCP з розробки й проведення КВ ветеринарних препаратів на цільових видах тварин, яка охоплює всіх осіб та організації, що беруть участь у розробці, проведенні, моніторингу, обліку, аудиті, аналізі та звітності щодо КВ [5].

В Україні реєстрацію ЛЗ та ВП здійснюють різні державні органи, що відображено на законодавчому та процедурному рівнях [6]. Відповідно до національної нормативно-правової бази правила та основні вимоги щодо проведення КВ ЛЗ для використання людиною врегульовано Наказом МОЗ України від 23.09.2009 № 690 [7]. Експертну оцінку результатів КВ ЛЗ проводить Державний експертний центр МОЗ України (далі – ДЕЦ МОЗ), який є уповноваженим МОЗ державним підприємством, що надає послуги з проведення експертизи реєстраційних матеріалів на ЛЗ, які подають на державну реєстрацію. КВ ветеринарних препаратів в Україні проводять відповідно до наказів Міністерства розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України. Спеціалізовану оцінку результатів клінічних досліджень ВП проводить Національне агентство ветеринарних препаратів та кормових добавок (далі – НАВПКД) на базі Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (далі – ДНДКІ, м. Львів), що передбачено Законом України «Про ветеринарну медицину». Отже, вітчизняні виробники, які забезпечують ринок ЛЗ і ВП, зокрема ПрАТ «Технолог» м. Умань, ПАТ «НВЦ «Борщатівський хіміко-фармацевтичний завод» (БХФЗ), АТ «Київ-медпрепарат», «Інтерхім» м. Одеса, ТОВ «Фармакс Груп», мають взаємовідносини з різними державними органами під час проведення КВ та подальшої державної реєстрації препаратів в Україні. Водночас стратегія інтеграції України в Європейський Союз вимагає визначення чітких процедур та правил, відповідних міжнародним стандартам, для заявників та спонсорів клінічних досліджень, що дозволить регулювати масштабні інвестиції в такі дослідження та представляти вітчизняні препарати з доведеною безпекою та ефективністю на закордонних ринках.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Аналіз останніх публікацій доводить наявність досліджень у сфері нормативно-регуляторного забезпечення процедури КВ переважно стосовно ЛЗ для медичного застосування людиною. Зокрема про це свідчать роботи таких учених, як В. І. Мальцева, Т. В. Талаєва, К. П. Бездітко,

А. М. Морозова, Л. І. Ковтун, І. А. Зупанця, І. М. Бондаренка, які висвітлюють основні проблеми та вимоги до проведення КВ ЛЗ в Україні. Правові проблеми КВ ЛЗ в Україні описують у своїх роботах В. М. Корнацький, Д. А. Лур'є [2]. Підходи до КВ ВП розробили І. Я. Коцюмбас, М. І. Жила, які зазначають, що КВ на цільових тваринах є обов'язковою складовою створення та реєстрації ВП відповідно до детально розробленого протоколу КВ з урахуванням вимог Належної клінічної практики (далі – Good Clinical Practice – GCP) [8]. Регуляторні питання щодо ЛЗ та їх КВ в ЄС розглядають зарубіжні автори, з-поміж яких Davy Chiodin, Erica M. Cox, Anita V. Edmund. Варто окремо зазначити праці таких іноземних учених, як Benjamin Schneider, Violeta Balbas-Martinez, Albert E. Jergens, які визначили стратегічний напрямок «One Health», що працює на місцевому, національному і глобальному рівнях для досягнення оптимального здоров'я людей, тварин і навколишнього середовища.

