

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Київський національний торговельно-економічний університет
Кафедра міжнародного публічного права

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

**Правове регулювання проведення клінічних
випробувань лікарських засобів ЄС**

Студентки 2 курсу,
10-м групи
спеціальності «Міжнародне право»

Каптенко Ольги
Михайлівни

Науковий керівник
кандидат юридичних наук

Альонкін Олексій
Анатолійович

Керівник освітньо-професійної
програми
доктор юридичних наук, доцент

Дешко Людмила
Миколаївна

Київ 2018

Зміст

Вступ.....	3
Розділ 1. ТЕОРЕТИКО-ПРАВОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	6
1.1. Поняття лікарського засобу.....	6
1.2. Поняття та значення клінічних випробувань лікарських засобів....	10
РОЗДІЛ 2. ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ПРОЦЕДУРИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБОВУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ЄС	35
2.1. Правове регулювання запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів в ЄС.....	35
2.2. Правове регулювання отримання дозволу на проведення клінічних випробувань лікарських засобів в ЄС	41
3. ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ В УКРАЇНІ.....	45
3.1. Гармонізація законодавства України зі стандартами ЄС щодо клінічних випробувань лікарських засобів.....	45
3.2. Договір на проведення клінічних випробувань	51
3.3. Основні напрямки подальшого розвитку клінічних випробувань в Україні	68
Висновки та пропозиції.....	79
Список використаних джерел.....	82

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВІЛ – вірус імунодефіциту людини
- СНІД – Синдром Набутого Імунодефіциту
- ВМА – Всесвітня Медична Асоціація
- ЮНЕСКО – Організація Об'єднаних Націй з питань освіти, науки і культури
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ООН – Організація Об'єднаних Націй
- ЄС – Європейський Союз
- ГКУ – Господарський кодекс України
- ЦКУ – Цивільний кодекс України

ВСТУП

Актуальність теми дослідження. Клінічні випробування є найвідповідальнішим етапом створення та впровадження нових лікарських засобів. Усі клінічні випробування проводяться відповідно до міжнародних етичних принципів із забезпеченням захисту прав, безпеки та благополуччя досліджуваних. Клінічне випробування може проводитись тільки в тому випадку, якщо очікувана користь виправдовує ризик. Клінічні випробування лікарських засобів проводяться з метою встановлення або підтвердження ефективності та нешкідливості лікарського засобу.

Інтеграція України до ЄС, згідно з Угодою про асоціацію, передбачає гармонізацію основних елементів правових систем і створення поглибленої та всеохоплюючої зони вільної торгівлі (ПВЗВТ). З точки зору лікарських засобів це означає, що нормативно-правові системи ЄС, держав-членів ЄС та України мають бути узгодженими на основі кращого європейського досвіду державотворення. З цієї причини законодавство України і ЄС щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів повинні використовувати однакову термінологію та впроваджувати єдині правила регулювання.

Наразі Україна не є державою-членом ЄС, норми Союзу не застосовуються в Україні автоматично. Щоб вирішити це питання, національне законодавство має бути адаптовано до законодавства ЄС у відповідності з Угодою про асоціацію між Україною та ЄС і додатками до неї. Інша проблема полягає в тому, що рішення про, наприклад, випробування, затвердження лікарських засобів для їх впровадження у виробництво, допуск на ринок і запобігання ризикам здоров'я пацієнтів та здоров'я населення приймаються в різних законодавчих середовищах за різними процедурами. Але порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів повинен відповідати законодавству ЄС, при цьому повинен забезпечуватися захист

прав пацієнтів, які беруть участь у клінічних випробовуваннях.

Вивченням окремих питань щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів займалися такі науковці як: І. Вороніна, В. Добрава, О. Євтіфєєва, К. Зупанець, І. Зупанець, Н. Кашканова, О. Кашинцева, Т. Колодезна, В. Корнацький, В. Кущенко, О. Сілантьєва, М. Старченко, Т. Талаєва та інші, але більшість вчених розглядають лише окремі питання клінічних випробувань загалом по Україні. Питання клінічних випробувань лікарських засобів в ЄС комплексно не досліджувалось.

Вище викладене свідчить про актуальність обраної теми дослідження.

Об'єктом дослідження є суспільні відносини, які виникають у процесі проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Європейському Союзі.

Предметом дослідження є правове регулювання проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Європейському Союзі.

Метою випускної кваліфікаційної роботи є аналіз правового регулювання проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Європейському Союзі та розробка пропозицій з вдосконалення законодавства України.

Для вивчення даної теми ставляться **наступні завдання:**

- уточнити поняття лікарського заобу;
- уточнити поняття та визначити роль клінічних випробувань лікарських засобів;
- виявити особливості правове регулювання клінічного випробування лікарських засобів на людях в ЄС;
- виявити особливості правового регулювання запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів в ЄС;
- охарактеризувати правове регулювання отримання дозволу на проведення лікарських засобів в ЄС;

- охарактеризувати гармонізацію законодавства України зі стандартами ЄС щодо клінічних випробовувань лікарських засобів;
- розробити пропозиції з вдосконалення нормативно-правове регулювання проведення клінічних випробовувань в Україні.

Методологічну основу дослідження становить сукупність загальнофілософських, загальнонаукових та спеціально-юридичних методів, які було використано в процесі дослідження, зокрема, діалектичний метод, метод аналізу, системно-функціональний метод, формально-логічний метод, герменевтичний метод.

Для реалізації мети і завдань у процесі дослідження широко використовувався комплекс взаємопов'язаних і взаємодоповнюючих загальнонаукових і спеціальних методів, спрямованих на отримання об'єктивних і достовірних результатів:

- функціонально-структурного аналізу, що передбачав вивчення поняття та значення клінічних випробовувань лікарських засобів;
- порівняльного і статистичного аналізу фактів та явищ, їх синтезу для вивчення динаміки розвитку нормативно-правової бази;
- узагальнення, а також прогностичний метод, які застосовувалися для формулювання висновків, рекомендацій та пропозицій з вдосконалення правове регулювання проведення клінічних випробовувань в Україні;
- системний і комплексний підходи, які забезпечили цілісність дослідження та інші.

Структура випускної кваліфікаційної роботи складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку використаних джерел.

РОЗДІЛ 1

ТЕОРЕТИКО-ПРАВОВА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

1.1. Поняття лікарського засобу

Згідно з директивою Ради Європейського Союзу (ЄС) «Про зближення законодавчих положень, правил та адміністративних заходів по відношенню до лікарських препаратів», лікарські препарати - це будь-яка речовина або комбінація речовин, призначених для лікування або профілактики захворювань. Будь-яка речовина або комбінація речовин, що можуть вводиться людині з метою діагностики або поновлення, корекції або зміни фізіологічних функцій також належить до лікарських препаратів [28, с. 18]. Визначення терміна «лікарський засіб» у вітчизняному законодавстві фактично відповідає міжнародному і, відповідно до ст. 2 Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР, лікарські засоби - це речовини або їх суміші природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які застосовуються для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму. Згідно з цим законом до лікарських засобів належать: діючі речовини (субстанції), готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти), гомеопатичні засоби, які використовуються для виявлення або боротьби зі збудниками хвороб чи паразитами, лікарські косметичні засоби та лікарські домішки для харчових продуктів [38].

Тому, залежно від цільового призначення, лікарські засоби як об'єкт майнових прав за функціональними ознаками можна розділити на такі основні категорії: лікарські засоби, що застосовують для запобігання вагітності; лікарські засоби, що застосовують для профілактики захворювань; лікарські засоби, що застосовують для діагностики та лікування захворювань

людей або зміни стану і функцій організму. Завдяки згаданим властивостям можна стверджувати, що основна функція ліків - служити засобом забезпечення здоров'я громадян. Специфіка лікарських засобів полягає у тому, що вони як об'єкти майнових прав мають цільовий характер, тобто призначені для вирішення питань загальнодержавного значення, задоволення потреб населення, спрямованих на забезпечення здоров'я, збереження генофонду нації тощо.

Що стосується лікарських засобів, то за своїм призначенням, характером, особливостями та іншими ознаками вони можуть бути найрізноманітніших видів. Речі як визначені матеріальні об'єкти не перебувають в будь-яких суспільних відносинах ні між собою, ні з людьми; таких відносин немає. Разом з тим, не кожна річ може належати тій або іншій особі, а наявність тієї чи іншої правомочності, об'єктом якої є речі, ще не дає можливості уповноваженій особі виконувати по відношенню до даної речі цілий ряд угод. В цивільному законодавстві існує група норм, якими регулюється поведінка громадян щодо вказаних фактів. Цими нормами закріплено правовий режим речей.

Враховуючи те, що до лікарських засобів належать діючі речовини (субстанції), готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти), гомеопатичні засоби, які використовуються для виявлення та боротьби зі збудниками хвороб або паразитами, лікарські косметичні препарати та лікарські домішки для харчових продуктів, природні відмінності цих речей зумовлюють їх особливий правовий режим. Так, діючі речовини (субстанції) можна віднести до обігових засобів. Як предмет споживання, що має деяку економічну цінність, лікарські засоби можуть бути у власності всіх суб'єктів цивільного права. Виходячи з економічної природи відносин власності на лікарські засоби, можна визначити їх як товар, який може відчужуватись та бути предметом ринкових відносин. Тобто вони повинні мати здатність задовольняти потреби людини і використовуватися шляхом споживання для

профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму та запобігання вагітності. За таким розмежуванням лікарські засоби належать до предметів споживання, серед яких вони займають особливе місце, у зв'язку з тим, що не всі речовини, які мають лікувальні властивості та дозволені до застосування, можуть бути віднесені до лікарських засобів.

В зв'язку з тим, що до біологічно активних добавок не застосовують процедури, які передбачають значні фінансові вкладення, пов'язані з клінічними випробуваннями, реєстрацією тощо, а також через незначну кількісну оцінку впливу цих речовин на організм, вони не вимагають, крім сертифікації та забезпечення якості, спеціального правового забезпечення обігу, направлено на ліцензування як об'єкта так і суб'єкта.

Лікарські засоби можна систематизувати наступним чином. По-перше, це безрецептурні лікарські засоби, які повинні реалізовуватися через загальну торгову мережу. Ці речі вважаються такими, що знаходяться у вільному обігу і можуть бути об'єктом абсолютних та відносних цивільних правовідносин і належати будь-яким суб'єктам цивільного права. По-друге, лікарські засоби, які допускаються до обігу лише за спеціальним дозволом. До них належать лікарські засоби, що містять наркотичні засоби, психотропні речовини, прекурсори та сильнодіючі і отруйні лікарські засоби. Зазначені медичні препарати реалізуються населенню лише за рецептом лікаря. Третя група - лікарські засоби, які не можуть бути предметом цивільно-правових угод. До них належать неякісні, фальсифіковані (саморобні), субстандартні, незареєстровані лікарські засоби; лікарські засоби, термін придатності яких минув. Іноді постає питання щодо віднесення фальсифікатів, що містять лікувальні речовини, до лікарських засобів. Фальсифікованими можуть бути як оригінальні, так і відтворені препарати; вони можуть містити інгредієнти у відповідному або невідповідному складі, можуть бути без діючих речовин, з недостатньою їх кількістю або в підробленій упаковці.

Стосовно лікарських засобів можна навести такий приклад: конкретні речовини або суміші, з яких виготовляються лікарські засоби, завжди є родовими і замінними. Так, для споживача ліків цілком байдуже, який виробник виготовляв ліки і звідки завезена речовина для їх виготовлення. Споживача, насамперед, цікавить, що придбані ним лікарські засоби мають ряд родових ознак, а саме їх лікувальні властивості при тому чи іншому захворюванні, що враховують якість та побічні ефекти, а вже потім - їх ціна. Є лікарські засоби, які ні в якому разі не можуть бути визнані родовими, а завжди залишаються індивідуально визначеними, наприклад, виготовлена в умовах аптеки лікарська форма за індивідуальним прописом лікаря.

За даними ознаками лікарські засоби поділяють на: готові лікарські засоби, що вироблені в заводських умовах відповідно до аналітично-нормативної документації або фармакопейної статті і відносяться до родових і замінних речей; лікарські засоби, що виготовлені в умовах аптеки за індивідуальним прописом лікаря для окремого пацієнта і відносяться до індивідуальновизначених речей.

Залежно від необхідності, лікарські засоби поділяють: на лікарські засоби, що не підлягають розподілу на частини в зв'язку з можливістю втрати їх лікувальних властивостей (неподільні), наприклад, недоцільність поділу дозованого лікарського препарату на дрібні терапевтичні дози у зв'язку зі зменшенням його концентрації в тканинах організму людини, що призводить до відсутності лікувального ефекту; на лікарські засоби, які при розподілі їх на частини не втрачають своїх лікувальних властивостей (подільні).

Загалом, лікарські засоби характеризують два аспекти - фармакологічний та юридичний. Тобто якщо з фармакологічної точки зору речовина має лікувальні властивості, то не завжди з юридичної точки зору вона є лікарським засобом, як наприклад біологічно активна добавка. В юридичному контексті лікарський засіб - це, перш за все, об'єкт господарського обігу. Тобто лікарський засіб виробляється (виготовляється) лише суб'єктом

господарської діяльності для подальшої реалізації з дотриманням обов'язкової процедури реєстрації (якій передують доклінічне вивчення та клінічні випробування), сертифікації, визначення терміну придатності тощо.

Таким чином, лікарські засоби як об'єкт майнових прав відносяться до предметів споживання, серед яких займають особливе місце як предмети навколишнього світу, на які направлені суб'єктивні юридичні права та обов'язки, що забезпечують немайнове благо - право на охорону здоров'я. Лікарські засоби належать до рухомих речей і за загальним правовим режимом фактично обмежені в обігу, а юридично за фармакологічними властивостями поділяються на такі, що знаходяться у вільному обігу (безрецептурні лікарські засоби); обмежені в обігу (з особливим правовим режимом для лікарських засобів з визначеними фармакологічними властивостями, а саме для спирту медичного етилового та лікарських засобів, що містять наркотичні засоби, психотропні речовини та прекурсори).

1.2. Поняття та значення клінічних випробувань лікарських засобів

Становлення ринку лікарських засобів на початковому етапі розвитку ринкових відносин відставало від розвитку інших секторів ринкової економіки в зв'язку з тим, що ринок лікарських засобів має визначені особливості, які відрізняються від ринку інших товарів широкого вжитку. Сучасний етап розвитку фармацевтичного ринку України характеризується, з одного боку, все більшим розвитком приватної ініціативи, з іншого - максимальним використанням державного регулювання та контролю. На цей час лікарські засоби є повноправним об'єктом економіко-правового обігу. Але така ситуація має суперечливий характер. З одного боку, навколо лікарських засобів формується складна система правових відносин, а з іншого - не всім з цих відносин та їх особливостям приділяється належна увага юридичної науки.

Перш за все, це стосується поняття та видів клінічних випробувань. Впровадження в клінічну практику нових ефективних лікарських засобів в значній мірі підвищує якість терапії, проте, з другого боку, може викликати несприятливі ефекти, істотно ускладнюють перебіг захворювань. Саме побічні ефекти викликали необхідність розвитку нових способів оцінки безпеки ліків і стали стимулом для розробки методів клінічних досліджень.

Клінічні дослідження є видом наукової діяльності, без яких неможливо отримання та добір нових ефективніших і безпечніших ліків. Останнім часом роль клінічних досліджень зростає у зв'язку з впровадженням у практику охорони здоров'я принципів доказової медицини. Головним серед них є ухвалення відповідних клінічних рішень (розробка й ухвалення відповідних клінічних протоколів) для лікування пацієнта не так на основі особистого досвіду чи думки експертів, як ґрунтуючись на науково доведених даних, які можуть бути отримані в результаті відповідно спланованих, контрольованих клінічних досліджень. Вивчення нових ліків вимагає дотримання послідовності проведення досліджень: від рівня клітин і тканин високоорганізованих організмів – тварин, та від тварин – до здорових добровольців, від здорових добровольців – до хворих із відповідною нозологією [37, с. 81].

Клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу – це така науково-дослідницька робота, метою якої є дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення чи підтвердження клінічних, фармакологічних і (або) інших фармакодинамічних ефектів одного чи декількох досліджуваних лікарських засобів та (чи) виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів, і (чи) для вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму, та виведення одного або кількох лікарських засобів з метою підтвердження його (їх) безпечності й (або) ефективності [6].

Найчастіше клінічні випробування лікарських засобів проводяться у

сфері психіатрії, неврології, онкології, пульмонології та ревматології. Це пов'язано з тим, що ці захворювання частіше за все стають причиною інвалідизації людини та погіршення якості її життя, що визначає особливості етико-правового регулювання проведення відповідних досліджень.

Кожне клінічне випробування планується відповідно до загального плану розробки лікарських засобів і фази проведених випробувань, а отже, передбачає свої особливі умови правового регулювання у формі та змісті інформованої згоди. Розглянемо зміст дослідження:

- перший етап клінічних випробувань – визначення безпечності та толерантності до відповідних дозувань лікарських засобів, на цій фазі залучаються, зазвичай, здорові добровольці;

- другий етап клінічних випробувань – перше вивчення ефективності в пацієнтів із захворюванням, для лікування якого розробляється лікарський засіб, визначення побічних ефектів;

- третій етап клінічних випробувань – порівняння ефективності, моніторинг використання лікарського засобу в умовах, у яких він буде використовуватися після дозволу до медичного застосування;

- четвертий етап – післяреєстраційна стратегія застосування препарату та оцінка безпечності лікарського засобу в межах зареєстрованих показань [37, с. 82].

Клінічні випробування лікарських засобів неможливо замінити дослідженнями на тканинах чи на лабораторних тваринах. Організм лабораторних тварин відрізняється від людського за фармакокінетичними характеристиками (всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення лікарського препарату), а також реакцією органів і систем на ліки. Крім цього, деякі захворювання властиві тільки людині, їх неможливо моделювати в лабораторній тварини. Навіть у дослідженнях на здорових добровольцях важко достовірно відтворити ті ефекти, що їх викликати лікарський препарат у хворих. «Коли важливі для суспільства знання неможливо от-

римати експериментуючи на інших тваринах, доводиться проводити експерименти на людині» [65, с. 529]. Саме через такі вагомні об'єктивні обставини, що зумовлюють реалії медико-біологічних досліджень, у правову науку увійшла категорія «animal of necessity» [40, с. 117].

Над створенням лікарських засобів в Україні працюють спеціалісти на підприємствах, в установах, організаціях та окремі громадяни. Розроблення нових засобів в Україні відбувається в Державному науковому центрі лікарських засобів, Науково-дослідному інституті фармакології і токсикології АМН України, Харківському НДІ ендокринології та хімії НАН України, Інституті мікробіології і вірусології НАН України, Харківському НДІ мікробіології та імунології, Національному фармацевтичному університеті, на фармакологічних факультетах медичних вузів України, кафедрах фармакології, в центральних та заводських лабораторіях та інших науково-дослідних установах. Дослідження та оцінку нових препаратів спеціалісти-токсикологи спочатку здійснюють на лабораторних тваринах. Далі, відповідно до ст. 7 Закону України «Про лікарські засоби», проводяться клінічні випробування.

Відповідно до законодавства захист досліджуваних забезпечується шляхом оцінки співвідношення ризик/користь як перед проведенням кожного клінічного випробування, в тому числі на підставі попередніх проведених досліджень, так і під час його проведення шляхом нагляду з боку Центру та комісій з питань етики при відповідному закладі охорони здоров'я.

Кожне клінічне випробування планується відповідно до загального плану розробки лікарських засобів і фази проведених випробувань, а отже, передбачає свої особливі умови правового регулювання у формі та змісті інформованої згоди. Розглянемо зміст випробування:

I фаза клінічних випробувань – визначення безпечності та толерантності до відповідних дозувань лікарських засобів, на цій фазі залучаються, зазвичай, здорові добровольці;

II фаза клінічних випробувань – перше вивчення ефективності в пацієнтів із захворюванням, для лікування якого розробляється лікарський засіб, визначення побічних ефектів;

III фаза клінічних випробувань – порівняння ефективності, моніторинг використання лікарського засобу в умовах, у яких він буде використовуватися після дозволу до медичного застосування;

IV фаза – післяреєстраційна стратегія застосування препарату та оцінка безпеки лікарського засобу в межах зареєстрованих показань [37, с. 82].

Іноді неможливо провести дослідження I фази у здорових добровольців через високу токсичність препарату (лікування онкологічних захворювань, СНІДу). У такому разі проводяться нетерапевтичні дослідження за участю пацієнтів з цією патологією в спеціалізованих установах.

Щодо фази II клінічних випробувань лікарських засобів, то це є перший досвід їх клінічного застосування у пацієнтів з відповідними нозологіями, для лікування яких передбачається використовувати препарат. Про такі умови другої фази підслідний має бути обов'язково поінформованим. Фаза II ділиться на IIa та IIb. Фаза IIa – це терапевтичні пілотні дослідження (pilot studies), оскільки отримані в них результати забезпечують оптимальне планування подальших досліджень. Фаза IIb – це дослідження в пацієнтів із захворюванням, яке є основним для призначення нового лікарського засобу. Мета фази II – довести ефективність і безпеку препарату.

Результати цих досліджень (pivotal trial) слугують основою для планування досліджень фази III.

Щодо фази III, то вона складається з багатоцентрових випробувань за участю великих (і за можливістю різноманітних) груп пацієнтів (у середньому, 1000-3000 чоловік). Мета цієї фази – отримання додаткових даних про безпеку і ефективність різних форм препарату, про характер найчастіших небажаних реакцій тощо. Найчастіше клінічні дослідження цієї фази – подвійні сліпі контрольовані, рандомізовані, а умови досліджень

максимально наближені до звичайної реальної рутинної медичної практики. Дані, отримані в клінічних дослідженнях фази III, є основою для створення інструкцій із застосування препарату та для прийняття рішення про його реєстрацію.

Фаза IV проводиться після початку продажу препарату з метою отримати детальнішу інформацію про тривале застосування в різних групах пацієнтів і при різних чинниках ризику та, таким чином, більш повно оцінити стратегію застосування лікарського засобу. У дослідженні бере участь велика кількість пацієнтів, що дозволяє виявити раніше невідомі й такі, що трапляються рідко небажані явища, якщо лікарський засіб збираються застосовувати по-новому [37, с. 82].

Національна лікарська політика в будь-якій країні світу має гарантувати забезпечення населення безпечними, ефективними, якісними та доступними лікарськими засобами.

Час від синтезу нової фармацевтичної субстанції до появи на ринку оригінального лікарського засобу становить у середньому 15 років. Рівень доказової ефективності інноваційного лікарського засобу, як правило, дуже високий: відповідні дослідження проводяться з урахуванням вимог належної клінічної та належної лабораторної практики і ґрунтуються винятково на принципах доказової медицини.

Однак, оригінальні лікарські засоби мають високу собівартість і цінову недоступність для широкого кола споживачів, особливо для соціально незахищених верств населення.

Прагнення зберегти високий рівень медичної допомоги населенню, не підвищуючи при цьому бюджетних витрат, запланованих державою для придбання лікарського засобу, зумовлює зацікавленість у створенні генеричних лікарських засобів.

Перевага застосування генериків полягає в їх порівняно невисокій ціні. Вартість розробки, створення та реєстрації генеричного (за суттю,

аналогічного) препарату, як правило, в десятки разів менша, порівняно з такою для оригінального лікарського засобу. Економічно генеричні препарати доступніші для широких верств населення, порівняно з оригінальними препаратами, що зумовлено їх нижчою собівартістю [34, с. 23].

Саме тому державні органи охорони здоров'я заохочують вихід на фармацевтичний ринок ліків генеричних препаратів. Частина цих фармацевтичних продуктів на національному фармацевтичному ринку підвищується практично у всіх країнах і становить 50% і більше. Наприклад, на фармацевтичних ринках країн «великої сімки» вони посідають: у США – 12%, Японії – 30%, Німеччині – 35%, Франції – 50%, Англії – 55%, Італії – 60%, Канаді – 64% [46, с. 143]. Нині більшість препаратів на фармацевтичному ринку України є не оригінальними лікарськими засобами (більше 70%) [32, с. 16].

При розробці та впровадженні нового генеричного лікарського засобу вивчають його еквівалентність оригінальному лікарському засобу, якщо можливо, для цього проводять вивчення біоеквівалентності. Ефективність і профіль безпеки генеричних препаратів має бути на рівні оригінальних.

Ефективність, безпечність і показання для застосування лікарських засобів у медичній практиці за рівнем достовірності (доказовості) базуються на основі методів доказової медицини і доказової фармації. У зв'язку з впровадженням у практичну охорону здоров'я принципів доказової медицини та фармації, значно зросло значення клінічних випробувань генеричних лікарських засобів.

Таким чином, очевидно, що будь-які медичні дослідження повинні мати відповідне правове регулювання. Необхідно враховувати, що багато законів, наказів, інструкцій та положень, які діяли раніше, певною мірою застаріли і потребують приведення їх у відповідність з сучасними міжнародними нормами і принципами.

Варто відмітити, що участь України у проведенні багатоцентрових клінічних випробуваннях, які проводяться водночас у багатьох країнах світу, має важливе значення для пацієнтів, лікарів і країни загалом.

Відповідно, для пацієнта – це дає можливість отримати безкоштовне лікування новими лікарськими засобами, для лікаря – це знайомство з новими технологіями лікування захворювань, для країни – це можливість подальшої реєстрації лікарських засобів з доведеною ефективністю та безпечністю.

1.3. Правове регулювання клінічних випробувань лікарських засобів на людях в ЄС

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

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

Одним із здобутків діяльності цієї організації в області клінічних випробувань було створення загальних правил проведення клінічних випробувань - Good Clinical Practice (GCP) - Належна клінічна практика. Даний документ являє собою стандарт планування, проведення, виконання,

моніторингу, аудита і документального оформлення клінічних випробувань, а також обробки та подання їх результатів. Він є гарантією вірогідності й точності отриманих даних і наведених результатів, захищеності прав і здоров'я суб'єктів дослідження, а також дотримання конфіденційності інформації щодо них.

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

У країнах Європейського Співтовариства впровадження вимог GCP закріплено Директивою 2001/20/ЄС Європейського Парламенту і Ради від 4 квітня 2001 р. «Про зближення законів, правил і адміністративних норм держав-членів відносно виконання належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів для застосування у людини».

Медична громадськість все більше усвідомлює, що проблема клінічних досліджень лікарських засобів набуває особливої значущості, і ці дослідження сприймаються усіма учасниками фармринку як один з найважливіших етапів сфери обігу лікарських засобів.

На думку Ю. Білоусова, сучасний інтерес до етико-правовим аспектам біомедичних досліджень за участю людини зумовлений низкою причин. Сьогодні різко змінюються їх масштаби, діапазон завдань і практика проведення. Біомедичні дослідження стають надзвичайно важливими, необхідними і економічно затребуваними. З'являються нові лікарські

препарати, технології, прилади медичного призначення і діагностичні процедури. Якщо раніше захист прав випробовуваних при розробці ліків, процедур, методів лікування або діагностики розглядалася як захист цілісної особистості (індивідуума), то тепер вже стало очевидним, що повага до прав досліджуваного має на увазі повагу як до біологічного матеріалу (тобто власне до тіла людини, до його фізичному і психологічному стану) так і до персональних даних хворого (тобто до відомостей, що стосуються історії хвороби, її змісту, самого факту перебування в лікувальному закладі, які не можуть бути розкриті третім особам без дозволу пацієнта). Все частіше з'являється занепокоєння широких верств громадськості про можливі соціальні, психологічні і матеріальні наслідки отриманої в цих дослідженнях інформації [30, с. 6].

Погодимось з Є. Караваєвою, Р. Кравцовим, що розвиток медичної науки, біології, генетики, наочно показує, як юридична наука, присвячуючи себе, що, природно, лише правовим дослідженням, в чималому ступені відстає в оцінці та осмисленні проблем прав людини в цій галузі. Реальність яскраво показує, що людина стає у край уразлива в застосуванні методів лікування, клінічних досліджень, а в ряді випадків наявності відсутності гарантій безпеки людини при можливих втручаннях в її здоров'я. Суспільство і право виявилися не готові до настільки бурхливого розвитку медичних технологій та ступеня втручання в сутність людини. Причому мова йде не тільки про морально-етичні аспекти маніпулювання людським організмом, але і, в першу чергу, про проблеми правового характеру, які виражаються в недостатньому правовому закріпленні як самих відносин, так і правових механізмів регулювання їх реалізації та захисту [61].

Зрозуміло, що проводячи експеримент на самому собі, дослідник погоджується на це, розуміючи всі можливі ризики як для об'єкта дослідження. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження Всесвітньої медичної асоціації від 01.06.1964

містять положення про те, що відповідальність за захист об'єктів дослідження мусить нести лікар чи інший медичний працівник, і ніколи – об'єкт дослідження, навіть якщо він дав згоду.

В усьому світі прослідковується загальна тенденція, спрямована на підкреслення важливої, унікальної ролі людини як цінності, забезпечення інтересів окремої людини стає першочерговим завданням у всіх сферах суспільного життя і, що є особливо важливим, в медицині.

П. Скляр вказує: «Гуманізм стає провідним принципом співдружності різних країн світу, про що свідчить записане в «Декларації прав людини», прийнятій ООН: «Усі люди народжуються вільними й рівними у своїй гідності та правах». Під гуманізмом у такому контексті розуміється повага до особистості, визнання цінності й гідності людини, її моральних і політичних прав» [56, с. 143].

Слід погодитися з Г. Терешкевич: «Медичні експерименти повинні проводитися з урахуванням суттєвих для людини цінностей, передусім гідності людини, цінності її життя і здоров'я. Участь у таких експериментах є не лише етичною, але може бути виразом медичної солідарності, шансом для розвитку медицини і насамперед – знаком любові до людини» [60, с. 335].

У Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» від 01.06.1964 одним із принципів проведення медичних досліджень закріплено обов'язок лікарів, які проводять медичні дослідження, охороняти життя, здоров'я, гідність, недоторканність, право на самовизначення, недоторканність приватного життя, конфіденційність особистої інформації об'єктів дослідження [19].

Проведення медико-біологічних експериментів на людині впритул наближене до її особистих немайнових прав, що створює великий ризик завдання їм шкоди. Тому при проведенні медико-біологічних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження обов'язково повинні бути

створені належні умови, які унеможливають порушення особистих немайнових прав людини. До цього зобов'язують вченого, медичного працівника як суб'єктів дослідження не лише норми моралі та етики, а й норми законодавства: національного та міжнародного.

Суть дотримання прав і законних інтересів об'єкта дослідження зводиться до гуманного і шанобливого ставлення до досліджуваного, що базується на знанні вказаних прав і законних інтересів. Права пацієнта щодо медичного втручання мають безпосереднє відношення до біомедичного експерименту, оскільки останній і є медичним втручанням [58, с. 7].

Найважливішим, фундаментальним правом людини є її право на життя. Саме це право слугує першоосновою для всіх інших прав. Життя людини – це її особливе благо, її невід'ємна цінність [51, с. 407].

Відповідно до Належної клінічної практики Конвенції про права людини та біомедицину (Ов'єдо) від 4 квітня 1997 року та Міжнародних керівних принципів етики для біомедичних досліджень на людині (CIOMS), методичних рекомендацій Адміністрації контролю за продуктами і ліками США (FDA) заснованої ще 1906 року й Європейської агенції з лікарських засобів (EMA) заснованої 01.01.1995 серед основних складових для забезпечення такого захисту можна виділити процедуру підписання форми інформованої згоди та страхування життя [70]. Ці процедури є обов'язковими, а належність їхнього виконання контролюється регуляторними органами: в Україні це – Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» [6].

Згідно Належної клінічної практики, інформована згода – це процес, за допомогою якого суб'єкт на добровільних засадах підтверджує своє бажання брати участь у дослідженні після інформування щодо всіх аспектів дослідження, котрі стосуються рішення суб'єкта про участь у ньому [70].

Процедура підписання інформованої згоди покликана захистити права, здоров'я, добробут, конфіденційність та етичні норми щодо суб'єкта

дослідження. Дуже часто у формах інформованої згоди міститься велика кількість спеціальної медичної інформації, котра може бути малозрозумілою суб'єктам дослідження (здоровим добровольцям, пацієнтам), тому під час підписання інформованої згоди важливо належним чином роз'яснити її, а також забезпечити адекватне сприйняття.

Особливістю здійснення клінічних випробувань в Україні є те, що у протокол дослідження доволі часто включають обов'язкове тестування осіб на Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) та Синдрому Набутого Імунодефіциту (СНІД), гепатити тощо при скринінгу суб'єктів дослідження. Тестування не є регуляторною вимогою до виконання досліджень, це – рішення спонсорів. Тестування на ВІЛ визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як важливий захід профілактики інфікування ВІЛ [72]. Тому при плануванні клінічних випробувань I фази та досліджень біоеквівалентності вважають, що включення обов'язкового тестування на ВІЛ/СНІД до складу процедур скринінгу є одним з важливих елементів, який захищає суб'єктів досліджень від навіть мінімального ризику бути інфікованим на ВІЛ, а також запобігає нанесенню ймовірної додаткової шкоди здоров'ю ВІЛ-інфікованих осіб шляхом невключення їх у дослідження лікарських засобів.

Відповідальність за підготовку форми інформаційної згоди й протоколу майбутнього клінічного випробування, а також забезпечення страхування життя, здоров'я суб'єктів дослідження під час клінічного випробування покладені на спонсора або контрактно-дослідницьку організацію. Належність виконання цих процедур контролюється регуляторними органами, зокрема ДП «ДЕЦ» МОЗ України відповідно до національних регуляторно-нормативних вимог. Виконання процедури підписання інформованої згоди, підготування та здійснення скринінгу, а також інших заходів, що пов'язані з клінічним випробуванням, покладені на персонал місця проведення випробування (МПВ). Від того, наскільки ретельно виконуються ці дії, залежить якість результатів, а отже дуже важливо забезпечити належне

виконання всіх процедур клінічного випробування щодо захисту суб'єктів дослідження персоналом місця проведення випробування.

Опосередковано про якість проведення будь-якого клінічного випробування загалом і, зокрема якість захисту суб'єктів дослідження, можна судити за оцінкою рівня якості життя добровольців під час випробування. Для його визначення найчастіше застосовують загальні та спеціалізовані опитувальники. Серед спеціалізованих виділяють опитувальники для оцінювання якості лікування та процедур для пацієнтів із ревматоїдним артритом, захворюваннями шлунково-кишкового тракту, дихальної системи, онкологічних хворих тощо [22, с. 37].

Водночас вивченню якості життя здорових добровольців, які є учасниками клінічних випробувань I фази та досліджень біоеквівалентності, не приділяють особливої уваги, тому оцінювання цього показника під час участі у таких клінічних випробування лікарських засобів є актуальним інструментом для аналізу якості забезпечення базових аспектів захисту суб'єктів дослідження.

До основних складових захисту суб'єктів дослідження можна віднести захист їх прав і здоров'я та забезпечення благополуччя під час участі у клінічному випробуванні лікарських засобів.

Захист прав учасників досліджень пов'язаний із такими аспектами, як належне виконання процедури підписання форми інформованої згоди і процедури страхування життя та здоров'я на період клінічного випробування.

Якість підписання інформованої згоди забезпечується факторами: повнотою надання інформації щодо клінічного випробування, роз'ясненням термінів, котрі включені до інформованої згоди, та оцінюванням сприйняття інформації. Захист здоров'я суб'єктів досліджень гарантується виконанням інструментально-лабораторного обстеження в ході скринінгу, страхуванням життя, здоров'я та забезпеченням належного рівня якості життя під час перебування добровольців на місці проведення випробування. У ході

скринінгу при виконанні інструментально-лабораторного обстеження суб'єктів досліджень виконуються тести на ВІЛ/СНІД, гепатити тощо й діагностика стану здоров'я добровольців, котрі є факторами забезпечення захисту здоров'я.

До чинників, що зумовлюють захист суб'єктів дослідження шляхом належного рівня якості життя при перебуванні на місці проведення випробування, належать умови місця проведення випробування, тривалість участі у клінічному випробуванні, соціальна активність, психоемоційний стан і дискомфорт від участі в дослідженні [36, с. 95].