Порівняння процедур та законодавства КВ ВП та ЛЗ в ЄС висвітлено в роботах зарубіжних авторів Irene Fördös, Judit Fazekas, Josef Singerand, Erika Jensen-Jarolim. Але досі не проводили досліджень щодо аналізу та гармонізації нормативно-регуляторного забезпечення різними державними органами процедури КВ ЛЗ та ВП в Україні.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Актуальність проведення аналізу не викликає сумнівів, оскільки в процедурах розробки, досліджень ефективності, безпечності та реєстрації ЛЗ та ВП є багато спільних підходів та вимог. ЕМА відповідає за гармонізацію стандартів усіх процедур на рівні ЄС. Усю нормативну інформацію розміщено на сайті ЕМА, інформація про відповідність ВП міститься разом з інформацією про ЛЗ для людини; тут викладено основні положення Належної лабораторної практики (GLP) та Належної виробничої практики (GMP), за винятком настанов про дотримання належної ветеринарної клінічної практики. Для здійснення КВ ВП у ЄС послуговуються Директивою VICH GCP, яка містить вказівки щодо розробки та проведення всіх КВ ВП для цільових видів тварин. Згідно з Директивою ЄС 2001/82/ЄС [9], КВ, як мінімум, рекомендовано у ветеринарній медицині, але вони не є обов'язковими, як для ЛЗ для людини, і відсутні чіткі норми або стандарти, які б спонсор обов'язково мав законодавчо виконувати. Затверджена Директива VICH GCP – перший крок до визначення стандартів щодо впровадження ветеринарних КВ. Автори Irene Fördös,

Judit Fazekaso [10] описують відмінності в процедурі КВ для ЛЗ і ВП, зокрема критерії, яким повинна відповідати заявка; менш чітко їх визначено для КВ у ветеринарії, бо утримання домашніх тварин не може бути стандартизовано або гарантовано відповідати критеріям утримання лабораторних тварин. Також виявлено суттєві відмінності в процедурі інформованої згоди, а саме в кількості інформації, яку отримує спонсор, – від загального твердження щодо можливих наслідків для тварини до детального опису побічних ефектів і потенційних ризиків та переваг [11].

Регулювання КВ за участю людей та тварин є комплексним завданням для регуляторних органів кожної країни. На сьогодні залишаються актуальними дискусії між фармацевтичними компаніями (спонсорами), клінічними базами та відповідними регуляторними органами щодо питань дизайну досліджень, респондентів, протоколів досліджень, етичної комісії тощо [12]. Також залишаються відкритими питання комплексних підходів та корисності отримання даних КВ на тваринах для передбачення ситуацій з хворобою людини, оскільки пацієнт-тварина може слугувати одночасно «клінічною моделлю тварин» для дослідження хвороб людини [10].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи є проведення аналізу нормативно-регуляторного забезпечення процедури КВ ЛЗ та ВП в Україні та ЄС.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Фармацевтичний сектор України наполегливо здійснює гармонізацію законодавчої та нормативної бази з відповідними директивами та нормами ЄС. Розв'язання питання щодо регуляторного забезпечення проведення КВ для ВП відповідно до нормативних вимог ЄС стане ще одним кроком на шляху до європейської інтеграції.

Клінічні випробування ЛЗ. Для отримання дозволу на медичне застосування нового ЛЗ потрібно пройти всі етапи розробки від фундаментальних досліджень, доклінічних досліджень на тваринах з визначення потенційного ризику ЛЗ під час його застосування людиною до КВ, які проводять у три фази: I фаза (фармакологія та безпека), II фаза (ефективність, безпека, визначення дози) та III фаза (терапевтичні підтверджувальні випробування за участі значної кількості пацієнтів) [4]. Оскільки КВ на фазі III зазвичай проводять як міжнародні багаточентрові випробування, то вкрай необхідною постає гармонізація національного законодавства з міжнародними директивами та настановами.