Кожен із цих факторів може чинити як позитивний вплив на аспекти захисту суб'єктів досліджень, так і негативний, – яким саме буде цей вплив, залежить від дій персоналу місця проведення випробування під час виконання процедур клінічного випробування.

Одним зі способів оцінювання якості виконання процедури підписання інформованої згоди або процедур скринінгу є опитування добровольців щодо їхнього ставлення до виконання цих процедур персоналом місця проведення випробування під час клінічного випробування. Таке опосередковане оцінювання є дуже важливим, адже саме для поліпшення захисту цих суб'єктів дослідження розроблена модель, котра надана вище, та встановлені взаємозв'язки між її складовими.

Для визначення впливу фактора «процедура підписання інформованої згоди» здійснили аналіз рівня розуміння добровольцями термінів, що можуть траплятися у формі інформованої згоди та інформації для учасників досліджень. Аналіз показав, що більшість респондентів не мали запитань при ознайомленні з інформацією, але 34% ставили запитання стосовно незнайомих або незрозумілих термінів, відповіді задовольнили 91% респондентів.

Для аналізу розуміння суб'єктами дослідження найбільш використовуваних у формах інформованої згоди та інформації для учасників

досліджень термінів склали список, у котрому респондентам необхідно було відзначити поняття, які вони точно знають і розуміють. Згідно з самооцінкою, 39% осіб, яких опитали, оцінили свої знання на рівні 25–28 тестових балів із 28 максимально можливих (табл. 1.1) [36, с. 96].

Щоб оцінити реальний рівень розуміння термінів, котрі усвідомили, добровольці виконали тестове завдання, яке містило запитання закритого типу. За результатами тесту, група з високим рівнем розуміння (25–28 тестових балів) зменшилася втричі та становила 14% респондентів (табл. 1.1).

Водночас група із задовільним рівнем розуміння (14–20 тестових балів) після визначення дійсного рівня сприйняття термінів, які можуть траплятися в інформованій згоді, збільшилася майже вдвічі та становила 50% опитаних, а 11% добровольців розуміли менше ніж половину термінів.

Таблиця 1.1.

Аналіз знання термінів, що трапляються у тексті при підписанні інформованої згоди, за результатами самооцінки добровольців і тестування [36, с. 96]

Кількість відомих термінів	% знайомих термінів	Кількість людей, які розуміють медичні терміни у формі ІЗ		Значущість зміни оцінок у знаннях термінів під час зміни виду опитувальника
		визначено шляхом самооцінки	визначено шляхом тестування	
25-28	90-100	17	6	p=0,0142*
22-24	80-89	11	11	p=1,00
14-21	50-79	12	22	p=0,0481*
0-13	До 50	4	5	p=1,00

Примітка: * – визначено статистично вірогідну значущість змін за допомогою точного двостороннього критерію Фішера (p=0,05).

Отже, можна зробити висновок, що не всі добровольці під час участі у клінічному випробуванні. Персонал місця проведення випробування повинен враховувати ці особливості та приділяти належну увагу роз'ясненню специфічних термінів під час підписання інформованої згоди.

Визначення важливості належної реалізації процедури «тестування на ВІЛ/СНІД» для забезпечення виконання аспекту захисту «інструментально-лабораторне обстеження» виконали за допомогою опитування добровольців щодо їхнього ставлення до процедури обов'язкового тестування на ВІЛ/СНІД. Дослідження засвідчило, що 91% суб'єктів із досвідом участі в дослідженнях вважає це тестування обґрунтованим.

Встановили, що 9% респондентів не знають про можливість передачі інфекції через незахищений статевий контакт, а це означає, що вони перебувають у зоні ризику інфікування цим шляхом.

Крім того, 73% суб'єктів пройшли б тестування, навіть якщо б воно не було обов'язковим для участі у клінічному випробуванні. Водночас тільки 21% людей взяли б участь у дослідженні, якщо стало б відомо, що один з учасників є ВІЛ-позитивним.

Отже, зважаючи на думку суб'єктів дослідження, можна визначити, що етична модель обов'язкового тестування на ВІЛ/СНІД у першій фазі клінічних випробувань і дослідженнях біоеквівалентності дає можливість реалізувати сповна захист здорових добровольців, являє собою додатковий механізм діагностики ВІЛ/СНІД і надання інформації щодо запобігання інфікування, а також може зробити внесок у загальну програму запобігання ВІЛ/СНІД системи охорони здоров'я України.

Оцінювання реалізації такого аспекту захисту суб'єктів дослідження, як «якість життя» під час дослідження біоеквівалентності показало: 90% респондентів не мали проблем зі своєю звичайною соціальною активністю, що пов'язані з участю у дослідженні біоеквівалентності та викликані зміною

їхнього фізичного або емоційного стану (табл. 1.2).

Важливо: 93% добровольців відзначили, що не очікували погіршення стану свого здоров'я під час дослідження. Водночас 2% суб'єктів, беручи участь у дослідженні, боялися можливого погіршення стану свого здоров'я. Після завершення дослідження 79% респондентів повідомили, що почувають себе так само, як і на початку дослідження.

Результати, що отримали, дають можливість зробити висновок про загальне благополуччя та ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на котрі має вплив стан здоров'я людини, а також про високий рівень якості роботи персоналу місця проведення випробування у процесі забезпечення захисту суб'єктів дослідження під час проведення клінічного випробування [36, с. 97].

Таблиця 1.2

Оцінювання добровольцями перешкод для звичайної соціальної активності, котрі могли бути викликані фізичним станом або емоційними проблемами, що пов'язані з участю в дослідженні [36, с. 97]

Наявність проблем	Фізичний стан та емоційні проблеми заважали вашій звичайній соціальній активності		Період спостереження
	наскільки	як часто	
таких проблем не було	90%	0%	увесь час
небагато	10%	0%	більшу частину часу
помірно	0%	2%	деякий час
сильно	0%	8%	небагато часу
дуже сильно	0%	90%	таких проблем не було

Особливу увагу хотілося б звернути на отримання інформованої згоди в пацієнтів, що належать до особливо уразливого контингенту. Дослідження лікарських засобів, призначених для застосування в реанімаційній практиці, педіатрії, для лікування психічних захворювань, старечої деменції, у вагітних, військово-службовців неможливо без участі пацієнтів, які самі не можуть дати інформовану згоду або можуть тільки під тиском.

У таких випадках інформовану згоду за пацієнта може дати його законний представник (близький родич, батьки, діти) чи офіційно призначений опікун. Законний представник повністю бере участь у процесі отримання інформованої згоди, підписує та датує відповідну форму. Особливості складання і отримання інформованої згоди в педіатричній практиці, у вагітних, військовослужбовців та інших групах потребують окремого розгляду.

Має свої особливості й отримання інформованої згоди в невиліковних хворих. Такі пацієнти більше схильні до примусу чи невиправданого стимулювання, а ризик при дослідженнях на них більш, ніж мінімальний. В інформованій згоді для таких пацієнтів має бути точна інформація про прийнятність участі пацієнта в дослідженні (діагноз, прогноз), альтернативні варіанти лікування, співвідношення ризику та користі при участі в дослідженні.

Необхідна інформація повинна надаватися пацієнтові заздалегідь, бажані консультації з членами сім'ї та медичними фахівцями [37, с. 86].

Останнім часом учасниками клінічних досліджень часто стають літні люди (дослідження в кардіології, неврології тощо). Ці пацієнти схильні уникати участі в дослідженнях, необхідно більше часу для пояснення їм завдання дослідження, для обговорення інформованої згоди. Вони частіше переривають участь у дослідженні, у них нижча комплаєнтність (прихильність до лікування), а ймовірність примусу та невиправданого стимулювання вища, особливо в осіб, поміщених у спеціалізовані лікувальні установи [43, с.

53].

У деяких випадках можна включати пацієнта в дослідження й без інформованої згоди (наприклад, у реанімаційній практиці у хворих, які перебувають у несвідомому стані, доставлених в клініку без супроводу родичів). Це можливо в тих випадках, коли в Протоколі дослідження описана можливість включення таких пацієнтів без інформованої згоди за умови відповідних висновків локальних етичних комітетів.

Згодом, при поліпшенні стану, пацієнт має бути поінформований про те, що він є учасником дослідження та (чи) підписати інформовану згоду, або відмовитися від подальшої участі в дослідженні.

Можливі випадки, коли пацієнт або законні представники не можуть самі прочитати текст інформованої згоди. Тоді під час отримання інформованої згоди має бути присутнім свідок, який має бути незалежним, тобто не пов'язаний підпорядкованими стосунками з дослідником. Свідок має бути присутнім при отриманні інформованої згоди, якщо пацієнт не може сам прочитати текст інформованої згоди або пацієнт належить до уразливого контингенту (літні, важко хворі люди та ін.). Свідок підписує і датує форму інформованої згоди разом з пацієнтом і лікарем-дослідником [37, с. 86].

Отже, вибір участі чи неучасті в дослідженнях є персональним рішенням пацієнта, прийнятим без примусу, а завдання відповідного біотичного комітету – це кваліфікована експертиза інформованої згоди, що є одним з найважливіших елементів системи, котра гарантує етичність біомедичних досліджень за участю людей і дотримання їхніх прав.

Таким чином, підсумуємо, що відповідний захист прав, здоров'я та благополуччя осіб (суб'єктів досліджень), які приймають препарат під час дослідження лікарських засобів, є одним із базових принципів управління клінічними випробуваннями.

В цьому підрозділі визначивши узагальнену модель зв'язку між ключовими аспектами захисту суб'єктів досліджень, факторами їх захисту й

основними процедурами управління клінічним випробуванням, від якості виконання яких і залежить ефективність проведення таких досліджень.

Виділені фактори забезпечення захисту включають основні процедури, виконання яких під час проведення клінічного випробування може мати двоїстий вплив на суб'єкт дослідження. Чинником, що визначає напрям цього впливу, є персонал місця проведення випробування. Від якості виконання процедур клінічного випробування персоналом місця проведення випробування загалом і, зокрема якості процедури підписання інформованої згоди і тестування на ВІЛ/СНІД під час скринінгу, залежить, якого саме впливу зазнають добровольці: позитивного чи негативного.

Для визначення виконання факторів забезпечення захисту суб'єктів досліджень здійснили опитування добровольців, що є опосередкованим оцінюванням, проте дуже важливим, бо ці фактори мають забезпечити захист саме учасників клінічного випробування.

Аналіз думки добровольців щодо їхньої обізнаності в медичній термінології, котра може зустрічатися в процесі підписання інформованої згоди та виконання тестування на ВІЛ/СНІД у процесі скринінгу, показав, що для підвищення рівня захищеності суб'єктів випробувань за допомогою процесу підписання інформованої згоди необхідно забезпечити вищий рівень розуміння добровольцями термінів, котрі наведені у формах інформованої згоди.

Стосовно процедури обов'язкового тестування на ВІЛ/СНІД під час розробки стратегія в організації охорони здоров'я, спрямована на виявлення захворювань у клінічно безсимптомних осіб в популяції, можна зробити висновок, що більшість суб'єктів дослідження, які були опитані під час анкетування, позитивно сприймають цю процедуру, вважають, що вона є додатковим чинником захисту їхнього здоров'я та не розглядають її як надмірний психічний тиск на них.

Оцінювання рівня якості життя під час досліджень біоеквівалентності у

місці проведення випробування дає можливість зробити висновок про загальне благополуччя та ступінь задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на котрі має вплив стан здоров'я людини. Опосередковано це свідчить про вищий рівень якості роботи персоналу місця проведення випробування, бо добровольці не зазнали негативного медичного, психічного або емоційного впливу.

Таким чином, ми маємо відзначити, що принцип конфіденційності є однією з вимог клінічних досліджень лікарських та забезпечення прав, благополуччя, безпеки учасників. Згідно з принципами Належної клінічної практики, які затверджені Наказом МОЗ України від 16.02.2009 (п. 2.11), «необхідно забезпечити конфіденційність документів, що дозволяють установити особу суб'єкта, при дотриманні прав на недоторканність приватного життя та конфіденційність згідно з відповідними регуляторними вимогами» [48, с. 15]. Цей принцип є вимогою Етичних принципів медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації від 01.06.1964 (п. 23), відповідно до якої повинні бути прийняті всі заходи обережності для захисту конфіденційності суб'єктів дослідження та їх особистої інформації, а також для мінімізації впливу дослідження на їх фізичне, психічне і соціальне благополуччя [81].

В Українському законодавстві аналогічні положення відображені, зокрема, в Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992, у якому ст. 39-1 «Право на таємницю про стан здоров'я» зазначає, що пацієнт має право на таємницю про стан свого здоров'я, факт звернення за медичною допомогою, діагноз, а також про відомості, одержані при його медичному обстеженні [5].

Разом з тим у ст. 8 Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 встановлюється, що клінічні випробування лікарських засобів за участю малолітньої особи можуть проводитися у порядку, передбаченому законом, за

наявності письмової згоди її батьків та за умови надання малолітній особі відповідної інформації в доступній для неї формі, а за участю неповнолітньої особи - у разі наявності її письмової згоди та письмової згоди її батьків. У разі проведення клінічних випробувань за участю малолітніх та неповнолітніх осіб відповідна інформація направляється до органів опіки та піклування за місцем постійного проживання таких осіб у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади у галузі охорони здоров'я [6].

З огляду на вищенаведене це положення Закону України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 можна розцінити як таке, що не повною мірою відповідає міжнародним стандартам.

Порушення принципу конфіденційності при проведенні клінічних випробувань тягне за собою юридичну відповідальність згідно з Наказом МОЗ України від 23.09.2009 (Ш. Загальні принципи проведення клінічних випробувань) «6. Забезпечення конфіденційності документів, що дозволяють установити особистість досліджуваного, є необхідною умовою. Особи, винні у розголошенні інформації щодо особистості досліджуваного, несуть відповідальність відповідно до чинного законодавства» [17].

Зважаючи на зазначене вище, питання щодо направлення інформації до органів опіки та піклування за місцем постійного проживання щодо участі малолітніх та неповнолітніх осіб в клінічних випробуваннях є дискусійним та потребує обговорення стосовно доцільності і необхідності.

Інтереси учасників дослідження (пацієнтів, здорових добровольців) захищені також законодавчо закріпленими правами на отримання компенсації у разі настання страхового випадку, коли заподіяно шкоду здоров'ю.

Страхування учасників клінічних випробувань лікарських засобів передбачено такими міжнародними документами:

– Належна клінічна практика від 16.02.2009 зобов'язує спонсора дослідження «враховувати відшкодування вартості лікування учасників клінічного випробування у разі заподіяння шкоди здоров'ю, що пов'язана з

процедурами дослідження згідно нормативним вимогам» [48, с. 12];

– Директива 2001/20/ЕС Європейського Парламенту і Ради від 04.04.2001 року «Щодо зближенню законодавств, правил і адміністративних постанов країн-учасниць ЄС, що стосуються реалізації якісної клінічної практики при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів для застосування у людей» визначає, що дослідження може проводитись лише у випадку, якщо «передбачено страхування чи відшкодування збитків, що забезпечують відповідальність дослідника та спонсора» [69].

Страхування клінічних випробувань здійснюється на основі законодавства України. Разом з тим Закон України «Про страхування» від 07.03.1996 не визначає страхування відповідальності спонсора (організатора випробування) серед видів обов'язкового страхування, і при проведенні досліджень застосовується один з видів необов'язкового страхування – страхування відповідальності перед третіми особами, тобто страхування відповідальності спонсора (організатора випробування) перед третіми особами – досліджуваними (пацієнтами та здоровими добровольцями). У ст. 8 Закону України «Про лікарські засоби» від 07.03.1996 зазначається, що «замовник клінічних випробувань лікарського засобу зобов'язаний перед початком клінічних випробувань укласти договір про страхування життя та здоров'я пацієнта (добровольця) в порядку, передбаченому законодавством», тобто цей вид страхування не є обов'язковим, але є обов'язковою умовою проведення випробування [59, с. 9].

Водночас типовою є вимога іноземних фармацевтичних компаній до страхування професійної відповідальності дослідників й інших лікарів, які беруть участь у випробуваннях, але в Україні вимога такого обов'язкового страхування відсутня, тому при проведенні клінічних досліджень застосовується лише в поодиноких випадках

20 травня інформаційне агенство Українські Новини направило запит до Міністерства охорони здоров'я України з метою підтвердження даної

інформації. 29 травня агентство отримало офіційну відповідь від Державного підприємства "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України".

Наказом МОЗ України від 15.05.2018 №928 було затверджено проведення клінічних випробувань досліджуваного лікарського засобу Фітусіран: "ATLAS-INH: Дослідження 3-ї фази для оцінки ефективності та безпечності Фітусірану у пацієнтів з гемофілією А або В, з інгібіторними антитілами до фактору зсідання VIII або IX", код дослідження: ALN-AT3SC-003; "ATLAS-A/B: Дослідження 3-ї фази для оцінки ефективності та безпечності Фітусірану у пацієнтів з гемофілією А або В, без інгібіторних антитіл до фактору зсідання VIII або IX", код дослідження: ALN-AT3SC-004; "ATLAS-PPX: Відкрите, міжнародне дослідження переключення терапії для визначення ефективності та безпечності профілактики Фітусірану у пацієнтів з гемофілією А або В, з інгібіторними антитілами до фактору зсідання VIII або IX, які раніше отримували профілактику препаратом обхідної дії", код дослідження ALN-AT3SC-009. Дані клінічні випробування планується проводити у 25 країнах світу (Західної Європи, Азії та США)", - йдеться у відповіді Державного експертного центру МОЗ.

Отже, проведення клінічних випробувань лікарських засобів як в Європейському союзі, так і в Україні має важливе значення для пацієнтів, лікарів і країни загалом. Відповідно, для пацієнтів – це дає можливість отримати безкоштовне лікування новими лікарськими засобами, для лікарів – це знайомство з новими технологіями лікування захворювань, для країни – можливість подальшої реєстрації лікарських засобів з доведеною ефективністю та безпечністю.

Таким чином, надважливим є саме захист прав пацієнтів при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів, а також виокремили основні нормативно-правові акти, що регулюють ці питання як в Україні, так і Європейському союзі, зокрема щодо важливості збереження конфіденційної інформації про пацієнта та заключення договору на проведення клінічного випробування, а також відповідне страхування.

РОЗДІЛ 2

ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ПРОЦЕДУРИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБОВУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В ЄС

2.1. Правове регулювання запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів в ЄС

Вимоги до проведення клінічних досліджень в ЄС визначені Директивою Парламенту та Ради ЄС від 04.04.2001 № 2001/20/ЄС «Про наближення законів, підзаконних актів та адміністративних положень держав-членів стосовно запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів для споживання людиною» (далі – Директива № 2001/20/ЄС) [82].

Подальше удосконалення правового регулювання проведення клінічних досліджень відбулось у 2005 році із прийняттям Директиви Комісії ЄС від 08.04.2005 № 2005/28/ЄС [83] що встановлює принципи та детальні настанови належної клінічної практики (GCP), які стосуються досліджуваних лікарських засобів для вживання людиною, а також вимог надання дозволу на виготовлення або імпорт таких продуктів 4 (далі – Директива № 2005/28/ЄС). Клінічні дослідження, які проводяться на території ЄС, повинні здійснюватись у відповідності із принципами GCP, встановленими Директивою № 2005/28/ЄС. Якщо клінічні дослідження проводяться за межами ЄС, але в подальшому буде подано заявку на отримання дозволу на введення на ринок цього лікарського засобу в ЄС, вони також повинні здійснюватись із дотриманням принципів, еквівалентних принципам GCP .

Третім основоположним актом, який регулює процес здійснення клінічних досліджень є Директива Комісії ЄС від 03.02.2003 № 2003/94/ЄС [84] з викладом принципів і норм належної виробничої практики щодо лікарських засобів для вживання людьми та дослідних лікарських засобів для

вживання людьмиб (далі –Директива № 2003/94/ЄС).

В рамках реалізації положень зазначених директив різними органами Союзу було розроблено та опубліковано ряд настанов, якими уточнено різні аспекти здійснення клінічних досліджень, а саме:

- інформація, що подається компетентному органу та комітету з етичних питань;
- вимоги до моніторингу безпеки та процесу звітування щодо негативних реакцій (наслідків);
- вимоги до належної клінічної практики (GCP), включаючи документацію клінічних досліджень;
- спеціальні вимоги щодо речовин (препаратів) та клінічних досліджень;
- перевірки компетентними органами, їх процедурні моменти.

Зазначені настанови, зокрема, були опубліковані Комісією ЄС, ЕМА. Крім того, очільниками компетентних органів держав-членів було створено Групу координації клінічних досліджень (Clinical Trials Facilitation Group – "CTFG"), в якій спостерігачами є Комісія ЄС та ЕМА. Зазначена група покликана обговорювати усі поточні технічні питання. Отже, невід'ємною частиною пакету документів, який заявник подає для отримання дозволу на розміщення препарату на ринку, є інформація та документи щодо результатів тестів та клінічних випробувань, що проводились відносно препарату.

Базові принципи, прийняті в ЄС для проведення клінічних випробувань на людях, ґрунтуються на захисті прав людини та людської гідності у питаннях, що стосуються застосування біології та медицини, як це, наприклад, відображено у Гельсінській Декларації 1996 року.

Захист об'єкту клінічного випробування забезпечується через:

- 1) оцінку ступеню ризику, що базується на результатах токсикологічних експериментів, які проводяться перед будь-яким клінічним випробуванням;
- 2) через нагляд з боку етичних комітетів та компетентних органів влади держав-членів,

3) через правила захисту особистих даних.

Всі держави-члени мають доступ до інформації щодо змісту, початку та завершення клінічного випробування в державі-члені, де проводиться таке випробування, через створену європейська база даних, де збиратиметься зазначена інформація з належним дотриманням правил конфіденційності.

До лікарських засобів, щодо яких проводиться випробування, застосовуються принципи належної виробничої практики (GMP). Статтею 9 Директиви № 2001/20/ЕС [85] встановлено вимоги до початку здійснення клінічного дослідження. Так, ініціатор дослідження не має права розпочинати клінічне випробування, якщо Комітетом з етичних питань не буде надано позитивного висновку та якщо компетентний орган влади залученої держави-члена повідомить ініціатору про будь-які причини, які не дозволяють затвердити випробування.

Перед початком будь-якого клінічного випробування до компетентного органу влади держави-члена, у якій ініціатор планує проводити клінічне випробування, ініціатором надсилається обґрунтований запит на затвердження випробування. Розгляд обґрунтованого запиту не може перевищувати 60 днів. Якщо об'єктом є лікарські засоби генної терапії, терапії з соматичними клітинами, а також лікарські засоби, які містять генно модифіковані організми, строк розгляду становить 90 днів, і він може бути продовжений ще на 90 днів. Щодо форми та змісту запиту, вимоги до супроводжуючих документів, до внесення суттєвих змін у процедуру клінічних досліджень та повідомлення про завершення клінічного випробування, то вони встановлені в відповідних Настановах (далі – Настанови по клінічним дослідженням).

Трохи детальніше зупинимось на вказаних настановах. Для кращого розуміння їх положень потрібно спершу пояснити два поняття:

1) «відповідна держава-член» («member state concerned») – означає державу-члена, де будуть проходити клінічні дослідження. Якщо вони будуть

проходити одразу в кількох державах-членах, у такому випадку мова буде йти про «багатонаціональні клінічні дослідження» («multinational clinical trials»);

2) «ІСН держава» - означає третю країну, яка є учасницею Міжнародної Конференції щодо гармонізації технічних вимог для реєстрації медичних засобів для людини, тобто Японію і США.

Отже, заявник додає заявку (запит) до компетентного національного органу про отримання дозволу на проведення клінічних досліджень у відповідній державі-члені.

Якщо заявка не відповідає встановленим вимогам щодо її оформлення, компетентний орган повертає її заявнику протягом 10 календарних днів із зазначенням причин такого повернення. Заявник усуває недоліки і має право знову подати заявку, строки розгляду якої починаються спочатку. Протягом розгляду його запиту, заявник має право внести зміни до змісту заявки, у випадку коли необхідно усунути зауваження компетентного органу, щоб він затвердив випробування, чи за ініціативою самого заявника, коли цього вимагає прийнятність дослідження і у інших державах. У заявника також є право у будь-який час відкликати подану ним заявку. До подачі заявки на проведення клінічних досліджень потрібно отримати попередній дозвіл, наприклад, якщо в дослідженні будуть використовуватись генно модифіковані організми. Процедура отримання такого дозволу регулюється двома Директивами.

Своє досьє заявник повинен подати у електронній формі, паперова форма допускається виключно для супроводжуючого листа. До моменту подачі заявки особа повинна отримати персональний номер EudraCT в системі клінічних досліджень ЄС, керуючись процедурою, закріпленою у відповідних настановах. Цей номер служитиме для ідентифікації дослідження як в одній, так і в кількох державах-членах. Щоб автоматично отримати свій номер в базі, заявнику необхідно надати певну інформацію.

Запит про надання дозволу на початок клінічних досліджень складається

із кількох документів:

1) супровідний лист – містить номер EudraCT та опис особливостей запланованих досліджень, не повинен містити інформацію, що зазначається в апікаційній формі (безпосередньо заявці) та інших документах запиту;

2) заповнена апікаційна форма – Том 10 Правил, що регулюють обіг медичних продуктів в Європейському Союзі («The Rules Governing Medicinal Products in the European Union»), містить універсальну для всієї території ЄС форму заявки. Підпис під заявкою для особи означатиме, що: подана інформація є повною, всі прикріплені документи пронумеровані правильно і відповідно до протоколу, після їх закінчення буде подано за встановленими вимогами звіт про результати;

3) протокол – документ, що описує цілі, склад, методологію, статистичні розрахунки та організацію клінічного дослідження. Досить детально вимоги до форми та змісту протоколу містяться у Настановах Спільноти щодо належної клінічної практики, загалом же, протокол має містити: чітку і однозначну дату закінчення клінічних досліджень (дата останнього візиту останнього пацієнта, що братиме участь в дослідженнях); опис будь-яких додаткових заходів медичної допомоги учасникам досліджень; оцінку етичного комітету;

4) брошуру дослідника (“investigator’s brochure” далі – ІВ) – документ, який поєднує клінічні та неклінічні дані щодо досліджуваного лікарського засобу, які стосуються вивчення дії препарату на людину. Зміст, форма та порядок оновлення ІВ повинні відповідати вимогам частини першої статті 8 Директиви Комісії ЄС № 2005/28/ЄС, яка визначає принципи та детальні настанови для належної клінічної практики досліджуваних медичних препаратів для сподівання людиною, включаючи вимоги до надання дозволу на виробництво та імпорт таких препаратів (далі – Директива № 2005/28/ЄС), а також Настановам Спільноти щодо належної клінічної практики (CPMP/ICH/135/95).

Отже, ІВ подається у стислій, простій, об'єктивній, збалансованій та не рекламній формі, що дає можливість клінічному лікареві або потенційному дослідникові зрозуміти її та зробити неупереджену оцінку ризиків та користі на предмет доцільності запропонованого клінічного дослідження. Брошура дослідника перевіряється та оновлюється ініціатором принаймні один раз на рік;

5) досьє досліджуваного медичного препарату (далі – ІМРД) – надає інформацію щодо якості будь-якого досліджуваного лікарського засобу, включаючи активну речовину та плацебо, щодо виробництва та контролю досліджуваного лікарського засобу, а також дані з неклінічних досліджень та клінічного використання. Хоча, у випадку, коли досліджуваний лікарський засіб має дозвіл на виробництво, ІМРД не вимагається. Складовими ІМРД є: відповідність належній виробничій практиці, дані, пов'язані із досліджуваним лікарським засобом (попередня інформація, дані щодо якості, дані щодо неклінічної фармакології та токсикології, інформація про попередні клінічні дослідження та вплив на людину, оцінка загального ризику та переваг). Щоб спростити ІМРД заявник може подати кілька інших за типом документів, зміст їх має відображати необхідну інформацію;

б) інформацію про не досліджувані медичні препарати, які застосовуватимуться у дослідженні. Різниця між досліджуваними і не досліджуваними медичними препаратами чітко визначено у Настановах щодо досліджуваних медичних препаратів та інших медичних препаратів, які використовуються у клінічних дослідженнях;

7) копія висновку етичного комітету;

8) копію звіту про наукову думку щодо клінічних досліджень від держави-члена чи компетентного органу, у випадку наявності;

9) у випадку педіатричних досліджень – висновок Педіатричного комітету;

10) зміст маркування досліджуваного лікарського препарату;

11) у випадку необхідності сплати відповідної плати – підтвердження здійсненого платежу. Держави-члени можуть вимагати подання додаткових документів до зазначеного вище переліку виключно у випадку, коли ці документи стосуються відшкодування збитків особам, що беруть участь у клінічних дослідженнях та страхування відповідальності дослідника; чи коли вони значно більше деталізують зазначені вище документи, водночас подача цих додаткових документів не може мати своїм наслідком збільшення строків для отримання дозволу чи змінити загальновстановлену процедуру. Положення статті 10 Директиви № 2001/20 дають можливість вносити зміни до протоколу клінічних досліджень вже після їх початку. У разі, коли зміни мають суттєве значення та можуть вплинути на безпеку суб'єктів випробування або змінити тлумачення супроводжуваних наукових документів, або мають будь-яке інше суттєве значення, ініціатор повідомляє компетентні органи влади держав-членів або залучених держав-членів про підстави і сутність таких змін, а також інформує відповідний комітет з етичних питань.

Суттєвими змінами, наприклад, вважаються зміни, які змінюють основний об'єкт дослідження; змінюють тривалість дослідження; змінюють кількість учасників дослідження; вносять доповнення у документацію наукових досліджень, якими користується команда, що проводить дослідження; передбачають додаткові заходи моніторингу безпеки дослідження.

2.2. Правове регулювання отримання дозволу на проведення лікарських засобів в ЄС

Щодо безпосереднього проведення клінічного дослідження, то 8 квітня 2005 року Парламент та рада ЄС прийняли Директиву № 2005/28, що встановлює принципи та детальні настанови належної клінічної практики, які

стосуються досліджуваних лікарських засобів для вживання людиною, а також вимог надання дозволу на виготовлення або імпорт таких продуктів¹⁵ (далі – Директива № 2005/28). Клінічні випробування повинні бути науково обґрунтованими, а всі їхні аспекти повинні регулюватися принципами етики. Клінічні випробування мають проводитися згідно з Гельсінською Декларацією принципів етики для медичних досліджень на людях, схваленою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1996 рік). Уся інформація про клінічне випробування повинна реєструватися, обробляється та зберігається у спосіб, що забезпечує точність її надання, тлумачення й перевірки з одночасним забезпеченням конфіденційності реєстраційних записів у тому, що стосується суб'єктів випробувань. Комітети з питань етики держав-членів ЄС ухвалюють детальні процедури щодо імплементації зазначених принципів.

Положення Директиви № 2005/28 дозволяють ініціатору клінічних досліджень делегувати будь-які чи всі свої функції, що стосуються випробувань, фізичній особі, компанії, установі або організації. Крім того, дослідником та ініціатором може бути одна й та сама особа. Виробництво (імпорт) досліджуваних лікарських засобів, як зазначалось раніше, здійснюється на підставі отриманого дозволу (частина перша статті 13 Директиви № 2001/20).

В свою чергу стаття 10 Директиви № 2005/28 визначає умови, які має дотримати заявник для отримання зазначеного дозволу:

- зазначити у своїй заявці типи лікарських засобів та фармацевтичних форм, які передбачається виготовляти або імпортувати;
- зазначити у своїй заявці відповідні операції з виготовлення або імпорту; зазначити, за необхідності, у своїй заявці процес виготовлення, як наприклад, у випадку інактивації вірусних або нетрадиційних речовин;
- зазначити у своїй заявці місце виготовлення продуктів або мати у своєму розпорядженні придатні та достатні для виготовлення та імпорту

продуктів приміщення, технічне обладнання та засоби контролю, що відповідають вимогам Директиви 2003/94/ЄС у тому, що стосується виготовлення, контролю та зберігання продуктів; - постійно й безперервно мати у своєму розпорядженні принаймні одну кваліфіковану особу згідно з положеннями статті 13(2) Директиви 2001/20/ЄС.

Крім зазначення у відповідній заявці, заінтересована особа, також, підкріплює всі відомості документально. Компетентний орган надає дозвіл протягом 90 днів лише після перевірки достовірності відомостей, наданих заявником, шляхом вивчення, що проводиться його посадовими особами. Компетентний орган держави-члена може вимагати від заявника надання додаткової інформації з приводу поданих відомостей. У разі використання компетентним органом цього права, 90-денний строк зупиняється до надання необхідних додаткових даних. Основний документ випробування, складається з суттєвих документів, що забезпечують можливість оцінки як проведення клінічних випробувань, так і якості отриманих даних. Ці документи вказують, чи дотримувалися дослідник і ініціатор принципів та настанов належної клінічної практики, а також чинних вимог і, зокрема, Додатку I до Директиви 2001/83/ЄС.

Основний документ випробування є базою для проведення аудиту незалежним аудитором ініціатора та перевірки компетентним органом. Ініціатор та дослідник зберігають суттєві документи, що стосуються клінічного випробування, протягом принаймні п'яти років після завершення зазначеного випробування. Суттєві документи архівуються у спосіб, що забезпечує можливість їхнього негайного надання компетентним органам на їхній запит. Медичний архів суб'єктів випробувань зберігається згідно з національним законодавством протягом максимального строку, дозволеного лікарнею, установою або приватною практикою.

Відповідно до статті 23 Директиви № 2005/28 перевірки на предмет дотримання належної клінічної практики можуть проводитися в будь-якому з

описаних нижче випадків:

- (a) до, протягом чи після проведення клінічних випробувань;
- (b) у рамках перевірки заявок про надання дозволу на торгівлю;
- (c) як контрольний захід після надання дозволу. Відповідно до передбачених Директивою № 2005/28 принципів держави-члени оприлюднюють на своїх територіях документи, що стосуються ухвалення принципів належної клінічної практики.

Крім того, вони визначають юридичну та адміністративну базу, на якій у відповідній країні проводяться перевірки на предмет дотримання належної клінічної практики, із визначенням повноважень інспекторів щодо відвідання об'єктів, на території яких проводяться клінічні випробування, та доступу до даних. Протягом 90 днів з моменту завершення клінічного випробування ініціатор повідомляє залучену державу-члена або держави-члени та Комітет з етичних питань про завершення клінічного випробування. У разі, коли клінічне випробування повинно завершитися раніше, такий період буде зменшено до 15 днів із чітким поясненням причин щодо цього. Форма декларації про закінчення клінічних досліджень міститься у Томі 10 EudraLex (що регулюють обіг медичних продуктів в Європейському Союзі). Крім декларації про завершення клінічних досліджень також подається звіт про їх проведення, форма, зміст та доступність для громадськості якого містяться в Повідомленнях Комісії 2009/C28/01 та 2008/C 168/02 і технічних настановах

РОЗДІЛ 3

ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ В УКРАЇНІ

3.1. Гармонізація законодавства України зі стандартами ЄС щодо клінічних випробовувань лікарських засобів

В Україні впровадження міжнародних принципів проведення клінічних випробовувань почалося з 1996 р., після прийняття Закону України «Про лікарські засоби», 7 та 8 статті якого присвячені експертизі матеріалів клінічних випробовувань, їх проведенню та захисту пацієнтів (добровольців).

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

Так, у 2009 р. наказом МОЗ України від 16.02.2009р. № 95 була затверджена Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. Настанова 42-7.0:2008. Дана Настанова була розроблена на підставі Керівництва з Належної клінічної практики.

Наступним кроком у процесі гармонізації вітчизняної нормативної бази у сфері проведення клінічних випробовувань до міжнародних вимог став наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» (zareєстрований в Мін'юсті України 29.10.2009 за № 1010/17026 та № 1011/17027) в редакції наказу МОЗ України від 12.07.2012 № 523 «Про внесення змін до Наказу МОЗ України від 23.09.2009р. №690» (zareєстрований в Міністерстві Юстиції 20.07.2012 №1235/21547 та №1236/21548) (далі – Порядок) [28].