Наприклад, рекомендації ICH-GCP визначають міжнародні правила проведення КВ ЛЗ для визначення їх терапевтичної ефективності, дозування, схеми застосування, взаємодії з іншими препаратами, протипоказань та виявлення побічних реакцій. GCP – це стандарт планування, проведення, виконання, моніторингу, аудиту й документального оформлення КВ, а також оброблення та подання їх результатів. Ключові елементи GCP – це опис обов'язків та призначення їх різним сторонам, відповідальним за проведення КВ. Ці сторони є: спонсор досліджень (організація або фармацевтична компанія, відповідальна за ініціювання, реалізацію та фінансування КВ), дослідник (фізична особа, яка відповідає за проведення клінічного випробування в медичному закладі) та монітор (особа, призначена спонсором, яка забезпечує якість даних, регулярно відвідуючи досліджуванний сайт) [2]. На регуляторному рівні визначено роль комітетів з етики, їх обов'язки щодо інформованої згоди пацієнта та інформації про безпеку досліджуваного ЛЗ. Розроблено документацію випробування, зокрема й стандартні операційні процедури (SOP), що надає спонсор, аудиторські перевірки у формі незалежного контролю якості та архівування навчальних документів [13]. Першим кроком до початку будь-якого КВ є подання та перегляд кожного плану випробування відповідальним комітетом з питань етики, а також регуляторними органами [10]. Після затвердження протоколу кожне КВ потрібно зареєструвати в загальнодоступній базі даних (наприклад, <http://www.clinicaltrials.gov> (Україна), <https://clinicaltrials.gov/> (ЄС)), йому має бути присвоєно офіційний номер («Європейська база даних клінічних випробувань EUDRACT», в Україні – «Реєстр клінічних випробувань ЛЗ») [10]. Інший етично важливий аспект щодо безпеки пацієнта, який є визначальним для того, чи можна продовжувати КВ, – це регулярний огляд випадків безпеки. Тому дослідник повинен повідомити спонсора випробування про серйозні побічні події (SAE), які трапляються у пацієнта протягом 24 годин [10]. Якщо це так, то про випадок повідомляють як «підозрювану несподівану серйозну побічну реакцію (SUSAR)» регулярним органам, комітетам з питань етики та всім іншим дослідним майданчикам, що беруть участь.

Клінічні випробування ВП. Для отримання дозволу на ринок нового ВП також потрібні доклінічні дослідження та клінічні випробування, але які, на відміну від ЛЗ, не повинні базуватися лише на даних, отриманих у ході КВ, крім того, вони не такі поширені [9]. У ЄС у протокол випробування має бути занесено кожне експериментальне використання тварин, що

спричиняє будь-яку шкоду для тварини, та має бути переглянуто й затверджено комітетом з етичного огляду та регуляторними органами [14], на відміну від українського законодавства, де етичне питання КВ у ветеринарній медицині ніяк не врегульовано. Також деякі інші стандартні вимоги комітету з етики під час КВ на людях не застосовують у ветеринарних умовах, як, наприклад, постійний звіт про безпеку або оцінка/моніторинг спонсором. Специфічним є застосування у ЄС принципу 3R: Replacement, Reduction and Refinement (заміна, скорочення, вдосконалення) як ключового поняття з метою зменшення та обмеження кількості непотрібного болю, страждань і неприємностей, тобто для гуманного поводження з дослідними тваринами під час проведення досліджень [15]. В українському законодавстві відсутні галузеві настанови та чіткі рекомендації щодо КВ у ветеринарній медицині, а формат звітів з КВ, що надають на державну реєстрацію, має містити дослідження на всі види цільових тварин [16].

У межах аналізу нормативної документації процедури проведення КВ ЛЗ і ВП нами розглянуто суттєво різні підходи до затверджених процедур, визначених лабораторій та клінічних баз, урегульованих комунікацій між спонсорами та дослідниками, інформаційного забезпечення процедури, доступності публічної інформації, надання висновків тощо. Нижче в таблиці подано порівняльний аналіз нормативно-регуляторного забезпечення основних етапів процедури КВ ЛЗ та ВП в Україні та ЄС.

Як бачимо, у гуманній медицині протягом останніх років в Україні здійснено розробку і впровадження регуляторних документів щодо вдосконалення проведення КВ та експертизи матеріалів, що засвідчує поступову гармонізацію з міжнародними стандартами проведення КВ. Сучасна нормативно-правова база України щодо проведення КВ ЛЗ відповідає міжнародним стандартам та директивам ЄС. Так, порядок проведення КВ розроблено відповідно до норм Директиви 2001/20/ЄС, визначено вимоги до страхування життя та здоров'я пацієнтів (здорових добровольців) та до належного забезпечення етичних принципів, але у зв'язку з введенням Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16th April 2014, КВ ЛЗ потребують актуалізації. Сьогодні розпочати проведення клінічного випробування можна лише за наявності рішення МОЗ України про проведення клінічних випробувань (оформлюється відповідним наказом МОЗ), що приймається на підставі позитивного висновку за результатами експертизи матеріалів щодо проведення клінічного випробування, який надає ДЕЦ МОЗ.