Даний Порядок був розроблений на підставі Директиви 2001/20/ЄС

Європейського Парламенту і Ради від 4 квітня 2001 р. «Про зближення законів, правил і адміністративних норм держав-членів відносно виконання належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів для застосування у людини».

Порядок встановлює основні вимоги до матеріалів клінічного випробування, які подаються до Державного експертного центру МОЗ України (далі-Центр).

Важливим кроком щодо удосконалення проведення клінічних випробувань є позиція, що клінічних випробувань можуть проводитись за наявності позитивного висновку Центру, затвердженого МОЗ України, протоколу комісії з питань етики при ЛПЗ щодо погодження клінічних випробувань і за умови оформлення договірних відносин між усіма фізичними та юридичними особами, які приймають участь у проведенні клінічних випробувань.

Окремо варто зазначити, що з березня 2015 р., якщо лікарський засіб зареєстрований Європейським агентством з лікарських засобів, державна реєстрація оригінального лікарського засобу здійснюється без проведення зазначеної експертизи [14]. Це положення усуває значну корупційну складову з процедури реєстрації лікарських засобів і здешевлює кінцеву вартість препарату на національному ринку.

Організація та проведення клінічних випробувань лікарських засобів в Україні регулюється Основами законодавства України про охорону здоров'я від 19.11.1992 [5], Законом України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 [6], Законом України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 [11], а також наказами Міністерства охорони здоров'я України.

Зокрема, наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» від 23.09.2009 № 690 у редакції наказу МОЗ України

«Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23 вересня 2009» від 12.07.2012 затверджено Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань (надалі – «Порядок») та Типове положення про комісії з питань етики при лікувально-профілактичних закладах, у яких проводять клінічні випробування [17]. Цей нормативно-правовий акт розроблений з урахуванням вимог Директив Європейського Парламенту та Європейської Ради «Про наближення законів, підзаконних актів та адміністративних положень держав-членів стосовно запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів для вживання людиною» 2001/20/ЄС від 04.04.2001 (із змінами), «Про звіт законів Співтовариства стосовно лікарських препаратів для людини» 2001/83/ЄС від 06.11.2001, Постанова Європейського Парламенту та Європейської Ради «Про лікарські засоби для застосування в педіатрії» 1901/2006 від 12.12. 2006 та «Зміни до Постанови про лікарські засоби для застосування в педіатрії» 1902/2006 від 20 грудня 2006, міжнародних етичних принципів біомедичних досліджень із залучення людини та етичного кодексу лікаря.

Порядок поширюється на всі види клінічних випробувань лікарських засобів, за винятком неінтервенційних досліджень та клінічних досліджень, які проводяться без участі фармацевтичних компаній у рамках науково – дослідницьких та дисертаційних робіт.

Порядок не поширюється на всі види клінічних випробувань тканинних і клітинних трансплантатів, у тому числі стовбурових клітин хордової (пуповинної) крові.

Крім того, наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» від 16.02.2009 р. № 95 затверджено Настанову СТ-Н МОЗУ42-7.0:2008 «Належна клінічна практика».

Відповідно до Закону України «Про ліцензування певних видів

господарської діяльності» від 01.06.2000, який встановлює вичерпний перелік видів господарської діяльності, що підлягають ліцензуванню, проведення клінічних випробувань (як науково-дослідницької роботи) серед видів діяльності, що ліцензуються, не зазначене [10].

Методичні рекомендації щодо принципів укладення договорів при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів розроблені з урахуванням міжнародних вимог та на підставі сучасного законодавства України і спрямовані на допомогу учасникам клінічних випробувань лікарських засобів у оформленні їх договірних взаємовідносин, що є необхідною умовою проведення таких випробувань.

Рекомендації щодо принципів укладення договорів при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів призначені для керівників лікувально-профілактичних закладів, вищих учбових закладів та науково-дослідних установ, дослідників, спонсорів, заявників клінічних випробувань та контрактних дослідницьких організацій [47, с. 14].

Пацієнт, чи здоровий доброволець, який відповідно до чинного законодавства бере участь у клінічному випробуванні, є суб'єктом дослідження (надалі – «досліджуваний»).

За ініціацію та організацію клінічного випробування лікарського засобу та/або його фінансування відповідає спонсор клінічного випробування, яким може бути як юридична, так і фізична особа.

Спонсор може делегувати будь-які або всі свої функції контрактній дослідницькій організації. Контрактною дослідницькою організацією може бути фізична або юридична особа, яка в рамках угоди зі спонсором виконує одну чи більше його функцій (повноважень) у клінічному випробуванні й діє на підставі доручення, виданого спонсором, з чітко визначеними делегованими повноваженнями. При цьому спонсор залишається відповідальним за ініціацію та проведення клінічного випробування та за інформацію, яка була зібрана в результаті клінічного випробування. Вибір

дослідників та лікувально-профілактичного закладу також покладається на спонсора. Закладом охорони здоров'я (лікувально-профілактичним закладом) (надалі – «ЛПЗ») є юридична особа будь-якої форми власності та організаційно-правової форми або її відокремлений підрозділ, основними завданнями яких є забезпечення медичного обслуговування населення на основі відповідної ліцензії та професійної діяльності медичних (фармацевтичних) працівників [64].

Дослідником (співдослідником) у клінічному випробуванні лікарських засобів може бути лікар, який має достатню професійну підготовку та досвід лікування пацієнтів, знає правила належної клінічної практики та відповідні нормативно-правові акти.

Дослідник несе відповідальність за проведення у місці дослідження клінічного випробування лікарського засобу. Якщо клінічне випробування проводиться групою осіб у певному місці проведення дослідження, один із дослідників визначається відповідальним керівником дослідницької групи і може називатися відповідальним дослідником.

Місце у лікувально-профілактичному закладі (відділ, відділення, тощо), де безпосередньо проводиться основна діяльність, пов'язана з клінічним випробуванням (включення пацієнтів, лікування, спостереження тощо), відповідно до Порядку називається місцем проведення випробування [63].

Порядком встановлюються вимоги до дослідників та лікувально-профілактичного закладу, які залучаються до проведення клінічного випробування.

Однією із вимог, що пред'являються до дослідника, є те, що він має працювати у лікувально-профілактичному закладі, де планується проведення клінічного випробування, а у разі, якщо дослідник є працівником кафедри вищого медичного навчального закладу, що не має своєї клінічної бази, необхідна наявність договору про співпрацю між вищим медичним навчальним закладом та лікувально-профілактичним закладом.

Задля належного проведення клінічного випробування дослідник повинен мати можливість залучати відповідних фахівців. Крім того, дослідник повинен мати можливість використовувати необхідні приміщення та устаткування у ході клінічного випробування для проведення його належним чином, що обумовлюється в договорі між спонсором і лікувально-профілактичним закладом, якщо дослідник є співробітником лікувально-профілактичного закладу. У випадку, якщо дослідник є співробітником вищого медичного навчального закладу чи науково-дослідної установи, що не мають своєї клінічної бази, відповідні договори укладаються спонсором (контрактною дослідницькою організацією за дорученням спонсора) із лікувально-профілактичним закладом та вищим медичним навчальним закладом/науково-дослідною установою.

Лікувально-профілактичний заклад, який є місцем проведення випробування, має сприяти проведенню клінічного випробування, надаючи свої приміщення, устаткування та обладнання (у разі необхідності) і необхідний персонал закладу, який залучається до виконання процедур випробування у межах протоколу та відповідно до укладеного договору.

Під час проведення клінічного випробування в лікувально-профілактичному закладі на відповідального дослідника покладається також функція формування дослідницької групи для проведення випробування на належному професійному рівні, забезпечення виконання процедур протоколу клінічного випробування тощо [63].

Після затвердження Центральним органом виконавчої влади у галузі охорони здоров'я (МОЗ України) місця проведення випробування та відповідального дослідника на основі попередньо отриманого висновку Державного експертного центру МОЗ України та підписання договору між спонсором (контрактною дослідницькою організацією) та лікувально-профілактичним закладом, внутрішнім документом лікувально-профілактичного закладу, відповідно до затверджених матеріалів клінічного

випробування та пропозицій відповідального дослідника, може затверджуватися дослідницька група з числа співробітників лікувально-профілактичного закладу. У випадку, якщо відповідальним дослідником/дослідником/співдослідником є співробітник кафедри вищого медичного навчального закладу/науково-дослідної установи, такий заклад відповідно до своїх внутрішніх процедур та укладеного із лікувально-профілактичним закладом договору про співпрацю може затверджувати участь відповідального дослідника/дослідника/співдослідника у клінічному випробуванні в лікувально-профілактичному закладі відповідно до протоколу клінічного випробування.

Згідно з Порядком, клінічне випробування може розпочинатися в кожному конкретному лікувально-профілактичному закладі за наявності позитивного висновку Центру, затвердженого Міністерством охорони здоров'я України, протоколу комісії з питань етики при лікувально-профілактичним закладом щодо погодження клінічного випробування і за умови оформлення договірних відносин між усіма юридичними та фізичними особами, які залучені до проведення клінічного випробування, відповідно до чинного законодавства.

3.2. Договір на проведення клінічних випробувань

Клінічні випробування є найвідповідальнішим етапом створення та впровадження нових лікарських засобів.

Участь у міжнародних багатоцентрових клінічних випробуваннях лікарських засобів визнається актуальним напрямком медичної науки і практичної діяльності системи охорони здоров'я України. Така участь є надзвичайно важливою не лише для підтвердження високого іміджу української медичної науки, але й для доступу вітчизняних фахівців до новітніх медичних технологій з можливістю лікування пацієнтів за якісно

новими, перспективними розробками, що має особливе значення у випадках тяжких, невиліковних на сучасному етапі розвитку медицини захворювань. Слід також відмітити, що, за даними Європейської Бізнес Асоціації, в систему охорони здоров'я України за рахунок клінічних випробувань щорічно інвестується близько 1 млрд. гривень, що має суттєве значення в умовах обмеженого бюджетного фінансування галузі. Участь в клінічних випробуваннях українських науковців і лікарів сприяє й підвищенню їх кваліфікації та, в подальшому, імплементації отриманих результатів в розробку, на принципах відповідної доказовості, медичних стандартів і клінічних протоколів.

На даний час в Україні сформована належна нормативно-правова база щодо організації та проведення клінічних випробувань лікарських засобів, яка відповідає вимогам Європейського Співтовариства та кращим світовим підходам і рекомендаціям. В той же час, за наявності чіткого порядку проведення таких випробувань в лікувально-профілактичних закладах України і участі в них вітчизняних фахівців-медиків, залишаються недостатньо упорядкованими договірні взаємовідносини спонсора (контрактно-дослідницької організації за дорученням спонсора) та їх виконавців. Як свідчать результати проведених перевірок, на жаль, непоодинокі приклади формального підходу до укладення таких договорів, що проявляється, зокрема, в ідентичності текстів договорів спонсора з лікувально-профілактичними закладами та дослідниками, нечіткістю у визначенні функцій та зобов'язань сторін, тощо. Все це обумовлює обґрунтовані зауваження і претензії з боку перевіряючих органів та, в кінцевому підсумку, негативно впливає на процес досліджень.

Клінічні дослідження можуть нести певну загрозу життю і здоров'ю пацієнта, а також порушувати прийняті етичні норми. На даний час в Україні сформована належна нормативно-правова база щодо організації та проведення клінічних випробувань лікарських засобів, яка відповідає

вимогам Європейського Союзу та кращим світовим підходам і рекомендаціям. В той же час, за наявності чіткого порядку проведення таких випробувань в лікувально-профілактичних закладах України і участі в них вітчизняних фахівців-медиків, залишаються недостатньо упорядкованими договірні взаємовідносини спонсора (контрактно-дослідницької організації за дорученням спонсора) та їх виконавців.

Як свідчать результати проведених перевірок, на жаль, непоодинокі приклади формального підходу до укладення таких договорів, ідо проявляється, зокрема, в ідентичності текстів договорів спонсора з лікувально-профілактичними закладами та дослідниками, нечіткістю у визначенні функцій та зобов'язань сторін, тощо. Все це обумовлює обґрунтовані зауваження та претензії з боку перевіряючих органів та, в кінцевому підсумку, негативно впливає на процес досліджень. Отже, існує потреба у створенні методичних засад укладання договорів на проведення клінічних випробувань [63].

При договірному оформленні відносин між суб'єктами клінічних випробувань слід чітко визначати предмет договору, виходячи із бажаного результату за кожним конкретним договором. Предметом може бути як виконання робіт, так і надання послуг.

Відповідно до ст. 892 Цивільного кодексу України від 16.01.2003, за договором на виконання науково-дослідних або дослідно-конструкторських та технологічних робіт підрядник (виконавець) зобов'язується провести за завданням замовника наукові дослідження, розробити зразок нового виробу та конструкторську документацію на нього, нову технологію тощо, а замовник зобов'язується прийняти виконану роботу та оплатити її [4].

Згідно ст. 901 Цивільного кодексу України від 16.01.2003, за договором про надання послуг одна сторона (виконавець) зобов'язується за завданням другої сторони (замовника) надати послугу, яка споживається в процесі вчинення певної дії або здійснення певної діяльності, а замовник

зобов'язується оплатити виконавцеві зазначену послугу, якщо інше не встановлено договором [4].

Водночас, чинне законодавство України не виключає можливості укладання одного договору, де передбачені умови надання послуг та виконання робіт.

Спонсор (контрактна дослідницька організація за дорученням спонсора) укладає із лікувально-профілактичним закладом договори щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів відповідно до вимог законодавства.

Частиною 3 Розділу IX Наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» від 23.09.2009 передбачено, якщо в клінічному випробуванні бере участь науково-дослідна установа або вищий медичний навчальний заклад, що не мають своєї клінічної бази, у такому випадку має бути передбачено підписання договору між спонсором (контрактною дослідницькою організацією за дорученням спонсора) та лікувально-профілактичним закладом і науково-дослідною установою або вищим медичним навчальним закладом. Таким чином, якщо до клінічного дослідження залучається вищий медичний навчальний заклад або науково-дослідна установа, що не мають своєї клінічної бази, в тому числі через участь в дослідженні співробітника такого вищого медичного навчального закладу або науково-дослідної установи, або шляхом надання вищим медичним навчальним закладом або науково-дослідною установою інших додаткових послуг/робіт, має бути укладений договір між спонсором (контрактною дослідницькою організацією за дорученням спонсора), лікувально-профілактичним закладом та вищим медичним навчальним закладом/науково-дослідною установою [63].

Оплата додатково виконаної роботи/наданих послуг відповідального

дослідника/дослідника/співдослідника, яка не пов'язана із виконанням ним своїх посадових обов'язків у лікувально-профілактичному закладі (науково-дослідній установі або вищому медичному навчальному закладі III-IV рівнів акредитації) та не входить до прямих обов'язків лікувально-профілактичного закладу згідно з підписаним договором, здійснюється спонсором або контрактною дослідницькою організацією (за дорученням спонсора) на підставі окремого договору, що укладається із відповідальним дослідником/дослідником /співдослідником відповідно до вимог законодавства.

Цим договором має бути передбачено чітке розмежування функцій відповідального дослідника/дослідника/співдослідника та лікувально-профілактичного закладу (вищого медичного навчального закладу/науково-дослідної установи, якщо відповідальний дослідник/дослідник/співдослідник є працівником такого закладу чи установи).

Послуги/роботи, що відповідальний дослідник/дослідник/співдослідник надає/виконує за таким договором, мають здійснюватись ним в позаробочий час. Такі послуги/роботи можуть бути, серед іншого, пов'язані із виконанням ним інтелектуальної роботи (аналітичної, інформаційної, експертно-консультативної, складання звітів клінічного випробування тощо).

Якщо під час виконання такої роботи/надання послуг відповідальний дослідник/ дослідник/співдослідник використовує матеріально-технічну базу лікувально-профілактичній закладі, відповідні витрати мають бути відшкодовані лікувально-профілактичним закладом (або вищому медичному навчальному закладу/науково-дослідній установі за згаданим вище договором) спонсором (контрактною дослідницькою організацією за дорученням спонсора) відповідно до укладеного ним договору з лікувально-профілактичним закладом, який, зокрема, повинен містити окреме положення про таке зобов'язання спонсора (контрактної дослідницької організації за дорученням спонсора), або відповідальним

дослідником/дослідником/співдослідником за окремим договором, укладеним між ним та лікувально-профілактичним закладом.

Таким чином, з метою належного проведення клінічного випробування укладаються договори між всіма юридичними та фізичними особами, які залучені до проведення клінічного випробування. При цьому перелік осіб, що можуть бути залучені до клінічного випробування, не обмежений.

В залежності від специфіки та потреб конкретного клінічного випробування до його організації та проведення можуть бути залучені різноманітні фізичні та юридичні особи [63].

Згідно із Настановою з належної клінічної практики СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008, що затверджена Наказом МОЗ України від 16.02.2009, перед початком клінічного випробування спонсор повинен визначити, встановити й розподілити всі обов'язки та функції, пов'язані з випробуванням [16].

Далі перейдемо до Договору між спонсором (контрактною дослідницькою організацією) та лікувально-профілактичним закладом та, за необхідності, вищим медичним навчальним закладом чи науково-дослідною установою.

Згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» від 23.09.2009, спонсор (контрактна дослідницька організація за дорученням спонсора) укладає із лікувально-профілактичним закладом договори щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів відповідно до положень чинного законодавства [17].

Послуги з проведення клінічних випробувань надаються лікувально-профілактичним закладом на платній основі відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України від 17.09.1996 р. № 1138 «Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних закладах охорони здоров'я та вищих медичних закладах освіти» (зі змінами та доповненнями)

[12].

Послуги, що надаються лікувально-профілактичним закладом в рамках проведення клінічного випробування, мають комплексний характер та залежать від виду та особливостей конкретного клінічного випробування та домовленостей між сторонами договору.

Зокрема, лікувально-профілактичний заклад, що надає послуги з проведення клінічного випробування, виконує певні дії в рамках клінічного випробування, що необхідні спонсору (контрактній дослідницькій організації), в тому числі через своїх працівників (або через працівників науково-дослідних установ чи вищих медичних навчальних закладів відповідно до укладених договорів про співпрацю між лікувально-профілактичним закладом та такими установами/закладами), та через інших осіб відповідно до умов укладеного договору.

Серед осіб, які залучаються до проведення клінічного випробування, є, в тому числі відповідальний дослідник та інші члени дослідницької групи, які діють в якості працівників лікувально-профілактичного закладу, науково-дослідної установи чи вищого медичного навчального закладу та, відповідно, виконують свої посадові обов'язки. Зокрема, в рамках договору між лікувально-профілактичним закладом і спонсором чи, у разі необхідності, договору між лікувально-профілактичним закладом, вищим медичним навчальним закладом/науково-дослідною установою та спонсором, відповідальний дослідник/дослідник/співдослідник як працівник лікувально-профілактичного закладу/науково-дослідної установи/вищого медичного навчального закладу виконує роботу з контролю включення досліджуваного до клінічного випробування відповідно до критеріїв включення/виключення, визначених протоколом, виконання протоколу клінічного випробування, контролю побічної дії досліджуваного лікарського засобу тощо.

Детальніше функції, що можуть виконуватися лікувально-

профілактичним закладом в рамках проведення клінічного випробування (в тому числі через своїх працівників), наведені в Додатку 1 до цих Методичних рекомендацій. Передбачений Додатком 1 перелік функцій лікувально-профілактичного закладу є орієнтовним та не є вичерпним, оскільки такі функції можуть бути додатково визначені спонсором (контрактною дослідницькою організацією) відповідно до дизайну кожного конкретного клінічного випробування, та/або, за домовленістю сторін, покладені на інших учасників клінічного випробування.

Лікувально-профілактичний заклад має право укладати договори з іншими лікувально-профілактичними закладами щодо використання їх матеріально-технічної бази для надання окремих послуг згідно з протоколом клінічного випробування [63].

У свою чергу, спонсор (контрактна дослідницька організація за дорученням спонсора) з метою якісного та належного проведення клінічного випробування зобов'язується своєчасно забезпечити лікувально-профілактичний заклад досліджуваними лікарськими засобами та супутніми матеріалами, призначеними для проведення клінічного випробування тощо.

Крім того, в клінічних випробуваннях спонсор (контрактна дослідницька організація за дорученням спонсора) згідно із відповідним договором має забезпечувати необхідні умови задля якісного та своєчасного надання лікувально-профілактичним закладом (вищим медичним навчальним закладом/науково-дослідною установою) передбачених договором послуг, в тому числі надавати необхідне для проведення клінічного випробування обладнання, канали зв'язку (доступ до Інтернету, факси), індивідуальні реєстраційні форми, журнали тощо.

Фінансові умови договору між спонсором (контрактною дослідницькою організацією) та лікувально-профілактичним закладом (вищим медичним навчальним закладом/науково-дослідною установою за необхідності) визначаються відповідно до вимог чинного законодавства, зокрема

Цивільного кодексу України від 16.01.2003 [4], Господарського кодексу України від 16.01.2003 [3], Закону України «Про ціни та ціноутворення» від 21.06.2012 р. № 5007Л/І [8] та інших законодавчих актів, що регулюють вказані правовідносини.

В якості орієнтиру для визначення вартості передбачених договором науково-дослідних робіт можливе використання «Типового положення з планування, обліку і калькулювання собівартості науково-дослідних та дослідно-конструкторських робіт», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 20.07.1996 № 830 [15].

У зв'язку із необхідністю забезпечення відповідального дослідника/дослідника/співдослідника певними умовами та матеріально-технічною базою задля якісного надання послуг/виконання робіт за окремо укладеним ним зі спонсором (контрактною дослідницькою організацією) індивідуальним договором в рамках клінічного випробування, спонсор та лікувально-профілактичний заклад (вищий медичний навчальний заклад/науково-дослідна установа за необхідності) можуть погодити в договорі між ними зобов'язання лікувально-профілактичного закладу (вищого медичного навчального закладу/науково-дослідної установи) та умови забезпечення відповідального дослідника/співдослідника необхідною матеріально-технічною базою, в його позаробочий час.

Далі для повного висвітлення теми нашого підрозділу перейдемо до Договору між спонсором (контрактною дослідницькою організацією) та відповідальним дослідником/дослідником.

Метою окремого, індивідуального, договору між спонсором (контрактною дослідницькою організацією) та відповідальним дослідником/дослідником/співдослідником є визначення прав та обов'язків сторін в рамках клінічного випробування, що проводиться в лікувально-профілактичному закладі відповідно до затверджених матеріалів клінічного випробування. В такому договорі визначаються функції, покладені на

відповідального дослідника/дослідника спонсором (контрактною дослідницькою організацією) та інші умови відповідно до діючого законодавства та домовленості сторін.

Предметом цього договору можуть бути будь-які послуги (роботи) та інші дії, що не суперечать чинному законодавству, зокрема, він може регулювати надання відповідальним дослідником/дослідником/співдослідником інформаційних, консультативних послуг, надання інформаційно-методичного забезпечення, наукового супроводу, створення об'єктів інтелектуальної власності, послуг щодо управління та контролю якості проведення процедур випробування відповідно до окремих вимог, що пред'являються спонсором згідно із протоколом клінічного випробування.

Детальний перелік функцій відповідального дослідника/дослідника/співдослідника, які він може виконувати в рамках клінічного випробування, наводиться в Додатку 2 до цих Методичних рекомендацій.

Вказаний перелік є орієнтовним та не є вичерпним, оскільки передбачені ним функції можуть, за необхідності, розширятися відповідно до дизайну клінічного випробування (доповнюватися іншими функціями, що необхідні в рамках конкретного клінічного випробування) відповідно до вибору спонсора (контрактної дослідницької організації) та домовленістю сторін, або можуть бути покладені на інших учасників клінічного випробування.

Функції, які відповідальний дослідник/дослідник/співдослідник виконує за окремим, індивідуальним, договором, укладеним зі спонсором (контрактною дослідницькою організацією), не можуть стосуватися його посадових обов'язків, які він виконує як працівник лікувально-профілактичного закладу (вищого медичного навчального закладу/науково-дослідної установи) в свій робочий час.

Фінансові умови такого договору визначаються відповідно до вимог діючого законодавства, зокрема Цивільного кодексу України від 16.01.2003,

Господарського кодексу України від 16.01.2003 та інших законодавчих актів, що регулюють вказані правовідносини.

Відповідальний дослідник/дослідник/співдослідник може надавати послуги (виконувати роботи), передбачені окремим договором зі спонсором (контрактною дослідницькою організацією), як на підставі цивільно-правового договору в якості фізичної особи, так і на підставі господарського договору в якості фізичної особи-підприємця відповідно до вимог діючого законодавства, в тому числі з питань оподаткування [63].

Реєстрація відповідального дослідника/дослідника/співдослідника як фізичної особи-підприємця можлива (тобто, не є обов'язковою, а здійснюється за бажанням відповідального дослідника/дослідника/співдослідника), однак є обов'язковою у наступних двох випадках:

1) У разі, коли діяльність відповідального дослідника/співдослідника містить ознаки підприємницької

Підприємництво – це самостійна, ініціативна, систематична, на власний ризик господарська діяльність, що здійснюється суб'єктами господарювання (підприємцями) з метою досягнення економічних і соціальних результатів та одержання прибутку (ст. 42 Господарського кодексу України від 16.01.2003) [3].

Діяльність може вважатися систематичною, якщо вона провадиться не менше ніж три рази протягом одного календарного року (Постанова Пленуму Верховного Суду України від 25.04.2003 р.) [18]. Проте чіткого визначення поняття «систематичності господарської діяльності» чинне законодавство України не містить.

2) У разі укладання відповідальним дослідником/співдослідником зовнішньоекономічного договору (зі спонсором або контрактно дослідницькою організацією нерезидентом – з місцезнаходженням за межами України, які створені й діють відповідно до законодавства іноземної держави).

Згідно положень ст. 4 Закону України «Про зовнішньоекономічну діяльність», до видів зовнішньоекономічної діяльності, які здійснюються в Україні суб'єкти цієї діяльності, серед інших видів, належить надання суб'єктами зовнішньоекономічної діяльності України послуг іноземним суб'єктам господарської діяльності, в тому числі: консультаційних, маркетингових, управлінських та інших, що прямо і виключно не заборонені законами України [7].

Відповідно до ст. 5 Закону України «Про зовнішньоекономічну діяльність» від 16 квітня 1991, фізичні особи мають право здійснювати зовнішньоекономічну діяльність з моменту набуття ними цивільної дієздатності згідно з законами України [7]. Фізичні особи, які мають постійне місце проживання на території України, мають зазначене право, якщо вони зареєстровані як підприємці згідно з Законом України «Про державну реєстрацію юридичних осіб, фізичних осіб та громадських формувань» від 15.05.2003. Фізичні особи, які не мають постійного місця проживання на території України, мають зазначене право, якщо вони є суб'єктами господарської діяльності за законом держави, в якій вони мають постійне місце проживання або громадянами якої вони є [9].

Відповідальний дослідник/співдослідник може надавати послуги/виконувати роботу, передбачені цим розділом Методичних рекомендацій, в тому числі за місцем проведення дослідження (лікувально-профілактичний заклад) чи, за необхідності, у вищому медичному навчальному закладі/науково-дослідній установі, використовуючи матеріально-технічну базу лікувально-профілактичного закладу (за необхідності вищого навчального медичного закладу/науково-дослідної установи) у неробочий час згідно із умовами укладених договорів [17].

Надалі ми хочемо порівняти договірне регулювання проведення клінічного випробування і у європейських розвинених країнах саме на прикладі Великобританії, Німеччини та Франції.

Насамперед відзначимо, що у Великобританії є дві моделі договору щодо проведення клінічного випробування - одна для використання у випадку, коли сторонами є спонсор та заклад охорони здоров'я (модельний договір на проведення клінічного випробування – model clinical trial agreement - mCTA), інша форма обирається, коли залучається ще і контрактна дослідницька організація (CRO mCTA).

Використання не затвердженої урядом форми договору дозволено, але з урахуванням існуючих нормативних приписів, особливо при проведенні клінічного випробування II-IV фази у закладах охорони здоров'я Національної служби охорони здоров'я, регулюючими органами рекомендовано використання першої або другої модельних форм.

Також для кожного з видів модельних договорів розроблені відповідні настанови, що містять алгоритми їх заповнення та використання при підготовці договору на проведення індивідуально визначеного клінічного дослідження. На урядовому рівні затверджені модельні договори і настанови для клінічних випробувань у сфері медичної промисловості, у сфері надання первинної допомоги, у сфері фармацевтичних досліджень, а також модельний договір у сфері взаємодії промислових підприємств при проведенні досліджень [28, с. 52].

Метою запровадження модельної форми договору є необхідність скорочення часу на укладання договору, пришвидшення залучення клінічної бази у випробування і, як наслідок, підвищення рівня конкурентоспроможності Великобританії на світовому ринку клінічних досліджень шляхом спрощення процедури отримання дозволу на їх проведення [2].

У Німеччині договори на проведення клінічних випробувань укладалися традиційно між фармацевтичною компанією та відповідальним дослідником. Права на будь-які винаходи, зроблені у період проведення клінічного випробування, передавалися спонсору за відповідну винагороду або без неї.

Але після внесення змін до Німецького акту службових винаходів щодо набуття університетами прав на винаходи, зроблені професорсько-викладацьким складом при проведенні клінічного дослідження, було змінено суб'єктний склад договору. Виконавцем за договором виступає університет. Термін «типовий договір на проведення клінічного випробування» у Німеччині відсутній. Кожен університет розробляє власну редакцію договору, але з урахуванням загальноприйнятих у фармацевтичній промисловості термінів.

У Франції клінічні випробування регулюються спеціальним Актом «Гур'є-Серускле» № 88-1138. У вказаному документі не містилось нормативних вимог щодо врегулювання взаємовідносин сторін, залучених до клінічних випробувань. Але 14.04.2015 парламентом було прийнято білль «Модернізація системи охорони здоров'я», стаття 37 якого закріплює, що договір на проведення випробувань має бути розроблений з урахуванням положень стандартного договору, затвердженого Міністерством охорони здоров'я, тобто у формі так званого «*contrat unique*».

Форма «*contrat unique*» була розроблена Французьким національним союзом фармацевтичної промисловості. Як і у Великій Британії, застосування форми «*contrat unique*» не є обов'язковим, але рекомендованим на законодавчому рівні. 29.09.2015 р. сенат запропонував оновлену редакцію статті 37, де закріплено, що дослідницькі асоціації можуть бути стороною у «*contrat unique*» разом із закладом охорони здоров'я та спонсором.

Виходячи з викладеного, можна зробити висновок, що, незважаючи на наявність законодавчо закріплених процедур проведення клінічних випробувань на рівні Європейського Союзу, у країнах-членах існують на національному рівні розроблені (як правило, союзами промисловців із подальшим затвердженням регуляторними органами охорони здоров'я) типові форми договорів щодо проведення клінічного випробування, використання яких для початку дослідження рекомендовано на державному

рівні, але не є жорстко регламентованим.

Далі вважаємо за необхідне акцентувати увагу на п'яти ключових елементах, що мають бути відображені у договорі щодо проведення клінічного випробування:

- 1) відповідність діючим нормативним вимогам. Тобто основні положення договору, права та обов'язки сторін, захист прав пацієнтів/добровольців, вимоги до документації дослідження та порядок роботи із нею слід формулювати на підставі положень вітчизняного та європейського законодавства, що регулюють процедуру проведення клінічного випробування;
- 2) захист прав інтелектуальної власності;
- 3) відшкодування шкоди, заподіяної здоров'ю пацієнта/добровольця, та шкоди, заподіяної клінічній базі (місцю проведення випробування);
- 4) інформована згода та захист персональних даних;
- 5) право на публікації результатів досліджень.

Законодавство ЄС не містить безпосередньо визначення договору на проведення клінічного випробування вигляді окремого терміну.

Характеризуючи стан урегульованості проблеми договірною оформлення клінічних випробувань в Україні слід зазначити наступне.

Відповідно до абзацу двадцятого пункту 2.1 розділу II Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690, клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу – науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини, як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та/або інших ефектів, у тому числі для вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька

досліджуваних лікарських засобів із метою оцінки його (їх) безпеки та/або ефективності [17].

Згідно з абзацем першим пункту 9.1. розділу IX Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 однією з головних умов надання дозволу на початок клінічного випробування є оформлення договірних відносин між усіма юридичними та фізичними особами, які залучені до проведення клінічного випробування, та після укладення договору про страхування життя та здоров'я пацієнта (добровольця) у порядку, передбаченому законодавством [17].

Нормами абзаців другого, третього та четвертого пункту 9.1 розділу IX Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 передбачено укладення договорів щодо проведення клінічних випробувань між спонсором (або контрактною дослідною організацією за дорученням спонсора) та лікувально-профілактичним закладом, між спонсором (контрактною дослідницькою організацією за дорученням спонсора) та лікувально-профілактичним закладом і науково-дослідною установою або вищим навчальним медичним закладом, а також укладення окремого договору з відповідальним дослідником відповідно до вимог законодавства [17].

Термін «договір» у контексті клінічних випробувань зафіксовано у підпункті 1.17 настанови СТ-Н МОЗ України «Належна клінічна практика», затвердженої наказом МОЗ України № 95 від 16.02.2009 р.: «договір – письмова, датована й підписана угода між двома чи більше сторонами, що визначає будь-які домовленості щодо розподілу обсягу робіт і обов'язків, а також, якщо доречно, фінансових питань. Основою договору може бути протокол дослідження» [48, с. 15].

Погоджуємось із правовою позицією Н. Балібардіної, що договір щодо проведення клінічних випробувань не є підрядним чи «підрядоподібним» [23, с. 11].

Враховуючи закріплене визначення клінічного випробування як науково-дослідницької роботи у вітчизняному законодавстві зауважимо, що у такому випадку до договору на проведення клінічних випробувань лікарських засобів мають застосовуватися загальні положення про виконання науково-дослідних робіт глави 62, статті 892-900 Цивільного кодексу України від 16.01.2003, оскільки Господарським кодексом подібні відносини не врегульовані. Частиною 7 статті 179 Господарського кодексу України України від 16.01.2003 передбачено, що господарські договори укладаються за правилами, встановленими Цивільним кодексом України із урахуванням особливостей, передбачених цим кодексом [3].

Як зазначає Н. Балібардіна, за видом діяльності слід відносити таке зобов'язання до науково-дослідної діяльності, а за направленістю результату його варто віднести до зобов'язання із надання послуг, серед яких воно займає окреме місце [23, с. 13].

В. Пашков акцентує увагу, що у господарському законодавстві не міститься спеціальних норм, що регулюють відносини саме у галузі охорони здоров'я, тому всі договори у цій сфері є або комплексними, або змішаними [52, с. 172].

Договір на проведення клінічних випробувань поєднує у собі елементи як договору про виконання науково-дослідних робіт, так і договору про надання послуг, оскільки вартість такого договору визначається на підставі розрахунку вартості наданих медичних послуг, і з урахуванням переліку платних послуг, які можуть надаватися в державних та комунальних закладах охорони здоров'я, вищих медичних навчальних закладах та науково-дослідних установах, затверджених постановою Кабінету Міністрів України від 17.09.1996 № 1138, але при цьому договір щодо проведення клінічного

випробування не є договором надання оплатних медичних послуг [12].

Предметом договору на проведення клінічних випробувань можуть бути будь-які послуги (робота) та інші дії, спрямовані на проведення клінічного випробування, та проводяться з метою встановлення або підтвердження ефективності та нешкідливості лікарського засобу, отримання нової наукової інформації з питань його застосування, дослідження біоеквівалентності/бідоступності [17].

Результатом проведеного клінічного випробування є державна реєстрація лікарського засобу, тобто введення його в обіг шляхом отримання свідоцтва про державну реєстрацію.

Виконавцем договору на проведення клінічних випробувань виступає, як правило, юридична особа публічного права, що характеризується наявністю спеціального господарсько-правового статусу для здійснення діяльності з проведення клінічних випробувань.