З'ясовано, що у ветеринарній медицині нормативно-регуляторна база щодо КВ в Україні потребує розробки та актуалізації. На сьогодні для проведення КВ регуляторно не визначено низку критичних процедур і документів щодо планування, моніторингу, звітності та різних форм аналізу. Оскільки наразі КВ формально проводять, спонсори та заявники інвестують у дослідження, ринок ВП вітчизняного виробництва зростає, існує гостра потреба в розробці та затвердженні порядку і звітності проведення КВ, в інформаційному супроводі для заявників та спонсорів щодо нормативних документів, інформаційних баз, доступних реєстрів для ветеринарних КВ, а також прозорості процедури, що стосується КВ ветеринарних препаратів.

Для швидкого впровадження стандартів ЄС у КВ ветеринарної медицини доречно звернутися до досвіду з гармонізації нормативного забезпечення КВ ЛЗ та розширити співпрацю між фахівцями ветеринарної медицини та галузі охорони здоров'я.

З іншого боку, знання та досвід, отримані з досліджень ветеринарної медицини, становлять собою певний ресурс, що може слугувати підґрунтям для досліджень і проведення КВ на людях. Дані, одержані в результаті вивчення захворювань лабораторних тварин, що не тільки зустрічаються в природі, а й мають визначальні ознаки подібних, якщо не однакових, захворювань у людей, обіцяють надати прогностичний доказ концепції під час оцінювання нових терапевтичних ЛЗ та медичних виробів. Отже, дослідження природних захворювань у тварин можуть бути задіяні в процесі розробки ЛЗ як зв'язок між доклінічними дослідженнями на лабораторних тваринах та клінічними випробуваннями на пацієнтах-людях [17, 18].

Нижче на рисунку схематично зображено роль ветеринарних КВ для КВ ЛЗ на людях. Захворювання, що зустрічаються в природі у тварин, можуть краще відображати складні генетичні, екологічні та фізіологічні зміни, наявні у людей, тварини можуть надати клінічно значущі моделі захворювань людини й слугувати вирішальним зв'язком між базовими й доклінічними дослідженнями в моделях захворювань та клінічними випробуваннями на людях, де будуть корисні як ветеринарні пацієнти, так і пацієнти-люди.

Отже, розробка нормативно-регуляторних документів та вдосконалення процедури проведення КВ у ветеринарній медицині дає можливість розглядати співпрацю та застосування пацієнтів-тварин для залучення в різні етапи КВ ЛЗ на людях, для чого потрібно вибудувати єдиний підхід, гармонізувати нормативну та законодавчу бази двох державних органів у сфері належного проведення КВ як для ЛЗ, так і ВП.

**АНАЛІЗ НОРМАТИВНО-РЕГУЛЯТОРНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОЦЕДУРИ
КВ ЛЗ ТА ВП В УКРАЇНІ ТА ЄС**

Критерії аналізу	КВ ЛЗ ДЕЦ МОЗ Україна	КВ ВП ДНДКІ Україна	Дослідження ЛЗ і ВП ЕМА
1	2	3	4
Політика КВ	Закон України «Про лікарські засоби»	Закон України «Про ветеринарну медицину»	Directive 2001/82/EC Directive 2001/83/EC The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Notice to Applicants V. 2A – Procedures for marketing authorization. Chapter 1 Marketing authorization (Правила, що регулюють лікарські препарати в Європейському Союзі. – Том 2А. – Процедури реєстрації. Розділ 1 Реєстрація)
Порядок проведення КВ	Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань»	Наказ Державного комітету ветеринарної медицини України № 133 від 14.07.2008 «Перелік матеріалів реєстраційного дося та порядок його формування»	Clinical Trial Directive (Directive 2001/20/EC); GCP Directive (Directive 2005/28/EC VICH GL 9 – Guideline on good clinical practices
Інформована/письмова згода пацієнта	GCP Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини», 1964–2013 Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Типове положення про комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, у яких проводять клінічні випробування»	Не врегульовано між власником тварини та дослідником	Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use VICH Topic GL 9 – Guideline on good clinical practices
Комісія з питань етики	Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Типове положення про комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, у яких проводять клінічні випробування»	Відсутня	Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16th April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
Процедури моніторингу/аудит/інспекції	Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. Настанова 42-7.0:2008. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності	Монографія «Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок» (за ред. Коцюмба І. Я.) ДСТУ 7197:2010 Препарати ветеринарні імунобіологічні. Належна клінічна практика	VICH Topic GL 9 – Guideline on good clinical practices CPMP/ICH/135/95 (E6) «Note for Guidance on Good Clinical Practice» ICH topic E8, CPMP/ICH/291/95 «General Considerations for Clinical Trials»
Інформаційні бази даних	Реєстр клінічних досліджень ЛЗ https://clinicaltrials.dec.gov.ua/	Відсутні	База клінічних досліджень гуманної медицини: http://www.clinicaltrials.gov офіційний номер («Європейська база даних клінічних випробувань EUDRACT» Бази клінічних досліджень ветеринарної медицини: https://preclinicaltrials.eu/ Ветеринарні дослідження раку: http://www.vetcancertrials.org

Продовження таблиці

1	2	3	4
Узгодження протоколів досліджень	Протокол клінічного випробування затверджує Державний експертний центр (ДЕЦ) та ЛЕК	Не проводиться	PRAC оцінює протокол дослідження та результати цих досліджень
Візуалізація для спонсорів, заявників	Сайт ДЕЦ https://www.dec.gov.ua Заявникам → візуалізація → клінічні випробування → зразки запитів/документів	Відсутній	Сайт EMA https://www.ema.europa.eu/ Human/veterinary regulatory → Overview → Clinical trials
Бази проведення КВ	Лікувально-профілактичні установи, що мають ліцензію на медичну практику та акредитаційний сертифікат, видані МОЗ України	Регуляторно не визначено	Контрактні дослідницькі організації (CRO)
Вимоги до досліджуваного препарату	Мають виготовлятися, оброблятися та зберігатися відповідно до Належної виробничої практики (GMP) СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Додаток 13. Виробництво досліджуваних лікарських засобів	Регуляторно не визначено	Мають виготовлятися, оброблятися та зберігатися відповідно до Належної виробничої практики (GMP) Commission Directive 2003/94/EC (for human) Commission Directive 91/412/EEC (for vet)
Аудити	План клінічних аудитів https://www.dec.gov.ua/materials/aktualna-informacziya-auditu-laboratornih-ta-klinichnih-praktik	Не проводиться	Проведення аудитів КВ ВП та ЛЗ покладено на CHMP Data Monitoring Committee Guideline (DocRef. EMEA/CHMP/EWP/5872/03)
Звіт про результати КВ	Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. Настанова 42-7.0:2008	Монографія «Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок» (за ред. Коцюмбаса І. Я.)	ICH E9, CPMP/ICH/363/96 «Statistical Principles for Clinical Trials» (Статистичні основи клінічних досліджень); ICH E3, CPMP/ICH/137/95 «Structure and Content of Clinical Study Reports» (Структура та зміст звіту клінічного дослідження)

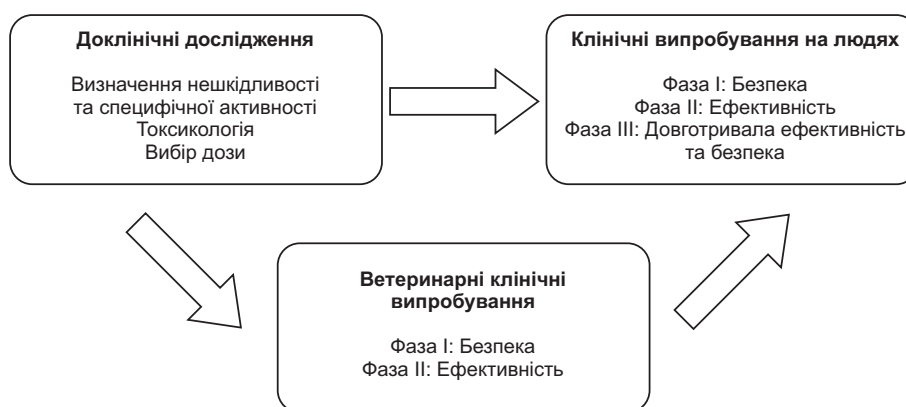


Рис. Роль ветеринарних КВ у КВ ЛЗ на людях

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Доведено, що для КВ ЛЗ за участі людей в Україні протягом останніх років проведено розробку та впроваджено регламентаційні документи для вдосконалення проведення КВ та експертизи матеріалів, що засвідчило поступо-

ву гармонізацію з міжнародними стандартами проведення КВ. Сучасна нормативно-правова база України щодо проведення КВ ЛЗ загалом відповідає міжнародним стандартам, але потребує актуалізації відповідно до вимог чинної директиви ЄС. Засвідчено відсутність нормативно-правового забезпечення не лише у вигляді

керівних настанов, але й на законодавчому рівні, яке вимагає та визначає проведення КВ у ветеринарній медицині.

Визначено суттєво різні підходи до процедур проведення КВ, а саме, у КВ на людях основну увагу зосереджено на захисті людини (стосовно етики та здоров'я), першою сферою чинних норм КВ на тваринах є розробка та доведення ефективності ВП на всіх видах цільових тварин, а питання добробуту й захисту тварин залишаються поза нормативно-правовою базою КВ в Україні. Основними проблемами регулю-

вання КВ у ветеринарній медицині є недостатня прозорість процедури, відсутність урегульованих настанов для заявників та спонсорів, низька якість експертизи та недостатня координація і взаємодія між різними державними органами, залученими до цієї сфери.

Подальші дослідження будуть спрямовані на спостереження впровадження стратегії інтеграції України в ЄС та аналіз заходів щодо гармонізації системи регулювання КВ в Україні зі стандартами й директивами ЄС.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. 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. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
2. Корнацький В. М., Талаєва Т. В., Сілантьєва О. В. Правові проблеми клінічних випробувань лікарських засобів в Україні. *Вісник Академії адвокатури України*. 2012. № 2. С. 15–18.
3. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonized Guideline Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. 2015. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
4. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
5. VICH GL9 : Good clinical practices. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl9-good-clinical-practices>
6. Сопіженко Н. А., Салій О. О., Бессарабов В. І. Спостереження та порівняльний аналіз процедури передреєстраційних лабораторних випробувань лікарських засобів та ветеринарних препаратів. *Управління якістю в фармацевтиці* : зб. матеріалів XIV наук.-практ. конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 168–170.
7. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>
8. Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок / І. Я. Коцюмбас та ін. ; за ред. І. Я. Коцюмбаса. Львів : САМ, 2013. 252 с.
9. Directive 2001/82/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products. URL: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0082:20090807:EN:PDF>
10. Translating clinical trials from human to veterinary oncology and back / I. Furdös et al. *Journal of translation medicine*. 2015. Vol. 13 (265). P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0631-9>
11. Readability of consent forms in veterinary clinical research / J. Sobolewski et al. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2019. Vol. 33, Iss. 2. P. 350–355. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.15462>
12. Hampshire Victoria A. Regulatory issues surrounding the use of companion animals on clinical investigations, trials, and studies. *ILAR Journal*. 2003. Vol. 44, Iss. 3. P. 191–196. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.44.3.191>
13. Колодезна Т. Ю., Попов О. С., Доброва В. Є. Аналіз сучасного стану впровадження інструментів управління якістю в клінічних випробування лікарських засобів в Україні. *Клінічна фармацевтика*. 2020. Т. 24, № 1. С. 46–55. DOI: <https://doi.org/10.24959/cphj.20.1517>
14. Regulatory affairs 101 : introduction to investigational new drug applications and clinical trial applications / D. Chiodin et al. *Clinical and Translational Science*. 2019. Vol. 12, Iss. 4. P. 334–342. DOI: <https://doi.org/10.1111/cts.12635>
15. Tannenbaum J., Bennett B. Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2015. № 54 (2). P. 120–132
16. Про затвердження форм заяв, текстової інформації на пакуванні (маркування), переліку матеріалів реєстраційного доосьє та порядку його формування : Наказ Державного комітету ветеринарної медицини України від 14.07.2008 р. № 133. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0727-08#Text>

17. Companion animals : Translational scientist's new best friends / A. Kol at al. *Science Translational Medicine*. 2015. Vol. 7, Iss. 308. P. 308–321. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa9116>
18. Baker M. Animal registries aim to reduce bias. *Nature*. 2019. № 573. P. 297–298. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02676-4>

REFERENCES

1. 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/. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
2. Kornatskyi, V. M., Talaieva, T. V., Silantieva, O. V. (2012). *Visnyk Akademii advokatury Ukrainy*, 2, 15-18.
3. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Harmonized Guideline Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2). (2015). *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
4. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001/. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf
5. VICH GL9: Good clinical practices. (n.d). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/vich-gl9-good-clinical-practices>
6. Sopizhenko, N. A., Saliy, O. O., Bessarabov, V. I. (2020). Proceeding from Upravlinnia yakistiu v farmatsii : *zb. materialiv XIV nauk.-prakt. konf. (22 trav. 2020 r.)*. (pp. 168-170). Kharkiv: NFaU.
7. Nakaz Ministerstva ohorony zdorovia Ukrainy vid 23.09.2009 № 690 «Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia klinichnyh vyprobuvan likarskyh zasobiv ta ekspertyzy materialiv klinichnyh vyprobuvan». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>
8. Kotsiumbas, I. Ya., Bisiuk, I. Yu., Horzheiev, V. M., Malik, O. H. (2013). *Klinichni doslidzhennia veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok*. Lviv: SAM, 252.
9. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 April November 2001 medicinal products/. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
10. Fördös, I., Fazekas, Ju., Singer, J., Jensen-Jarolim, E. (2015). Translating clinical trials from human to veterinary oncology and back. *Journal of translation medicine*, 13 (265), 1–7. doi: 10.1186/s12967-015-0631-9
11. Sobolewski, J., Bryan, N. J., Duval, D. (2019). Readability of consent forms in veterinary clinical research. *Journal of Veterinary Internal Medicine published by Wiley Periodicals*, 33 (2), 350–355. doi: 10.1111/jvim.15462
12. Hampshire, V. (2003). Regulatory Issues Surrounding the Use of Companion Animals on Clinical Investigations, Trials, and Studies. *ILAR Journal*, 44, 191–196. doi: 10.1093/ilar.44.3.191
13. Kolodiezna, T. Yu., Popov, O. S., Dobrova, V. Ye. (2020). *Klinichna farmatsiia*, 24 (1), 46–55. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.20.1517>
14. Chiodin, D., Cox, M. E., Edmund, V. A. (2019). Regulatory Affairs 101: Introduction to Investigational New Drug Applications and Clinical Trial Applications. Citation: *Clin. Transl. Sci.*, 12 (4), 334-342. doi:10.1111/cts.12635
15. Tannenbaum, J., Bennett, B. T. (2015). Russell and Burch's 3Rs then and now: the need for clarity in definition and purpose. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 54, 120-132.
16. Nakaz Derzhavnogo komitetu veterynarnoi medytsyny Ukrainy vid 14.07.2008 № 133 «Perelik materialiv reiestratsiynoho dosie ta poriadok yoho formuvannia». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0727-08#Text>
17. Kol, A., Arzi, B., Athanasiou, A. K. (2015). Companion animals: Translational scientist's new best friends. *Science Translational Medicine*, 7 (308), 308–321. doi: 10.1126/scitranslmed.aaa9116
18. Baker, M. (2019). Animal registries aim to reduce bias. *Nature*, 573, 297–298. doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-019-02676-4>

Адреса для листування:

01011, м. Київ, вул. Немировича-Данченка, 2.

Тел. 097 256 46 20. E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua

Київський національний університет технологій та дизайну

Салій О. О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>)

Баула О. П. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>)

Сопіженко Н. А. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>)

Надійшла до редакції 26.10.2020 р.