Таким чином, підсумуємо, що договір на проведення клінічних випробувань можна охарактеризувати як двосторонній (багатосторонній), консенсуальний, оплатний

3.3. Основні напрямки подальшого розвитку клінічних випробувань в Україні

За часів незалежності Україна зробила суттєвий крок у сфері проведення клінічних випробувань лікарських засобів - із першого дослідження в 1996 р. до 279 схвалених Центральною комісією з питань етики МОЗ України в 2011 році. Період становлення системи клінічних випробувань характеризувався поступовою розробкою нових нормативно-правових актів та одночасною гармонізацією існуючих з міжнародними – Гельсінською декларацією, Належною клінічною практикою, Директивою 2001/20/ЄС Європейського

Парламенту та Ради від 4 квітня 2001 р. [69].

У той же час, за оцінками експертів ринку клінічних випробувань, потенціал України щодо можливості проведення клінічних випробувань використовується лише на 10-15%. До важливих переваг для розміщення в Україні проектів клінічних випробувань належать як збереження централізованої системи охорони здоров'я, так і можливість залучати пацієнтів з рідкісними захворюваннями [61].

Незважаючи на те, що сьогодні триває удосконалення нормативно-правової бази клінічних випробувань лікарських засобів з метою максимального забезпечення прав та безпеки їх учасників, існує низка проблем організації та проведення таких досліджень, серед яких, зокрема:

- недоліки у регулюванні митних питань поставок партій незареєстрованих лікарських засобів з метою клінічних випробувань;
- відсутність належного правового підґрунтя для досліджень на базі лікувально-профілактичних закладів;
- забезпечення конфіденційності відповідно до міжнародних вимог;
- проблеми клінічних випробувань із застосуванням плацебо;
- дотримання умов страхування.

Насамперед звернімося до оподаткування податком на додану вартість поставок незареєстрованих лікарських засобів, яке більшість спеціалістів розцінює як порушення вимог Всесвітньої торгової організації, що зобов'язують створювати для іноземних виробників умови не менш сприятливі, ніж для місцевих [31, с. 8].

Фармацевтичні компанії - спонсори проведення клінічних випробувань безоплатно постачають лікарські засоби та надають їх для застосування учасникам (пацієнтам, здоровим добровольцям), тому політика більшості країн полягає у відсутності обкладання партій цих препаратів митними зборами і податками. В Україні ситуація відрізняється від загальносвітової.

Незареєстровані лікарські засоби для проведення клінічних випробувань

ввозяться відповідно до:

- Закону «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 (Розділ V «Ввезення в Україну та вивезення з України лікарських засобів», ст. 17 «Порядок ввезення в Україну лікарських засобів») [6]: незареєстровані лікарські засоби можуть ввозитись для: «проведення доклінічних досліджень фармацевтичної розробки і клінічних випробувань;

- Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26.04.2011 р. № 237 «Про затвердження Порядку ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів, стандартних зразків, реагентів» [13].

Згідно з вимогами законодавства від оподаткування податком на додану вартість (ПДВ) звільняються поставки зареєстрованих лікарських засобів, які імпортуються з метою комерційного використання, і допущені до застосування в Україні лікарських засобів за переліком, що визначається Кабінетом Міністрів України щорічно, а практично - Міністерством охорони здоров'я України, яке включає в нього зареєстровані препарати.

Згідно зі ст. 197 Податкового кодексу України до товарів, які звільняються від сплати податку на додану вартість, не входять незареєстровані лікарські засоби. Таким чином, досліджувані препарати, які можуть бути використані в Україні лише для клінічних випробувань і надаються учасникам дослідження безоплатно, оподатковуються за ставкою 20 % від митної вартості [2]. При цьому митними органами України в деяких випадках не визнається собівартість цих медикаментів, а проводиться дооцінка відповідно до ціни на аналогічні лікарські засоби чи субстанції, що суттєво збільшує ціну, а відповідно, і оподаткування.

З огляду на вищевикладене та враховуючи безоплатне надання спонсором досліджуваних лікарських засобів досліджуваним, вбачається необхідним розглянути можливість звільнення від податку на додану вартість тих лікарських засобів, які ввозяться в Україну з некомерційною метою для проведення клінічних випробувань. Важливим видається і створення

належної законодавчої бази для проведення клінічних досліджень у лікувально-профілактичних закладах (далі – ЛПЗ).

Відповідно до «Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», затвердженого Наказом МОЗ від 23 вересня 2009 № 690, клінічні випробування проводяться у лікувально-профілактичному закладі, які мають ліцензію на медичну практику та акредитаційний сертифікат, видані Міністерством охорони здоров'я або уповноваженим ним органом. При цьому в лікувально-профілактичному закладі повинна діяти локальна комісія з питань етики, існувати необхідна база для надання кваліфікованої невідкладної медичної допомоги досліджуваним, лабораторія, відділення функціональної діагностики, а також забезпечуватися умови для зберігання досліджуваних лікарських засобів та залучення необхідної кількості досліджуваних відповідно до протоколу [17].

Відповідно до ст. 20 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19.11.1992 «... держава сприяє розвитку наукових досліджень у галузі охорони здоров'я і впровадженню їх результатів у діяльність закладів і працівників охорони здоров'я» [5].

Дослідження, що проводяться академічними і відомчими науковими установами, навчальними закладами та іншими науковими установами і підрозділами або окремими науковцями, фінансуються на конкурсній основі з державного бюджету, а також за рахунок будь-яких інших джерел фінансування, що не суперечать законодавству». Таким чином, дослідження на законних підставах можуть проводитись науковими установами. Частина місць (баз) досліджень, які пропонуються для участі, є відділеннями лікувально-профілактичних закладів. Водночас згідно з законодавством у них надається профілактична та лікувальна допомога із застосуванням лише зареєстрованих лікарських засобів. Клінічні ж дослідження - це один з видів науково-дослідної роботи, при якому пацієнтам (здоровим добровольцям)

призначаються нові лікарські засоби, які досліджуються і не є зареєстрованими.

Повністю відповідає чинному законодавству лише проведення клінічних випробувань на базі клінічного лікувально-профілактичного закладу охорони здоров'я, в якому розташовані структурні наукові і навчальні підрозділи (кафедри, лабораторії та ін.) вищих медичних навчальних закладів III, IV рівнів акредитації, післядипломної освіти, науково-дослідних інститутів, де проводиться спільна робота із забезпечення лікувально-діагностичного процесу, підготовки, перепідготовки і підвищення кваліфікації медичних кадрів та впровадження в практику наукових досліджень. На думку В. Корнацького, залучення до клінічних випробувань лише відділення лікувально-профілактичного закладу суперечить законодавству [44, с. 42].

Можливим законним шляхом вирішення цієї проблемної ситуації може бути введення акредитації та ліцензування клінічних баз на право проведення досліджень лікарських засобів. До таких баз можуть бути віднесені не тільки вищезазначені клінічні лікувально-профілактичні заклади, а й заклади, які мають структурні підрозділи (відділення), придатні для проведення клінічних випробувань [65].

Необхідно звернути увагу на проблему клінічних випробувань із застосуванням індіферентних речовин, що застосовуються при клінічному випробуванні ліків для виключення психотерапевтичного ефекту. Призначення пацієнтам у контрольній групі тільки плацебо пов'язане з певними юридичними і етичними проблемами, оскільки може обмежувати їх право на отримання кращого з можливих на сьогодні засобів лікування. На нашу думку це суперечитиме ст. 49 Конституції України та ст. 7 Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» «Гарантії права на охорону здоров'я», якою передбачено, що держава згідно з Конституцією України гарантує всім громадянам реалізацію їх прав у галузі охорони здоров'я шляхом надання всім громадянам гарантованого рівня

медико-санітарної допомоги у обсязі, що встановлюється Кабінетом Міністрів України» [1].

Можливості застосування індиферентних речовин, що застосовуються при клінічному випробуванні ліків для виключення психотерапевтичного ефекту обмежені, оскільки відповідно до Етичних принципів медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження від 01.06.1964 дозволяється тільки у випадках, якщо [81]:

- ефективного способу лікування хвороби не існує;
- представлені переконливі науково обґрунтовані методологічні причини використання плацебо для оцінки ефективності або безпечності лікувального засобу, і пацієнти, що отримують плацебо, не будуть наражатись на ризик заподіяння серйозної або незворотної шкоди їхньому здоров'ю.

Тому з метою максимального захисту безпеки і здоров'я пацієнтів, які беруть участь у плацебо-контрольованому клінічному дослідженні, протокол дослідження повинен передбачати:

- наявність ретельно розроблених критеріїв включення і виключення для відбору тільки тих пацієнтів, ризики для яких будуть мінімальними;
- умови рандомізації з максимальним зменшенням кількості пацієнтів, що будуть приймати плацебо;
- обов'язкову госпіталізацію пацієнтів на період прийому плацебо, в тому числі і на період мінімізації дії попередніх лікувальних засобів;
- ретельний нагляд дослідника за станом здоров'я досліджуваних;
- мінімально короткий період прийому плацебо;
- перелік препаратів екстреної терапії, які дозволяється приймати досліджуваному в разі погіршення стану здоров'я і їх забезпеченість;
- можливість передчасного виведення пацієнта з дослідження в разі погіршення стану здоров'я та забезпечення необхідним лікуванням;
- наявність об'єктивних критеріїв для можливості продовження участі

пацієнта в клінічному дослідженні після успішного лікування рецидиву;

– наявність додаткової версії інформованої згоди на продовження участі пацієнта в клінічному дослідженні після успішного лікування рецидиву;

– інформування пацієнтів про можливе альтернативне лікування у разі закінчення дослідження або передчасного їх виведення;

– ретельний відбір клінічних баз, на яких кваліфіковано здійснюється високоспеціалізоване обстеження пацієнтів і медична допомога;

– ретельний відбір дослідників, перш за все за досвідом проведення клінічних досліджень (не менше 5 років);

– постійний нагляд з боку Центральної та локальної комісії з питань етики на місці проведення випробування

Умови застосування індиферентних речовин, що застосовуються при клінічному випробуванні ліків для виключення психотерапевтичного ефекту в клінічних дослідженнях, засоби безпеки, які при цьому повинні бути застосовані, потребують чіткого законодавчого врегулювання.

Для створення сприятливих умов проведення клінічних досліджень, забезпечення захисту досліджуваних, підвищення авторитету держави, вітчизняної системи охорони здоров'я і українських науковців-дослідників слід удосконалити правові засади цих досліджень, а тому зазначені проблеми потребують подальшого вивчення та обговорення з наступним внесенням відповідних змін в нормативно-правову базу України. З цією метою необхідно:

1. Створити робочу групу з метою вивчення зазначених правових проблем.

2. Розробити проект відповідних змін до нормативно-правових актів.

3. Надати пропозиції Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я та Кабінету Міністрів України.

Також у третьому розділі було оглянуто основні аспекти договірних відносин на проведення клінічних випробувань лікарського засобу, зокрема

було виявлено основні пункти, які має містити договір на проведення клінічних випробувань лікарського засобу та виділено страхування такого дослідження. Також ми розглянули Настанову з належної клінічної практики СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008, що затверджена Наказом МОЗ України від 16 лютого 2009 р. № 95.

Таким чином, наволячи окремі проблеми, що мають місце в українському законодавстві, маємо вказати на шляхи їх вирішення, зокрема це необхідність розробки та прийняття Закону України «Про біомедичні дослідження за участю людини» враховуючи європейські стандарти такого дослідження.

Порядок ввезення незареєстрованих лікарських засобів

Ввезення на митну територію незареєстрованих лікарських засобів нормативно врегульовано Порядком ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів, затвердженим наказом МОЗ України від 15.05.1997 р. № 143. Дозвіл на ввезення на митну територію України незареєстрованих лікарських засобів надає Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення. Окремим наказом МОЗ України від 15.05.97 р. № 143 затверджено Порядок ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів, яким визначено, що незареєстровані лікарські засоби можуть ввозитись на митну територію України без права реалізації - для проведення доклінічних досліджень і клінічного виробництва; реєстрації лікарських засобів в Україні; експонування на виставках, ярмарках, конференціях тощо; індивідуального використання громадянами; використання у випадках стихійного лиха, катастроф, епідемічного захворювання тощо за окремим рішенням МОЗ України за наявності документів, що підтверджують їхню реєстрацію і використання в країнах, звідки ввозяться препарати.

Незареєстровані лікарські засоби ввозяться за наявності сертифіката якості фірми-виробника, який подається до МОЗ України протягом трьох днів після одержання вантажу. Ця норма не поширюється на такі випадки:

ввезення незареєстрованих лікарських засобів на територію України з метою проведення доклінічних, клінічних випробувань та державної реєстрації; ввезення незареєстрованих лікарських засобів у випадках стихійного лиха, катастроф, епідемічного захворювання тощо.

При разовому ввезенні незареєстрованих лікарських засобів у вигляді зразків з метою експонування на виставках, ярмарках, конференціях тощо необхідно вказати місце та час експонування. При ввезенні з метою індивідуального використання громадянами в кількості, необхідній на курс лікування, додаються довідка лікаря із діагнозом захворювання та рецепт на цей лікарський засіб, виписаний згідно з Правилами МОЗ України. Норми цього положення деталізовано листом Держмитслужби України від 03.10.2000 р. № 10/3-3707-ЕП, яким, зокрема, передбачено, що на ввезення незареєстрованих лікарських засобів потрібен дозвіл Державної служби. Але дія цього Порядку не поширюється на випадки ввезення незареєстрованих лікарських засобів з метою доклінічних досліджень, клінічних випробувань та державної реєстрації. Цей порядок затверджено окремим наказом МОЗ України від 17.01.2002 р. № 13.

Як уже зазначалося, Законом України «Про лікарські засоби» визначено і загальні вимоги до реалізації лікарських засобів. На території України лікарські засоби можна реалізовувати лише за наявності сертифіката якості.

Ідея сертифікації і її загальне розуміння відомі давно. Здавна клеймування продукції виробником було підтвердженням високої якості. Сертифікація тісно пов'язана зі стандартизацією. З розвитком зовнішньоторгових і економічних відносин, науки і техніки виникла необхідність проведення об'єктивних випробувань виробів, незалежних від виробника продукції і споживача, тобто третьою стороною, що гарантувало відповідність виробу певним вимогам якості.

Термін «сертифікація» вперше було сформульовано та визначено Комітетом з питань сертифікації (CERTICO) Міжнародної організації із

стандартизації (ISO) та включено в Настанову № 2 ISO (ISO/МЕК) видання 1982 р. «Загальні терміни і визначення в галузі стандартизації, сертифікації та акредитації випробувальних лабораторій». Згідно з цим документом сертифікація визначалась як дія, яка сертифікатом відповідності чи знаком відповідності засвідчує, що продукція чи послуга відповідають певним визначеним стандартам чи іншим нормативним документам.

Результати сертифікації завіряються письмовим документом – сертифікатом відповідності. Законом України «Про підтвердження відповідності» визначено, що «сертифікат відповідності - документ, який підтверджує, що продукція відповідає встановленим вимогам конкретного стандарту чи іншого нормативного документа». За Настановами ISO/IEC 2 сертифікат відповідності – «документ, виданий відповідно до правил системи сертифікації, який вказує, що забезпечується необхідна впевненість у тому, що належним чином ідентифікована продукція, процес чи послуга відповідає конкретному стандарту чи іншому нормативному документу». Інакше кажучи, сертифікація – це гарантія того, що, наприклад, лікарський засіб відповідає певним вимогам, які передбачені фармакопейною статтею або аналітично-нормативною документацією і має необхідний рівень якості. Ефективність сертифікації полягає в тому, що сертифікована продукція конкурентоспроможна на світовому ринку, оцінюється вище, швидше включається в експлуатацію, оскільки відпадає необхідність у проведенні випробувань в рамках вхідного контролю у споживача, на який дуже часто витрачається більше коштів та часу, ніж на її виготовлення [86, с. 33–34]. Що стосується лікарських засобів, то система сертифікації лікарських засобів була розроблена ВООЗ. В її рамках здійснюються такі взаємопов'язані види діяльності: ліцензування лікарських засобів, виробників та оптових постачальників; виробництво лікарських засобів відповідно до належної виробничої практики (GMP); незалежний контроль якості лікарських засобів; інспектування підприємств та оцінка виконання належної виробничої

практики; надання сертифікатів; розслідування рекламацій та повідомлень відповідних органів про дефекти якості лікарських засобів.

Отже, провівши аналіз нашого дослідження, ми маємо узагальнити, що Україна хоч і зробила перші кроки нормативного регулювання щодо проведення клінічних випробувань лікарського засобу, які в цілому відповідають європейській практиці, але на сьогодні таке регулювання не є достатнім, саме тому є необхідність у подальших дослідженнях даної теми та розробки окремої програми до адаптації Європейських стандартів у даній сфері, а також необхідним є подальший аналіз досвіду зарубіжних країн по врегулюванню ними питання клінічних випробувань лікарського засобу.

ВИСНОВКИ ТА ПРОПОЗИЦІЇ

Підсумовуючи результати дослідження за темою «Правове регулювання проведення клінічних випробувань лікарських засобів в ЄС» можна зробити наступні висновки.

1. Уточнено поняття лікарського засобу: це речовини або їх суміші, які застосовуються для задоволення потреб населення з забезпечення здоров'я.

2. Уточнено визначення поняття клінічне випробування (дослідження) лікарського засобу: це науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та/або інших ефектів, у тому числі для вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів з метою оцінки його (їх) безпечності та/або ефективності.

Встановлено, що головною метою проведення клінічних випробувань є отримання інформації стосовно ефективності та безпечності лікарського засобу, дослідити його основні властивості, можливі побічні ефекти. До біологічно активних добавок не застосовують процедури, які передбачають значні фінансові вкладення, пов'язані з клінічними випробуваннями.

3. Виявлено такі особливості правового регулювання клінічного випробування лікарських засобів на людях в ЄС: створення загальних правил проведення клінічних випробувань здійснюється одразу директивами та регламентами. Регламенти і директиви можуть прийматися стандартними законотворчими органами ЄС (наприклад Радою Європи та Європейським парламентом згідно з процедурою спільного прийняття рішень) або Комісією (похідні (делеговані) законодавчі акти).

В ЄС законодавчі органи дійшли згоди, що всі основні положення

вторинного права повинні прийматися в нормативно-правових актах Ради Європи та Європейського парламенту. Процедура зміни законів Радою Європи та Європейським парламентом є складною і дуже трудомісткою. Саме з цієї причини в таких правових інструментах, як директиви і регламенти, деталізація та докладні положення часто делегуються Європейській комісії в якості підзаконних актів. Такі третинні (похідні) закони можуть бути ухвалені через процедури створення відповідних комітетів.

4. Виявлено такі особливості правового регулювання запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів в ЄС: окрім норм «жорсткого права» у формі регламентів і директив, існують норми «м'якого права», передбачені Комісією Європейського Союзу. Якщо клінічні дослідження проводяться за межами ЄС, але в подальшому буде подано заявку на отримання дозволу на введення на ринок цього лікарського засобу в ЄС, вони також повинні здійснюватись із дотриманням принципів, еквівалентних принципам GCP. Брошура дослідника подається у стислій, простій, об'єктивній, збалансованій та не рекламній формі, що дає можливість клінічному лікареві або потенційному дослідникові зрозуміти її та зробити неупереджену оцінку ризиків та користі на предмет доцільності запропонованого клінічного дослідження. Брошура дослідника перевіряється та оновлюється ініціатором принаймні один раз на рік. У країнах-членах Європейського Союзу існують на національному рівні розроблені типові форми договорів щодо проведення клінічного випробування, використання яких для початку дослідження рекомендовано на державному рівні, але не є жорстко регламентованим.

5. Охарактеризовано правове регулювання отримання дозволу на проведення лікарських засобів в ЄС.

6. Охарактеризовано гармонізацію законодавства України зі стандартами ЄС щодо клінічних випробувань лікарських засобів.

У 2009 р. наказом МОЗ України від 16.02.2009р. № 95 була затверджена

Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. Настанова 42-7.0:2008. Дана Настанова була розроблена на підставі Керівництва з Належної клінічної практики. Наступним кроком у процесі гармонізації вітчизняної нормативної бази у сфері проведення клінічних випробувань до міжнародних вимог став наказ МОЗ України від 23.09.2009 № 690 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики». Даний Порядок був розроблений на підставі Директиви 2001/20/ЄС Європейського Парламенту і Ради від 4 квітня 2001 р. «Про зближення законів, правил і адміністративних норм держав-членів відносно виконання належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів для застосування у людини».

7. Виявлено такі проблеми, що є в Україні щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів: не дивлячись на інтенсивну адміністративну реформу, створення спеціалізованого наглядового органу, ефективних методів моніторингу клінічних випробувань лікарських засобів, відповідності їх проведення вимогам закону поки не знайдено.

Обґрунтовано необхідність розробки Закону України «Про біомедичні дослідження за участю людини», який би регулював також порядок клінічних випробувань лікарських засобів з урахуванням стадії, нозології пацієнта, рішення етичного комітету, форми та змісту інформованої згоди в контексті загальних принципів проведення медико-біологічних експериментів за участю людини. Міністерству охорони здоров'я України слід розробити і затвердити на законодавчому рівні типовий договір щодо проведення клінічного випробування між спонсором (контрактною дослідницькою організацією) та місцем проведення клінічного випробування (закладом охорони здоров'я, ЛПЗ) з урахуванням досвіду розробки таких типових договорів окремими країнами Європейського союзу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Конституція України від 28.06.1996 р. // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1996. – № 30. – Ст. 141. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80>
2. Податковий кодекс України : станом на 2 грудня 2010 р. № 2755-VI // Відомості Верховної Ради України. – 2011. – № 13. – Ст. 112. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2755-17>
3. Господарський кодекс України: Закон України від 16.01.2003 № 436-IV // Відомості Верховної Ради України. – 2003. – № 18. – № 19-20. - № 21-22. – Ст. 144. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/436-15>
4. Цивільний кодекс України від 16.01.2003 № 435-IV // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2003, №№ 40-44, ст.356. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15>
5. Основи законодавства України про охорону здоров'я від 19.11.1992 № 2801-XII // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1993, № 4, ст.19. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
6. Про лікарські засоби: Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 1996, № 22, ст. 86. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
7. Про зовнішньоекономічну діяльність: Закон України від 16 квітня 1991 // Відомості Верховної Ради УРСР (ВВР), 1991, N 29, ст. 377. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/959-12>

8. Про ціни та ціноутворення: Закон України від 21.06.2012 № 5007-VI // Відомості Верховної Ради (ВВР), 2013, № 19-20, ст.190. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5007-17>
9. Про державну реєстрацію юридичних осіб, фізичних осіб та громадських формувань: Закон України від 15.05.2003 // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2003, № 31-32, ст.263. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/755-15>
10. Про ліцензування певних видів господарської діяльності: Закон України від 01.06.2000 // Відомості Верховної Ради (ВВР), 2015, № 23, ст.158. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/222-19>
11. Про захист персональних даних: Закон України від 01.06.2010 // Відомості Верховної Ради України (ВВР), 2010, № 34, ст. 481. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2297-17>
12. Про затвердження переліку платних послуг, які надаються в державних закладах охорони здоров'я та вищих медичних закладах освіти: Постанова Кабінету Міністрів України від 17.09.1996 р. № 1138. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1138-96-%D0%BF>
13. Про затвердження Порядку ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів, стандартних зразків, реагентів : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 квітня 2011 р. № 237. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0965-11>
14. Про внесення змін до порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів: Постанова Кабінету Міністрів України від 18.03.2015 р. № 125. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/125-2015-%D0%BF>
15. Типове положення з планування, обліку і калькулювання

собівартості науково-дослідних та дослідно-конструкторських робіт: Постанова Кабінету Міністрів України від 20.07.1996 № 830. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/830-96-%D0%BF>

16. Настанова. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008, затверджена Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2009 р. № 95. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0095282-09>

17. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 р. № 690. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>

18. Про практику застосування судами законодавства про відповідальність за окремі злочини у сфері господарської діяльності: Постанова Пленуму Верховного Суду України від 25.04.2003 р. – Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/va003700-03>

19. Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження: Гельсінська Декларація Всесвітньої медичної асоціації від 01.06.1964 р. – Електронний ресурс. – Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/990_005

20. Конвенція про права людини та біомедицину (ETS164) // Міжнародний документ від 04.04.1997 р. – Електронний ресурс. – Режим доступу: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_334

21. Про зближення законів, правил і адміністративних норм держав-членів щодо виконання належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських препаратів для застосування у людини: Директива 2001/20/ЄС Європейського Парламенту і Європейської Ради від 04.04.2001 р. – Електронний ресурс. – Режим доступу:

https://ru.wikipedia.org/wiki/Директива_2001/20/ЕС

22. Афанасьева Е. А. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем / Е. А. Афанасьева // Качественная клиническая практика. – 2010. – №1. – С. 36–38.

23. Балибардина Н. Г. Договор на проведение клинических исследований лекарственных средств. [Текст] : автореферат дис. ... канд. юрид. наук / Н. Г. Балибардина. – Волгоградский гос. ун-т. - М., 2006. – 22 с.

24. Білоскурська О. В. Гідність людини в правовій теорії та практиці / О. В. Білоскурська // Альманах права. – К. : Інститут держави і права ім. В. М. Корецького. – 2013. – Вип. 4. – С. 106–110.

25. Васильєва Н. Г. Поняття права на цілісність особистості та його міжнародно-правова характеристика / Н. Г. Васильєва // Проблеми законності. – 2008. – Вип. 94. – С. 225–231.

26. Власов В. В. Правила должной клинической практики против Хельсинкской декларации // Казанский медицинский журнал 2011 г., том 92, № 5. – С. 748–752.

27. Власов В. В. Биомедицинская этика в России: почему уроки Нюрнберга не пошли нам впрок // Отечественные записки. – 2006. – №28 (1). – С. 193–208.

28. Вороніна І. С. Характеристика договору на проведення клінічного випробування лікарського засобу для застосування людиною / І. С. Вороніна // Право і суспільство. – 2015. – № 6.2(3). – С. 50–55.

29. Гармонизированное трехстороннее руководство ИСН. Руководство по надлежащей клинической практике / [Под. ред. Спасокукоцкого А. Л., Ефимцевой Т. К.] // Укр. мед. часопис. – 2002. – №1 (27) – С. 31–41.

30. Етична експертиза біомедичних досліджень. Практичні рекомендації. Під загальною редакцією член-кор. РАМН проф. Ю.Б. Білоусова., Москва, 2005 р. - С. 3–14.

31. Єфимов О. ПДВ на імпорتنі лікарські засоби для клінічних

випробувань у призмі СОТ, адвокатський висновок / О. Єфимов, Б. Даневич, В. Шестаков // Аптека. – 2008. – № 631 (10). – С. 8.

32. Зупанец І. А. Актуальные вопросы организации и проведения фармакокинетических исследований в Украине / Зупанец І. А., Подпруджников Ю. В. // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: Мат. работы Третьей науч.-практ.конф. с междунар.участием, Киев, 4–5 ноября 2010. – К.: МОРИОН, 2010. – 88 с.

33. Зупанец І. А. Методологічні та організаційні аспекти проведення клінічних випробувань за участю здорових добровольців / І. А. Зупанець, В. Є. Добрава, М. Г. Старченко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – Вип. 4(12). – С. 4–10.

34. Зупанец І. А. Розробка моделі організації клінічних випробувань генеричних лікарських засобів / І. А. Зупанець, М. Г. Старченко, В. Є. Добрава // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – т. 13, № 4. – С. 23–27.

35. Зупанец І. А. Роль і місце досліджень з оцінки біоеквівалентності лікарських засобів у доказовій медицині та фармації / Зупанец І. А., Безугла Н. П., Старченко М. Г., Добрава В. Є. // Клинические исследования лекарственных средств в Украине: Мат. работы Третьей науч.-практ.конф. с междунар.участием, К., 4–5 ноября 2010. – К.: МОРИОН, 2010. – 88 с.

36. Зупанець К. О. Вивчення аспектів захисту суб'єктів досліджень у клінічних випробуваннях І фази та дослідженнях біоеквівалентності / К. О. Зупанець, В. Є. Добрава, Т. Ю. Колодезна // Запорожский медицинский журнал. – 2016. – № 2. – С. 93–98.

37. Кашканова Н. Правове регулювання клінічних випробувань лікарських засобів та їхнє місце в медико-біологічному дослідженні людини / Н. Кашканова // Теорія і практика інтелектуальної власності. – 2015. – № 4. – С. 80–88.

38. Кашинцева О. Вплив етико-правових норм на легітимність наукового результату у сфері біомедичних досліджень / О. Кашинцева //

Теорія і практика інтелектуальної власності. – 2014. – Вип. 6. – С. 13–20.

39. Кашинцева О. Ю. Наріжні проблеми захисту прав людини в сфері біології та медицини / О. Ю. Кашинцева // Право України. – 2009. – № 4. – С. 152–157.

40. Кашинцева О. Ю. Правовий статус людини в біомедичному експерименті: людина чи «animal of necessity» / О. Ю. Кашинцева // Право України. – 2010. – № 2. – С. 114–120.

41. Клинические испытания лекарств / [Под.ред. В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко и др.] – 2-е изд., перераб. и дополн. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.

42. Ковтун Л. И. Требования к проведению клинических испытаний биоэквивалентности генерических препаратов / Ковтун Л. И., Коваленко В. Н., Ефимцева Т. К., Мальцев В. И., Викторов А. П., Распутняк С. С. // Провизор. – 2002. – №3. – С. 19–21.

43. Кольцова І. Н. Комплаєнтність як медико-соціальна та управлінська проблема / І. Н. Кольцова, О. З. Децик, Р. Є. Ковальчук // Державне управління. Україна. Здоров'я нації. – 2011. – № 1 (17). – С. 51–54.

44. Корнацький В. М. Правові проблеми клінічних випробувань лікарських засобів в Україні / В. М. Корнацький, Т. В. Талаєва, О. В. Сілантьєва // Вісник Академії адвокатури України. – 2012. – Число 2. – С. 39–45.

45. Кучера Т. Біоетика: огляд найактуальніших проблем / Т. Кучера // Університетська кафедра. – 2014. – № 3. – С. 67–91.

46. Кущенко В. В. Нормативно-правовое регулирование клинических исследований. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 1. – С. 20–24.

47. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності: Настанова 42-7.1:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – К.: ТОВ «Моріон», 2005. – 27 с.

48. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42-7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. – Офіц. вид. – К.: ТОВ «Моріон», 2009. – 38 с.
49. Лісовий В. М. Біоетичні принципи випробувань лікарських засобів / В. М. Лісовий, В. В. М'ясоєдов, О. М. Ковальова. – Х. : ХНМУ, 2012. – С. 144
50. Мальцев В.И. Методология проведения клинических исследований / Мальцев В. И., Ефимцева Т. К., Белоусов Д. Ю // Укр. мед. часопис. – 2001. – №5 (25) – С. 49–58.
51. Омельченко О. П. Проблеми розмежування суб'єкта і об'єкта медико-біологічного дослідження / О. П. Омельченко // Часопис Київського університету права. – 2015. – № 3. – С. 406-410.
52. Пашков В. М. Проблеми правового регулювання відносин у сфері охорони здоров'я (господарсько-правовий контекст). [Текст] : монографія / В. М. Пашков. – Київ : МОРІОН, 2009. – 448 с.
53. Підлісний Ю. Гідність людської особи та деякі межові медичні практики / Ю. Підлісний // Документи єпархіальних соборів. – 2001–2002. – Т. 1.
54. Пожар О. М. Сутність та зміст особистої недоторканності як суб'єктивного права громадян / О. М. Пожар // Актуальні проблеми держави і права. – 2012. – Вип. 64. – С. 137–145.
55. Рейнхарт Д. В. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России // Фармация. – 2010. – №3 – С. 5–8.
56. Скляр П. П. Становлення ідей гуманізму в національній системі освіти: історичний аспект / П. П. Скляр // Духовність особистості. – 2011. – Вип. 5. – С. 141–151.
57. Старко О. Поняття та зміст права на життя / О. Старко // Історико-правовий часопис. – 2013. – № 1. – С. 55–59.
58. Стеценко С. Г. Медичне право України : підруч. / С. Г. Стеценко,

В. Ю. Стеценко, І. Я. Сенюта. – К. : Правова єдність. Всеукраїнська асоціація видавців, 2008. – С. 5, 7.

59. Страхування клінічних випробувань лікарських засобів в Україні (методичні рекомендації) / В. Корнацький, Т. Талаєва. – Київ, 2010. – 24 с.

60. Терешкевич Г. Т. Інформована згода та експериментування над людиною / Г. Т. Терешкевич // Медичне право України: правовий статус пацієнтів в Україні та його законодавче забезпечення (генезис, розвиток, проблеми і перспективи вдосконалення) (м. Львів, 17–18 квітня 2008 р.) / упоряд. канд. юрид. наук І. Я. Сенюта, Х. Я. Терешко. – Л. : ЛОБФ «Медицина і право», 2008. – С. 334–341.

61. За даними Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/homes/111-golovna/469-informatsijna-dovidka-shchodo-provedennya-klinichnikh-viprobuvan-likarskikh-zasobiv-v-ukrajini>

62. Караваєва Є. І., Кравцов Р. В. Біомедичні технології: питання правового регулювання та відповідальності. 2005 р Інтернет сайт Юридичного інституту Іркутського державного університету. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.lawinstitut.ru>

63. Лікарські засоби. Порівнянність біотехнологічних/біологічних продуктів при замінах у процесі їх виробництва (ICH Q5E). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/biosimilars/nast_bio2.pdf.

64. Методичні рекомендації щодо принципів укладення договорів при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів у контексті сучасного законодавства України. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/235396>

65. Об утверждении Правил аккредитации медицинских организаций на право проведения клинических испытаний лекарственных средств для

медицинского применения : Постановление Правительства РФ от 3 сентября 2010 г. № 683. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа : www.garant.ru

66. Офіційний сайт Rand Health. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.html.

67. Офіційний сайт Всесвітньої організації охорони здоров'я. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/.

68. 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. – 1997.

69. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.wctn.org.uk/downloads/EU_Directive/Directive.pdf

70. European Medicines Agency Guideline for Good Clinical Practice. – 2002.

71. Goodyear M.D.E., Krleza-Jeric K., Lemmens T. The Declaration of Helsinki // Brit. Med. J. – 2007. – Vol. 335 (7621). – P. 624–625.

72. Goodyear M.D.E., Lemmens T., Sprumont D., Tangwa G. Does the FDA have the authority to trump the Declaration of Helsinki? //Brit. Med. J. – 2009 – Vol. 338 – P. b1559.

73. Guidance on provider-initiated HIV testing and counseling in health facilities / World Health Organization. Retrieved from – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc/ru/>.

74. Hans J. Philosophical Reflections on Experiments with Human Subjects / Jonas Hans // Experimentation with Human Subjects / ed. by P. A. Fraund. – George Braziller Inc., 1979. – P. 529.

75. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, CIOMS. – 2002.

76. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and

Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf

77. O’Neil P. Ethics guidelines for clinical trials to be revised // *Can. Med. Ass. J.* – 2008. – Vol. 178. (2). – P. 138.

78. Sackett D.L. Superiority trials, non-inferiority trials, and prisoners of the 2-sided null hypothesis // *Evidence Based Medicine.* – 2004. – Vol. 9 (2). – P. 38–39.

79. Temple R., Ellenberg S.S. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 133 (6). – P. 455–463.

80. Vastag B. Helsinki Discord? A Controversial Declaration // *JAMA.* – 2000 – Vol. 284. – (23). – P. 2983 –2985.

81. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>

82. Директива Парламенту та Ради ЄС від 04.04.2001 № 2001/20/ЄС «Про наближення законів, підзаконних актів та адміністративних положень держав-членів стосовно запровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів для споживання людиною». – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/directive_en.

83. Директиви Комісії ЄС від 08.04.2005 № 2005/28/ЄС. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol->

84. Директива Комісії ЄС від 03.02.2003 № 2003/94/ЄС. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://ec.europa.eu/health/human-use/clinical>.

85. Директиви Комісії ЄС № 2001/20/ЄС. – [Електронний ресурс]. –

Режим доступу : https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf.