

## РОЛЬ ІНТЕРВЕНЦІЙНИХ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ В ОЦІНЦІ БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: СТРУКТУРОВАНІЙ ОГЛЯД ДЛЯ ОСВІТНІХ ПРОГРАМ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ

**Дорошенко Андрій Михайлович,**

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри фармакології,  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
ORCID: 0000-0003-0398-2583

**Зайченко Ганна Володимирівна,**

доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри фармакології,  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
ORCID: 0000-0002-3506-4800

Оцінка безпеки лікарських засобів ґрунтується на багаторівневій системі даних, що формується від доклінічного етапу до післяреєстраційного фармаконагляду. Інтервенційні клінічні випробування відіграють центральну роль у цьому процесі, оскільки забезпечують стандартизований і методологічно контрольований збір інформації про небажані явища. На передреєстраційному етапі саме вони дозволяють перевірити ризики, виявлені в доклінічних моделях, і сформувати первинний профіль безпеки, який лягає в основу інструкції для медичного застосування та короткої характеристики лікарського засобу. Післяреєстраційні інтервенційні дослідження доповнюють ці дані, уточнюючи довгостроковий профіль безпеки у ширших і більш гетерогенних популяціях, а також дозволяють виявляти рідкісні або відстрочені небажані реакції. Вони можуть також вирішувати специфічні регуляторні та наукові задачі.

Сучасні тенденції розвитку інтервенційних клінічних випробувань демонструють зростання ролі прагматичних підходів, інтеграції елементів «реального світу», використання електронних медичних записів і реєстрів, що підвищує зовнішню валідність результатів без втрати наукової строгості.

Розуміння принципів планування, проведення та інтерпретації інтервенційних клінічних випробувань є ключовим для фахівців з фармаконагляду, оскільки саме ці дослідження формують фундамент доказової бази щодо безпеки лікарських засобів протягом усього їхнього життєвого циклу.

В цій статті представлено структурований огляд ролі інтервенційних клінічних випробувань в оцінці безпеки лікарських засобів, що може бути взятий за основу при створенні відповідних освітніх програм з фармаконагляду.

**Ключові слова:** лікарські засоби, безпека лікарських засобів, клінічні дослідження, інтервенційні клінічні випробування, передреєстраційні дослідження, післяреєстраційні дослідження, фармаконагляд, освітня програма.

### **Doroshenko Andrii, Zaychenko Ganna. The role of interventional clinical trials in the assessment of medicinal product safety: a structured review for pharmacovigilance training programs**

The assessment of medicinal product safety is based on a multilayered system of data accumulated from the preclinical stage through post-authorization pharmacovigilance. Interventional clinical trials play a central role in this process, as they provide standardized and methodologically controlled collection of information on adverse events. At the pre-authorization stage, they enable verification of risks identified in preclinical models and the formation of an initial safety profile, which serves as the basis for the package leaflet and the summary of product characteristics. Post-authorization interventional studies complement these data by refining the long-term safety profile in broader and more heterogeneous populations and by enabling the detection of rare or delayed adverse reactions. They may also address specific regulatory and scientific objectives.

Current trends in the development of interventional clinical trials demonstrate the growing role of pragmatic approaches, the integration of real-world elements, and the use of electronic medical records and registries, which enhance the external validity of results without compromising scientific rigor.

Understanding the principles of planning, conducting, and interpreting interventional clinical trials is essential for pharmacovigilance professionals, as these studies form the foundation of the evidence base for medicinal product safety throughout the entire product life cycle.

This article provides a structured overview of the role of interventional clinical trials in the assessment of medicinal product safety, which may serve as a basis for developing pharmacovigilance training programs.

**Key words:** medicinal products, medicinal product safety, clinical studies, interventional clinical trials, pre-authorization studies, post-authorization studies, pharmacovigilance, training program.



**Вступ.** База даних про безпеку лікарських засобів (ЛЗ) формується як багаторівнева, поступово накопичувана система, що охоплює як доклінічний, так і клінічний етапи розробки. На передреєстраційній стадії саме клінічні випробування (КВ) відіграють ключову роль у верифікації потенційних ризиків, отриманих у доклінічних моделях, оскільки забезпечують стандартизований, методологічно контрольований збір інформації про небажані явища відповідно до міжнародних та гармонізованих національних вимог. Хоча передреєстраційні інтервенційні дослідження мають притаманні їм методологічні обмеження – зокрема відносно невеликі та більш однорідні вибірки, чіткі критерії включення й невключення та контрольовані умови проведення, — вони залишаються основою для високоякісної ранньої оцінки безпеки, забезпечуючи найбільш стандартизований і надійний масив даних на початкових етапах розробки ЛЗ [1-3].

Для доповнення даних, отриманих у контрольованих умовах передреєстраційних КВ, важливо залучати інформацію про застосування ЛЗ у реальній клінічній практиці. Саме тому післяреєстраційні клінічні дослідження мають також важливе значення, оскільки дозволяють уточнювати довгостроковий профіль безпеки та ефективності ЛЗ в ширших і більш різномірних популяціях, виявляти рідкісні або відстрочені небажані реакції [4-8]. Водночас методологічний ландшафт післяреєстраційних досліджень є неоднорідним: інтервенційні випробування зберігають логіку експериментального дизайну, тоді як неінтервенційні дослідження тяжіють до фармакоепідеміологічних підходів і підпорядковуються іншим принципам збору та інтерпретації даних [4, 5, 9].

Оскільки цей короткий огляд стосується саме інтервенційних КВ як інструменту формування доказової бази щодо безпеки ЛЗ, подальший огляд обмежується їхнім методологічним і регуляторним контекстом, залишаючи поза увагою неінтервенційні дослідження, що належать до сфери фармакоепідеміології. Структуроване представлення матеріалу також має на меті підтримати освітні програми з фармаконагляду, оскільки розуміння принципів планування, проведення та інтерпретації результатів інтервенційних КВ є невід'ємною складовою професійної підготовки фахівців, що працюють із даними з безпеки ЛЗ.

## **1. Клінічні випробування: загальні аспекти**

### **1.1. Поняття про клінічні випробування**

У більш широкому контексті клінічні дослідження – це наукові дослідження біомедичного напрямку, де суб'єктом є людина (здоровий добро-

волець, пацієнт). Використання слова «суб'єкт» підкреслює активну участь і добровільну згоду людини на участь у дослідженні, а також повагу до її прав та гідності [10, 11].

Згідно із сучасним визначенням клінічне випробування (дослідження) ЛЗ — 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 ЛЗ та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних ЛЗ з метою оцінки його (їх) безпеки та/або ефективності (визначення із діючого Порядку проведення КВ в Україні) [12].

Перші згадки про КВ зустрічаються ще в давнину, а одним із перших контрольованих КВ вважається експеримент Джеймса Лінда щодо лікування цинги лимонним соком (1747 р.) [13]. Сучасний розвиток КВ почався у ХХ столітті з появою стандартів захисту прав учасників, зокрема таких як Гельсінська декларація (з 1964 р.) й належна клінічна практика – GCP (з 1996 р.) [10, 11].

### **1.2. Типи клінічних випробувань лікарських засобів**

Планування клінічних досліджень починається з визначення цілей, завдань і вибору репрезентативної популяції, після чого обирають оптимальний дизайн, що дозволяє отримати обґрунтовані та статистично значущі результати, релевантні для реальної клінічної практики. У широкому розумінні клінічні дослідження поділяють на обсерваційні (неінтервенційні), у яких дослідники спостерігають за пацієнтами без втручання в рутинну клінічну практику, та інтервенційні, в яких дослідники активно втручаються у лікування чи інші фактори відповідно до протоколу (напр., призначають досліджуваний ЛЗ, змінюють його дозу, призначають додаткові процедури, що виходять за межі звичайної медичної практики) [2, 4, 5, 14].

Обсерваційні дослідження використовують для оцінки ефективності та безпеки ЛЗ у реальних умовах клінічної практики, а також для вивчення природного перебігу захворювань і впливу різних факторів на здоров'я населення (напр., факторів навколишнього середовища, куріння, вживання алкоголю) [2, 4, 5, 14].

У англійській літературі саме інтервенційні дослідження зазвичай позначають терміном *clinical trials*, тоді як неінтервенційні – *clinical*

*studies*. В українському регуляторному середовищі ці терміни часто використовують як взаємозамінні, хоча в контексті клінічної розробки ЛЗ «клінічні випробування» традиційно асоціюються саме з інтервенційними дослідженнями.

Клінічні дослідження дають змогу у визначеній популяції встановити наслідки впливу певного чинника (наприклад, застосування ЛЗ) за допомогою науково обґрунтованого дизайну. Рандомізовані контрольовані КВ, що є формою інтервенційних досліджень, дозволяють найнадійніше оцінити причинно-наслідкові зв'язки завдяки рандомізації, контролю та мінімізації систематичних похибок, хоча потребують ретельного планування та значних ресурсів. Обсерваційні (неінтервенційні) клінічні дослідження натомість дають змогу виявляти асоціації та кореляції між впливом і наслідком, але такі зв'язки не завжди свідчать про причинність через можливий вплив змішувальних факторів (*confounders*) та відсутність рандомізації [15].

Серед інтервенційних досліджень у клінічній та епідеміологічній практиці виділяють три основні типи: клінічні випробування (*clinical trials*), випробування в спільнотах (*community trials*) та польові випробування (*field trials*). Кожен із них має свої особливості та сфери застосування, тому вибір дизайну залежить від наукового питання, цільової популяції та доступних ресурсів. У клінічних випробуваннях (*clinical trials*) втручання здійснюється на рівні окремих пацієнтів і зазвичай стосується оцінки ЛЗ, медичних виробів або інших медичних втручань. Випробування в спільнотах (*community trials*) передбачають застосування втручання на рівні груп населення або громад, наприклад, для оцінки програм профілактики чи заходів громадського здоров'я (як-от шкільні програми вакцинації або анти-тютюнові кампанії). Польові випробування (*field trials*) проводять у реальних умовах поза клінікою, часто серед здорових осіб або груп ризику, наприклад, для оцінки ефективності чи безпеки нового протималарійного препарату в сільських районах [16].

У подальшому в цьому огляді йтиметься саме про клінічні випробування (КВ).

КВ можуть бути контрольованими (з групою порівняння) та неконтрольованими (без такої групи). Контрольовані дослідження дають змогу точніше оцінити причинно-наслідкові зв'язки, використовуючи різні типи контрольних груп: плацебо, активний контроль (стандартна терапія), той самий ЛЗ у різних дозах чи схемах або історичний контроль (дані попередніх пацієнтів, що особливо актуально для рідкісних захворювань) [16-18].

Контрольовані КВ поділяють на рандомізовані та нерандомізовані. У рандомізованих КВ учасників випадково розподіляють у групи, що мінімізує систематичні похибки й робить такі дослідження «золотим стандартом» для оцінки ефективності та безпеки втручань. У нерандомізованих КВ розподіл здійснюється за фіксованою схемою або на основі клінічних рішень, що підвищує ризик упередженості; прикладом є дослідження з історичним контролем, які використовують дані з минулих джерел, але зазвичай вважаються менш надійними [16-19].

КВ також поділяють на відкриті (*open-label*), коли і дослідники, і учасники знають, до якої саме групи досліджуваного лікування розподілено конкретного учасника (суб'єкта), та сліпі (*blind*), коли ця інформація прихована для зменшення ризику упередженості. Засліплення буває простим (тільки учасники не знають групу), подвійним (не знають групу учасники і дослідники), або потрійним (не знають також експерти з оцінки результатів) [17, 18].

За структурою КВ можуть бути паралельними (різні групи отримують різні втручання протягом усього дослідження), перехресними (кожна група послідовно отримує різні втручання, розділені періодом відмивання (*washout*), що дозволяє кожному учаснику бути власним контролем) або факторіальними (одночасно досліджують декілька втручань у різних комбінаціях). Кожен дизайн має свої переваги й обмеження, які враховують при плануванні дослідження: паралельні схеми простіші й універсальні, перехресні — ефективніші при стабільних станах і короткій тривалості дії втручання, а факторіальні — оптимальні для вивчення кількох впливів одночасно [16, 19].

КВ за метою поділяють на дослідження фармакокінетики, які вивчають всмоктування, розподіл, метаболізм та виведення лікарського засобу, включно з впливом внутрішніх і зовнішніх факторів; дослідження фармакодинаміки, спрямовані на оцінку дії ЛЗ на організм; а також дослідження ефективності та безпеки у пацієнтів із певними захворюваннями. Окремо виділяють дослідження біоеквівалентності, у яких доводять подібність біодоступності двох ЛЗ, наприклад генерика й оригінального препарату або ЛЗ зі зміненим складом чи іншою лікарською формою [2].

КВ можуть бути передреєстраційними (проводяться з метою реєстрації ЛЗ) або післяреєстраційними (постмаркетинговими; спрямовані на уточнення даних щодо безпеки та/або ефективності ЛЗ при його застосуванні в умовах реальної клінічної практики або максимально наближених

до них). За кількістю центрів такі дослідження поділяють на одноцентрові, у яких залучено один центр (місце проведення випробування), та багаточентрові, у яких кілька центрів працюють за єдиним протоколом [2, 19].

Малоінтервенційні КВ – це інтервенційні дослідження із зареєстрованими ЛЗ, які застосовуються відповідно до затвердженої інструкції або на основі наукових доказів їх ефективності та безпеки за певного показання, а додаткові процедури, передбачені протоколом, не створюють для учасників значного додаткового ризику чи тягаря порівняно з рутинною клінічною практикою [20].

**1.3. Місце клінічних випробувань в життєвому циклі лікарських засобів**

Життєвий цикл ЛЗ охоплює всі етапи – від відкриття та розробки нового ЛЗ до його виведення на ринок, перебування на ньому та можливого відкликання. Основними етапами життєвого циклу є відкриття і розробка, доклінічні дослідження, клінічні випробування I, II та III фази, реєстрація ЛЗ, а також його виведення на ринок і проведення післяреєстраційного фармаконагляду, включно з післяреєстраційними КВ, а також обсерваційними дослідженнями (IV фази) [21].

КВ є найдорожчим і найтривалішим етапом розробки ЛЗ та базуються на попередніх доклінічних і ранніх клінічних даних. Програма розробки включає випробування з різними цілями та дизайнами, які поділяють на чотири фази, що можуть частково накладатися. Початкові фази (I–II) зазвичай невеликі за обсягом і тривалістю,

надають дані про безпеку, переносимість і початкову ефективність, а також допомагають визначити оптимальні дози досліджуваного ЛЗ для наступних етапів [2].

У міру накопичення даних КВ розширюють, залучаючи різноманітні популяції та додаткові кінцеві точки. На всіх етапах оцінюють безпеку (ризик та небажані ефекти) і переносимість (здатність пацієнта продовжувати лікування попри небажані реакції) [2].

Характеристика фаз клінічної розробки ЛЗ наведена в таблиці 1.

Для генеричних ЛЗ не потрібні КВ I–III фаз, окрім післяреєстраційного фармаконагляду. Достатньо довести біоеквівалентність оригінальному ЛЗ, що дозволяє екстраполювати дані щодо ефективності та безпеки, тому інструкції для генериків зазвичай аналогічні оригінальним ЛЗ [20].

**1.4. Належна клінічна практика та етичні принципи проведення клінічних випробувань**

Належна клінічна практика (Good Clinical Practice, GCP) – це міжнародний етичний та науковий стандарт якості планування, проведення, документування та звітування клінічних випробувань за участю людей. Дотримання GCP забезпечує захист прав, безпеки та благополуччя учасників, а також достовірність і надійність отриманих даних [17, 18]. GCP є складовою системи GxP, що охоплює інші належні практики у фармацевтичній сфері, зокрема GLP, GMP, GDP та GVP.

Стандарт GCP викладено у керівництві ICH E6 (R3) та імплементований в Україні через від-

Таблиця 1

**Характеристика фаз клінічної розробки лікарських засобів**

Показник	I фаза	II фаза	III фаза	IV фаза
Суб'єкти (учасники)	Здорові добровольці, рідше — пацієнти	Пацієнти	Пацієнти	Пацієнти
Приблизна кількість суб'єктів	20–100	100–300	300–3000 або більше	>100 000
Орієнтовна тривалість	Місяці	Від одного до кількох років	Кілька років	Тривалі або безперервні
Основна мета	Показники фармакокінетики та оцінка безпеки ЛЗ. Можуть також оцінюватися фармакодинамічні показники та проводиться спеціальні дослідження лікарських взаємодій	Отримання попередньої інформації про ефективність, безпеку та переносимість ЛЗ; підбір дози і схеми застосування; оцінка фармакодинамічних показників	Підтвердження ефективності, безпеки та переносимості у більш крупній та більш неоднорідній (репрезентативній) популяції, що включає вікові, етнічні групи тощо	Довгострокова ефективність, безпека та переносимість ЛЗ у реальній клінічній практиці (чи наблизеній до неї); виявлення рідкісних небажаних реакцій
Дизайн	Відкриті, але іноді проводяться із засліпленням	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 плацебо або активним контролем;</li> <li>• прості чи подвійні сліпі</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стандарт лікування в якості препарату порівняння (активний контроль);</li> <li>• подвійно-сліпі</li> </ul>	Інтервенційні або неінтервенційні (обсерваційні) дослідження; фармаконагляд

повідні нормативні акти Міністерства охорони здоров'я (МОЗ). Відповідно до принципів GCP, КВ мають проводитися згідно з етичними стандартами Гельсінської декларації. Усі учасники повинні надати добровільну, інформовану згоду, розуміючи мету, процедури, ризики та користь дослідження. Права, безпека та благополуччя учасників мають пріоритет над інтересами науки та суспільства. Дослідження повинно бути науково обґрунтованим, проводитися за затвердженим протоколом і мати схвалення незалежного етичного комітету [17, 18].

Під час КВ необхідні регулярний моніторинг і, за потреби, аудит для контролю дотримання протоколу, принципів GCP та регуляторних вимог, а також для перевірки повноти й достовірності даних. Дослідники повинні мати відповідну освіту, підготовку та досвід, що дозволяють належно виконувати свої обов'язки. Усі дані мають бути належно задокументовані, а персональна інформація учасників – захищена відповідно до вимог конфіденційності. Досліджувані ЛЗ повинні відповідати встановленим стандартам якості, а результати дослідження – оброблятися та звітуватися з дотриманням вимог до точності, повноти та цілісності даних [17, 18].

Гельсінська декларація – міжнародний етичний стандарт для медичних досліджень за участю людей, розроблений Всесвітньою медичною асамблеєю. Вперше прийнята у 1964 році, вона неодноразово оновлювалася; чинна редакція ухвалена у 2024 році. Декларація стала розвитком принципів Нюрнберзького кодексу, враховуючи нові етичні виклики медицини та потребу в захисті учасників досліджень [22].

Основні принципи Гельсінської декларації включають обов'язкове інформування учасників про мету, методи, ризики та потенційну користь дослідження, а також їхнє право відмовитися від участі; добровільну інформовану згоду; пріоритет прав, безпеки та благополуччя учасників над інтересами науки; схвалення дослідження незалежним етичним комітетом; наукову обґрунтованість і мінімізацію ризиків; захист конфіденційності даних; обов'язкову публікацію результатів. Декларація поширюється на всі види медичних досліджень за участю людей, включаючи інтервенційні та неінтервенційні [22].

### **1.5. Основні сторони, залучені в проведенні інтервенційних клінічних випробувань**

КВ проводять за участю кількох ключових сторін. Замовником виступає спонсор – фізична або юридична особа, відповідальна за ініціювання, організацію та фінансування дослідження.

Частину своїх функцій спонсор може передавати контрактній дослідницькій організації (CRO, contract research organisation), яка за дорученням виконує окремі елементи дослідження, зокрема планування, регуляторний супровід, моніторинг та аналіз даних [17, 18].

Безпосереднє проведення дослідження здійснюють дослідники на базі клінічних центрів або інших закладів охорони здоров'я, які є місцями проведення випробування (МПВ). Дослідники відповідають за медичний супровід учасників, дотримання протоколу та забезпечення їхньої безпеки. Учасниками можуть бути пацієнти або здорові добровольці, які добровільно надають інформовану згоду [17, 18].

Регуляторні органи та комісії з питань етики забезпечують дозвіл на проведення дослідження та здійснюють незалежний нагляд. Регулятори, такі як МОЗ України чи національні компетентні органи в ЄС, оцінюють відповідність дослідження вимогам безпеки та законодавства. Комісія з питань етики при закладі охорони здоров'я контролює дотримання прав, безпеки та благополуччя учасників [17, 18].

### **1.6. Етапи проведення інтервенційних клінічних випробувань**

У проведенні інтервенційних клінічних випробувань зазвичай виокремлюють підготовчий етап, етап безпосереднього проведення та завершальний етап [12, 23].

**Підготовчий етап** КВ включає розробку протоколу, вибір клінічних центрів (МПВ) і подання досяє для отримання дозволу від регуляторного органу на проведення КВ та схвалення від локальних етичних комісій. На цьому етапі формують мету дослідження, обирають дизайн і визначають репрезентативну популяцію, встановлюючи чіткі критерії включення/невключення. Важливо правильно обрати кінцеві точки (тобто показники ефективності/безпеки) – вони мають бути чіткими, клінічно значущими, відтворюваними; часто використовують сурогатні показники для пришвидшення оцінки ефективності [12, 17-19, 23].

Протокол КВ містить інформацію про завдання і цілі, дизайн і методологію, статистичні методи, організацію дослідження тощо. До ключових документів також належать: брошура дослідника (дані про ЛЗ), індивідуальна реєстраційна форма (ІРФ) для збору даних про кожного суб'єкта, форма інформованої згоди (ФІЗ) для підтвердження добровільної участі [12, 17, 18, 23].

Вибір дослідників і МПВ здійснює спонсор, орієнтуючись на вимоги GCP і національного законодавства. Дослідники повинні мати відпо-

відну кваліфікацію, досвід і працювати у МПВ з етичною комісією, необхідною інфраструктурою, можливістю надання екстреної допомоги, належного зберігання ЛЗ і документації, а також забезпеченням належного збору медичних даних. Перед початком КВ обов'язково отримують дозвіл регуляторного органу (МОЗ) та позитивний висновок локальної етичної комісії при МПВ [12, 17, 18, 23].

Перш ніж розпочати *етап проведення* КВ (тобто включити першого суб'єкта), проводять стартовий моніторинговий візит, під час якого спонсор або CRO інструктує дослідницьку команду, перевіряє готовність кожного центру (МПВ) та наявність в ньому досліджуваного ЛЗ. Після підписання ФІЗ учасникам (суб'єктам дослідження) розпочинають скринінг, щоб визначити відповідність критеріям включення/невключення, і, якщо дослідження є рандомізованим контрольованим, їх рандомізують у групи досліджуваного лікування [12, 17, 18, 23].

Учасники проходять заплановані візити, під час яких дослідник збирає дані про ефективність, безпеку та фіксує небажані явища. Вся інформація документується у первинній документації та ІРФ. Монітори спонсора регулярно перевіряють дотримання дослідниками протоколу, точність і повноту зібраних даних, а також вирішують з дослідниками виявлені проблеми [12, 17, 18, 23].

Участь у КВ є добровільною: учасник може вийти з дослідження у будь-який момент, або бути виключеним дослідником за передбаченими в протоколі критеріями (наприклад, через небажану реакцію). За безпекою та ефективністю може стежити незалежний комітет, який має право рекомендувати дострокове припинення КВ у разі негативних результатів [12, 17, 18, 22, 23].

*Після завершення* всіх візитів і процедур для кожного учасника, а також після останнього візиту останнього суб'єкта, проводять фінальний моніторинговий візит в кожному МПВ. Менеджера даних та біостатистик проводять обробку та аналіз даних дослідження, підготовку підсумкового звіту згідно з міжнародними та національними стандартами. Всі документи архівуються з дотриманням вимог конфіденційності та доступності для перевірок [12, 17-19, 23, 24].

## 2. Основи фармаконагляду в клінічних випробуваннях: збір даних з безпеки досліджуваного лікарського засобу

### 2.1. Поняття про небажані явища в ході клінічних досліджень. Типи небажаних явищ

Збір та коректна інтерпретація даних щодо безпеки ЛЗ під час КВ, які в першу чергу представ-

лені побічними (небажаними) явищами/реакціями, є першочерговими для забезпечення безпеки суб'єктів досліджень, оцінки профіля безпеки ЛЗ та виконання відповідних регуляторних вимог [1, 17, 18, 25, 26].

Визначення і класифікація несприятливих подій, які можуть виникати під час КВ, надано в діючих нормативно-правових актах України (діючий Порядок проведення КВ в Україні) та відповідають міжнародним рекомендаціям – ICH E6 (R3) та ICH E2A [1, 17, 18].

*Побічне явище* – будь-який несприятливий медичний прояв у суб'єкта дослідження, який не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням ЛЗ. Побічним явищем (ПЯ) може бути будь-який небажаний та непередбачуваний прояв (у тому числі зміни лабораторних даних), симптом або захворювання, які збігаються за часом із застосуванням суб'єктом дослідження ЛЗ, незалежно від того, пов'язано це із застосуванням ЛЗ чи ні [1, 12, 17, 18].

Що стосується *побічних реакцій* (ПР), то згідно з діючим в Україні законодавством та рекомендаціями GCP виокремлюють два випадки [1, 12, 17, 18]:

1. У межах КВ ЛЗ (наприклад, оригінального чи генеричного) або його дослідження за новим показанням до застосування, особливо в разі, якщо терапевтичні дози ЛЗ не встановлені, до ПР на ЛЗ слід відносити всі негативні та непередбачувані відповіді на застосування ЛЗ в будь-якій дозі. Поняття «відповідь на застосування ЛЗ» означає, що існує принаймні припустима вірогідність причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ЛЗ та ПР, тобто взаємозв'язок не можна виключити. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку ПЯ в КВ обговорюється нижче.

2. Щодо зареєстрованих ЛЗ цей термін означає всі негативні або непередбачувані реакції, пов'язані із застосуванням ЛЗ в звичайних дозах з метою профілактики, діагностики або лікування захворювань, відновлення, корекції або впливу на фізіологічні функції.

Хоча в Україні широко уживаними є терміни «побічне явище» і «побічна реакція», їх англійськими відповідниками є “adverse event” та “adverse reaction” (дослівно – «*небажане явище*» та «*небажана реакція*» відповідно). Хоча термін «небажане» точніше передає сутність цього поняття, аніж «побічне», саме останній варіант наразі залишається більш уживаним в Україні через його розповсюдженість серед фахівців в галузі КВ.

Для коректного опису НЯ/НР використовується стандартна термінологія Медичного слов-

ника для регуляторної діяльності, який скорочено часто згадується як *MedDRA* (Medical Dictionary for Regulatory Activities). MedDRA – це міжнародний багатомовний медичний словник, розроблений ІСН для уніфікованої класифікації та кодування НЯ, НР, симптомів, медичних втручань і діагнозів у фармацевтичній та регуляторній діяльності. Його регулярне оновлення забезпечує актуальність термінології та полегшує обмін даними між організаціями [27].

Класифікація НЯ/НР здійснюється за передбачуваністю, серйозністю та ступенем важкості. Непередбачувана НР – це така, що не описана в наявній інформації про ЛЗ (наприклад, у брошурі дослідника чи інструкції для медичного застосування). Серйозні НЯ/НР (СНЯ/СНР) – це ті, що призводять до смерті, загрози життю, госпіталізації або її подовження, непрацездатності/інвалідності, вад розвитку або є медично важливими подіями (напр., тяжкі алергічні реакції, судоми, зловживання ЛЗ) [1]. Що стосується класифікації НЯ/НР за ступенем важкості, то зазвичай їх поділяють на легкі НЯ/НР, що не впливають на повсякденну активність, середні за тяжкістю, що викликають незручності та можуть впливати на повсякденну активність, і тяжкі, що потребують медичного втручання [17, 18].

Особливу увагу приділяють підозрюваним непередбачуваним серйозним небажаним реакціям (ПНСНР/SUSAR), які підлягають прискореному звітуванню та можуть вплинути на подальше проведення КВ [1, 12].

Окремо виділяють «небажані явища інтересу» – специфічні для певного ЛЗ події, що мають особливе значення для моніторингу безпеки і заздалегідь визначаються у протоколі дослідження.

## 2.2. Оцінка причинно-наслідкового зв'язку небажаних явищ в клінічних випробуваннях

Оцінка причинно-наслідкового зв'язку між досліджуваним ЛЗ і НЯ є важливою складовою фармаконагляду під час КВ. Існують різні класифікації для оцінки цього зв'язку, включаючи класифікації ВООЗ (WHO-UMC) та шкалу Наранжо (*Naranjo Scale*) [28, 29]. Міжнародні документи, такі як ІСН Е2А та ІСН Е6(Р3), визначають вимоги до оцінки безпеки та принципи встановлення причинно-наслідкового зв'язку, хоча не встановлюють обов'язкової конкретної шкали [1, 17, 18].

Основними принципами визначення причинно-наслідкового зв'язку є наступні [29]:

- залежність від часу експозиції;
- дозова залежність;
- виключення альтернативних причин;
- відповідь на відміну ЛЗ (*dechallenge*);

• відповідь на повторне призначення ЛЗ (*rechallenge*);

- біологічна правдоподібність;
- дані з літератури та інших джерел.

Для оцінки причинно-наслідкового зв'язку використовують кілька загальноприйнятих методик, вибір яких визначається протоколом дослідження або внутрішніми процедурами спонсора [17, 18].

Моніторинговий центр ВООЗ в Уппсалі (UMC, Uppsala Monitoring Centre) розробив систему *класифікації причинно-наслідкового зв'язку WHO-UMC*. Ця система була розроблена у співпраці з національними центрами, що беруть участь у Програмі міжнародного моніторингу ЛЗ, і використовується як практичний інструмент для оцінки повідомлень про НЯ. Вона базується на комбінованій оцінці клініко-фармакологічних аспектів розвитку випадку та якості документації, що стосується опису цього випадку [28, 29].

Визначення причинно-наслідкового зв'язку між НР і ЛЗ часто ускладнене, оскільки НР рідко є специфічними для певного ЛЗ, відсутні діагностичні тести, а повторне застосування ЛЗ (*rechallenge*) не завжди етично допустиме. Тому більшість НР класифікують як «можливі» або «ймовірні», а не «достовірні» чи «сумнівні». Існує багато систем оцінки причинно-наслідкового зв'язку, але жодна з них не є універсальною або регуляторно обов'язковою, і жодна не забезпечує точної кількісної оцінки причинності [28, 29].

На практиці часто використовують спрощену класифікацію [28, 29]:

- ймовірність зв'язку є обґрунтованою: причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням ЛЗ та НЯ є, щонайменше, обґрунтованою (резонною) ймовірністю;
- ймовірність зв'язку не є обґрунтованою: причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням ЛЗ та НЯ не є обґрунтованою (резонною) ймовірністю.

Важливу роль у цій оцінці відіграє думка дослідника, який безпосередньо спостерігає пацієнта, але оцінка може бути переглянута спонсором для забезпечення узгодженості та якості даних, а також регуляторними органами. Важливо, щоб усі учасники процесу діяли прозоро і дотримувалися етичних стандартів, щоб уникнути будь-яких ризиків порушення достовірності даних з безпеки ЛЗ [17, 18].

## 2.3. Реєстрація небажаних явищ та менеджмент безпекових даних в клінічних дослідженнях

У ході будь-якого інтервенційного КВ обов'язково проводиться оцінка безпеки дослі-

Таблиця 2

**Класифікація причинно-наслідкового зв'язку небажаних явищ з лікарським засобом за WHO-UMC**

Категорії	Критерії оцінки
Certain (Достовірний)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Несприятливий медичний прояв, що також включає зміни лабораторних показників, який виникає під час прийому ЛЗ.</li> <li>• Не може бути пояснений наявністю існуючих захворювань і впливом інших ЛЗ.</li> <li>• Прояв є фармакологічно чи феноменологічно визначеним (тобто об'єктивне і специфічне порушення або розпізнаний фармакологічний ефект).</li> <li>• Прояв регресує після відміни ЛЗ і виникає при його повторному призначенні (якщо повторне призначення ЛЗ можливе).</li> </ul>
Probable/ Likely (Вірогідний/ Ймовірний)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Несприятливий медичний прояв, що також включає зміни лабораторних показників, який пов'язаний у часі з прийомом ЛЗ.</li> <li>• Не має відношення до супутніх захворювань або інших ЛЗ.</li> <li>• Регресує після відміни підозрюваного ЛЗ.</li> <li>• Відповідь на повторне призначення ЛЗ невідома.</li> </ul>
Possible (Можливий)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Несприятливий медичний прояв, що також включає зміни лабораторних показників, який пов'язаний у часі з прийомом ЛЗ.</li> <li>• Можна пояснити наявністю супутніх захворювань або застосуванням інших ЛЗ.</li> <li>• Інформація про реакцію на відміну ЛЗ відсутня чи неясна.</li> </ul>
Unlikely (Сумнівний)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Несприятливий медичний прояв, що також включає зміни лабораторних показників, який виникає за відсутності чіткої часової послідовності з прийомом ЛЗ.</li> <li>• Наявність інших факторів (ЛЗ, захворювання), які також можуть бути причиною виникнення прояву.</li> </ul>
Conditional/ Unclassified (Умовний/ Не класифікований)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Несприятливий медичний прояв, а також зміна лабораторних показників.</li> <li>• Необхідно отримати додаткові дані для оцінки або ці отримані дані наразі аналізуються.</li> </ul>
Unassessable/ Unclassifiable (Не підлягає оцінці/ класифікації)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідомлення про підозрювану НР.</li> <li>• Неможливо оцінити через недостатність або суперечливість інформації.</li> <li>• Дані не можуть бути доповнені або верифіковані.</li> </ul>

джуваного ЛЗ, в рамках якої щонайменше проводять збір інформації про всі НЯ та НР на ЛЗ, які виникають у суб'єктів дослідження впродовж участі в КД. Це вимагається, зокрема, відповідними нормативно-правовими актами України (діючий Порядок проведення КВ в Україні) або ЄС (Регламент про клінічні випробування № 536/2014, що замінює Директиву 2001/20/ЕС), а також GCP [1, 12, 17, 18, 23].

Процес реєстрації НЯ/НР в КВ є багатоетапним. Він включає виявлення, оцінку, документування, звітування, аналіз та інформування. Спонсори та дослідники керуються регуляторними документами та нормативно-правовими актами, такими як Регламент про клінічні випробування №536/2014 (в країнах ЄС), діючий Порядок проведення КВ (в Україні), а також керівництва ІСН (зокрема E6 (R3), E2A, E2B (R3), E2F), щоб забезпечити належний моніторинг, документування НЯ/НР та звітування про НЯ/НР, що виникають під час КД. Це забезпечує безпеку учасників, а також повноту й достовірність отриманих даних [1, 6, 12, 17, 18, 30].

Моніторинг НЯ/НР є ключовим компонентом забезпечення безпеки учасників КВ. Збір інформації здійснюється дослідником під час візитів до дослідницького центру (МПВ) або дистанційно, а

повідомлення може надходити як від самого учасника, так і за ініціативою дослідника. Протокол визначає період реєстрації НЯ, який зазвичай охоплює час від першого застосування досліджуваного ЛЗ або навіть від підписання ФІЗ до завершення встановленого періоду спостереження [1, 17, 18].

Після виявлення НЯ дослідник проводить первинну оцінку, класифікуючи подію за серйозністю, тяжкістю, передбачуваністю та можливим причинно-наслідковим зв'язком із ЛЗ. Усі дані документуються в ІРФ відповідно до вимог законодавства та у первинній медичній документації, що забезпечує повноту та відтворюваність інформації. Дані з ІРФ використовуються спонсором або уповноваженими ним структурами для аналізу безпеки, а для окремих подій протокол може передбачати прискорене повідомлення [1, 17, 18].

Серйозні небажані явища (СНЯ) підлягають особливому порядку звітування відповідно до ІСН E2A та національних вимог. Дослідник має повідомити спонсора про СНЯ у найкоротші строки, зазвичай не пізніше 24 годин. Спонсор, у свою чергу, зобов'язаний інформувати регуляторні органи про підозрювані непередбачувані серйозні небажані реакції (ПНСНР/SUSAR) у встановлені терміни, що вказані нижче [1, 12]. Додатково спонсор щорічно подає оновлюваний

звіт з безпеки досліджуваного ЛЗ (Development Safety Update Report, DSUR) [6, 12].

Оцінка безпечних даних може здійснюватися незалежними комітетами з моніторингу даних, які аналізують накопичену інформацію та ухвалюють рекомендації щодо продовження, модифікації або припинення випробування. Після завершення дослідження дані про НЯ підлягають статистичному аналізу для виявлення безпечних сигналів і формування профілю ризиків ЛЗ. Результати, включаючи інформацію про НР, підлягають публікації, що забезпечує прозорість та доступність знань для наукової спільноти [1, 17, 18].

Важливим елементом менеджменту безпечних даних в ході КВ є інформування суб'єктів дослідження про будь-які нові ризики або важливі знахідки, які можуть вплинути на їхню участь у дослідженні. Це забезпечує прозорість і дозволяє учасникам приймати обґрунтовані рішення щодо продовження участі у дослідженні [17, 18, 22].

#### 2.4. Роль основних стейкхолдерів у зборі даних про безпеку лікарських засобів

У процесі збору та аналізу даних про НЯ/НР в КВ беруть участь кілька ключових сторін, що формують інтегровану систему фармаконагляду [1, 12, 17, 18]:

- суб'єкти (учасники) КВ;
- дослідники;

- спонсор;
- CRO;
- комісії з питань етики;
- регуляторні органи.

Сукупна діяльність цих сторін забезпечує достовірність даних, захист учасників та відповідність міжнародним стандартам проведення досліджень. Ролі основних сторін, залучених у проведенні КВ, детально описані в ІСН Е6 (R3), ІСН Е2А та діючому законодавстві (діючий Порядок проведення КВ в Україні) [1, 12, 17, 18].

Ролі основних сторін узагальнено в таблиці 3 нижче [1, 12, 17, 18].

#### 2.5. Оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу

Під час клінічної розробки досліджуваного ЛЗ періодичний аналіз інформації про безпеку є критично важливим для безперервної оцінки ризиків для суб'єктів дослідження. Важливо систематично інформувати регуляторні органи та інші зацікавлені сторони (наприклад, комісії з питань етики) про результати такого аналізу, зміни профілю безпеки досліджуваного ЛЗ та дії, які пропонуються або вже вживаються для вирішення питань безпеки. Наразі нормативно-правові акти і керівництва деяких країн і регіонів ІСН вимагають подання періодичного звіту до регуляторних органів для надання цієї інформації. Для того, щоб

Таблиця 3

**Ролі основних сторін, залучених при проведенні клінічного випробування, щодо збору даних про безпеку досліджуваних лікарських засобів**

Сторона	Роль
Учасник КВ (суб'єкт)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повідомляє досліднику про всі НЯ та зміни стану здоров'я</li> <li>• Надає повну інформацію про прийом інших ЛЗ</li> </ul>
Дослідник	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Виявляє, документує всі НЯ та звітує спонсору про них</li> <li>• негайно (до 24 год.) повідомляє спонсору про СНЯ*, а також деякі інші НЯ**</li> <li>• Інформує комісію з питань етики про виявлені ПНСНР у найкоротші терміни***</li> <li>• Надає медичну допомогу учасникам КВ</li> </ul>
Спонсор	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Організовує системи збору, аналізу та звітування про НЯ, здійснює моніторинг безпеки ЛЗ</li> <li>• Надає до регуляторного органу повідомлення про ПНСНР в найкоротші терміни*** і регулярні звіти з безпеки не рідше 1 разу на рік</li> <li>• Інформує дослідників про всі ПНСНР у найкоротші терміни***</li> <li>• Періодично інформує (не рідше 1 разу на півроку) дослідників та відповідні комісії з питань етики про всі ПНСНР (у вигляді переліків) та зміни в профілі безпеки досліджуваного ЛЗ.</li> </ul>
Комісія з питань етики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінює етичні та морально-правові аспекти КВ</li> <li>• Оцінює повідомлення про ПНСНР, аналізує отримані періодичні переліки ПНСНР, включаючи інформацію щодо змін профілю безпеки</li> <li>• <u>Може рекомендувати</u> припинення/призупинку КВ у разі загроз для учасників, порушень етики чи протоколу</li> </ul>
Регуляторний орган	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Реєструє всі випадки ПНСНР, аналізує отримані періодичні звіти</li> <li>• Запитує у спонсора КВ додаткову інформацію щодо безпеки підозрюваного досліджуваного ЛЗ (має бути надана протягом 7 днів)</li> <li>• Приймає рішення щодо продовження/припинення КВ</li> </ul>

Примітка: \* – крім тих, які в протоколі чи брошурі дослідника визначені як ті, що не потребують негайного повідомлення; \*\* – визначені в протоколі КВ як критичні для оцінки безпеки відповідно до вимог та в строки, зазначені спонсором КВ у протоколі; \*\*\* – впродовж 7 днів – смерть, загроза життю; наступні 8 днів – додаткова інформація; впродовж 15 днів – інші ПНСНР.

така звітність була стандартизованою запропоновано загальний стандарт – оновлюваний звіт з безпеки досліджуваного ЛЗ (DSUR, Development Safety Update Report), а рекомендації щодо його оформлення, змісту, термінології надаються у керівництві ICH E2F [6, 12].

Основна мета DSUR полягає в тому, щоб узагальнити та оцінити важливу інформацію про безпеку досліджуваного ЛЗ (незалежно від того, чи є він зареєстрованим), зібрану протягом річного звітного періоду, зокрема [6, 12]:

- пояснити, чи відповідає отримана під час звітного періоду інформація попереднім знанням про безпеку ЛЗ;
- описати нові питання безпеки, ризики, які можуть вплинути на безпеку участі суб'єктів клінічних випробувань;
- узагальнити актуальні дані про виявлені та потенційні ризики та управління ними;
- оновити інформацію про статус клінічної розробки та результати досліджень.

Основний акцент у DSUR робиться на даних та висновках з інтервенційних КВ ЛЗ, що знаходяться на етапі клінічної розробки, незалежно від того, чи ЛЗ вже маркетується. Оскільки клінічна розробка ЛЗ часто продовжується й після його реєстрації, відповідна інформація з постмаркетингових досліджень також включається в DSUR [6, 12].

DSUR містить інформацію про безпеку з усіх поточних КВ та інших досліджень, які спонсор проводить або завершив протягом звітного періоду, включаючи:

- КВ з використанням досліджуваного ЛЗ (I–III фази);
- КВ з використанням зареєстрованих ЛЗ згідно з їх затверджених показань (IV фаза);
- Використання досліджуваного ЛЗ в умовах реальної клінічної практики (наприклад, програми розширеного доступу, програми використання зі співчуття, індивідуальні дозволи);
- КВ для підтримки змін у виробничому процесі ЛЗ.

DSUR також повинен включати інші важливі результати, що стосуються безпеки досліджуваного ЛЗ, зокрема обсерваційні або епідеміологічні дослідження, доклінічні дослідження (токсикологічні та дослідження *in vitro*), інші пов'язані DSUR, якщо вони стосуються досліджуваного ЛЗ; літературні дані про нещодавно опубліковані дослідження [6, 12].

Вимоги до DSUR, зокрема до термінів і періодичності подання до регуляторного органу, наповнення та структури, надаються в діючому

Порядку проведення КВ в Україні. Так, при проведенні довгострокових КВ спонсор надає до регуляторного органу DSUR в паперовій або електронній формі не рідше одного разу на рік не пізніше 60 календарних днів з дня оформлення звіту [12].

### **3. Інтервенційні клінічні випробування у фармаконагляді**

#### **3.1. Поняття про післяреєстраційні дослідження безпеки лікарських засобів**

Післяреєстраційне дослідження безпеки (post-authorisation safety study, PASS) – це дослідження, що проводяться після реєстрації ЛЗ для отримання додаткової інформації про його безпеку або оцінки ефективності заходів з управління ризиками [4, 5].

PASS проводять для [4, 5]:

- кількісної оцінки ризиків (частота, порівняння з іншими групами, аналіз факторів ризику);
- вивчення безпеки у спеціальних групах (вагітні, діти, пацієнти з супутніми захворюваннями);
- оцінки ризиків при тривалому застосуванні;
- підтвердження відсутності ризиків;
- аналізу моделей застосування ЛЗ (off-label, дози, супутнє лікування, помилки при застосуванні).
- визначення ефективності заходів з управління ризиками.

PASS можуть бути інтервенційними або неінтервенційними, ініціюються власником реєстраційного посвідчення добровільно або за вимогою регуляторних органів. Навіть систематичний огляд літератури чи метааналіз може вважатися PASS, якщо відповідає зазначеним цілям PASS [4, 5].

#### **3.2. Інтервенційні післяреєстраційні дослідження безпеки лікарських засобів**

Інтервенційні PASS – це проспективні КВ, які проводяться після реєстрації ЛЗ для оцінки його довгострокової безпеки. Залежно від поставлених регуляторних завдань, такі дослідження можуть мати дизайн, наближений до реальної клінічної практики (прагматичні), або зберігати риси традиційних інтервенційних КВ із більш контрольованими умовами проведення.

Інтервенційні PASS проводяться після отримання дозволу від регуляторного органу та комісії з питань етики. Вони мають спільні риси з дослідженнями II–III фази, але, як правило, відрізняються ширшою популяцією, меншою контрольованістю, тривалішим спостереженням і фокусом саме на безпеці. Їхня основна мета – оцінити довгострокову безпеку ЛЗ, виявити рідкісні або

відстрочені небажані ефекти, а також оцінити ризики у різних групах пацієнтів (напр., діти, літні, пацієнти з супутніми захворюваннями). Такі дослідження дозволяють отримати дані про використання ЛЗ у більш різноманітних популяціях, ніж у передреєстраційних КВ [4, 5].

При плануванні та проведенні інтервенційних PASS й підготовці звітів про ці дослідження спонсори та дослідники повинні дотримуватися стандартних вимог нормативно-правових актів й керівництв, які застосовні для проведення передреєстраційних КД з урахуванням також методологічних стандартів, викладених в керівництві з належної практики фармаконагляду (модулі V, VI та VIII) та рекомендаціях Європейської мережі центрів з фармакоепідеміології та фармаконагляду (ENCePP, European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) [9] і Міжнародного товариства з фармакоепідеміології (ISPE, International Society of Pharmacoepidemiology) [31].

У разі виявлення важливих ризиків у передреєстраційних КВ, для їх точнішої оцінки можуть проводитися додаткові інтервенційні дослідження, включаючи фармакокінетичні чи фармакодинамічні дослідження, в тому числі з фармакогенетики, а також дослідження потенційних лікарських взаємодій або впливу харчових продуктів. Популяційні фармакокінетичні дослідження дозволяють оцінити вплив різних факторів (вік, стать, маса тіла, супутні захворювання, супутня терапія) на фармакокінетику ЛЗ, а терапевтичний моніторинг допомагає визначити оптимальні рівні діючої речовини для ефективності та мінімізації ризиків [4, 5].

Особливу увагу в інтервенційних PASS приділяють спеціальним популяціям (вагітні, діти, літні, пацієнти з нирковою чи печінковою недостатністю), оскільки ці групи часто не були достатньо представлені у передреєстраційних дослідженнях. Для них можуть проводитися окремі дослідження для кількісної оцінки ризиків або переваг [32, 33].

Рандомізовані контрольовані клінічні випробування (РК КВ) є базовим інструментом для доведення ефективності та оцінки ризику несприятливих наслідків застосування ЛЗ. Однак результати РК КВ не завжди відображають клінічні наслідки застосування ЛЗ у реальній практиці [34]. Це зумовлює зростання інтересу до **прагматичних клінічних випробувань**, які інтегрують елементи «реального світу» (від англ. real-world) в дизайн випробувань і забезпечують вищу зовнішню валідність. У прагматичних КВ втручання оціню-

ють у звичайних клінічних умовах, із ширшими критеріями включення, більш гетерогенними популяціями пацієнтів та менш стандартизованими підходами до лікування. Такі дослідження зберігають принципи рандомізації, але допускають мінімізацію інтенсивності спостереження та можливість зміни терапії відповідно до клінічної потреби. Моделі прагматичних досліджень, описані в літературі, передбачають залучення пацієнтів через первинну медичну допомогу, обмеження діагностичних процедур до мінімально необхідних та використання електронних медичних записів для фіксації подій безпеки [35]. Завдяки цьому прагматичні дослідження дозволяють отримати дані про переваги та ризики лікування в умовах, максимально наближених до рутинної практики, що підвищує релевантність отриманих результатів для прийняття клінічних рішень [34].

Рандомізовані **великі прості випробування** (*large simple trials*) становлять окремий різновид інтервенційних прагматичних досліджень, у яких поєднуються велика вибірка та мінімально обтяжливий збір даних. Їхня методологія спрямована на оцінку клінічно значущих наслідків застосування ЛЗ у максимально наближених до реальної практики умовах, із фокусом на кількох чітко визначених кінцевих точках. Завдяки великій кількості учасників такі дослідження забезпечують високу статистичну потужність і дозволяють виявляти навіть рідкісні або помірні за величиною ефекти, які можуть мати суттєве клінічне значення. Подальше спостереження зазвичай стандартизоване й відповідає типовим маршрутам пацієнтів у рутинній практиці [36-38].

У фармаконагляді великі прості випробування застосовують для кількісної оцінки профілю ризик/користь ЛЗ поза межами традиційних контрольованих досліджень, зокрема для виявлення рідкісних або відстрочених НР. Цей дизайн є доцільним у ситуаціях, коли популяція ризику є гетерогенною, коли необхідно оцінити кілька ризиків одночасно або коли традиційні рандомізовані дослідження стають надмірно складними та дорогими [4, 5]. Попри назву, «простота» стосується обмеженого набору даних, а не простоти організації: такі дослідження залишаються складними з точки зору логістики, оскільки потребують залучення великої кількості учасників у рандомізований дизайн [37, 38].

Класичні приклади великих простих випробувань включають дослідження Lesko та Mitchell, у якому понад 80 тисяч дітей були рандомізовані для порівняння безпеки ібупрофену та парацетамолу, а також масштабне дослідження ALLHAT, що охопило понад 42 тисячі пацієнтів з арте-

ріальною гіпертензією та дозволило порівняти ефективність кількох класів антигіпертензивних препаратів [39, 40]. Ці приклади демонструють потенціал великих простих випробувань для отримання високоякісних даних про ефективність і безпеку втручань у широких та клінічно релевантних популяціях.

**Рандомізовані дослідження на основі баз даних** становлять сучасний різновид великих простих випробувань, у яких відбір учасників, рандомізація та подальше спостереження здійснюються з використанням існуючих електронних медичних записів. Такий підхід дозволяє автоматизувати ідентифікацію потенційних учасників, порівнювати характеристики включених і невключених пацієнтів та використовувати вже наявні клінічні дані без проведення додаткових процедур. Попри інтеграцію з рутинними інформаційними системами, ці дослідження залишаються повноцінними рандомізованими випробуваннями, що потребують отримання інформованої згоди та дотримання всіх регуляторних вимог, характерних для традиційних РК КВ. Хоча кількість таких досліджень поки обмежена, їх поширення зростає разом із розвитком електронних медичних записів [41, 42].

Особливим різновидом цього підходу є рандомізовані дослідження на основі реєстрів, у яких спеціалізовані клінічні реєстри використовуються як джерело для відбору пацієнтів, проведення рандомізації та збору даних про результати лікування. Завдяки інтеграції з високоякісними реєстрами такі дослідження забезпечують ефективний набір учасників, зменшують обсяг додаткових процедур і дозволяють отримувати дані, що відображають реальну клінічну практику [43-45].

Усі ці типи інтервенційних PASS спрямовані на отримання максимально достовірної та узагальнюваної інформації про безпеку ЛЗ у широких популяціях пацієнтів, що дозволяє приймати обґрунтовані регуляторні та клінічні рішення.

### **3.3. Особливості збору даних щодо безпеки лікарських засобів в післяреєстраційних інтервенційних дослідженнях**

У інтервенційних післяреєстраційних КВ збір даних про безпеку досліджуваного ЛЗ здійснюється так само, як для будь-яких інтервенційних досліджень, що проводяться у відповідності до локального законодавства та GCP [12, 17, 18]. Винятком, однак, може бути ситуація, коли небажаний ефект спричинений недосліджуваним зареєстрованим ЛЗ; про таку подію повідомляють шляхом оформлення стандартного повідомлення про НР [5, 46].

**Висновки.** Таким чином, інтервенційні КВ займають ключову роль в життєвому циклі ЛЗ, оскільки у найбільш контрольованих умовах дозволяють оцінювати ефективність та безпеку ЛЗ на передреєстраційному етапі та післяреєстраційному етапі.

Як стає зрозумілим з цього огляду, систематичний збір даних про безпеку ЛЗ, що нагадує активності з фармаконагляду, розпочинається в рамках 1–3 фаз клінічної розробки ЛЗ, які проводяться зокрема для перевірки ризиків, виявлення нових проблем безпеки ЛЗ у людей-учасників досліджень. При цьому вже після виходу ЛЗ на ринок, коли основним джерелом наукової інформації про ЛЗ є активності з фармаконагляду, інтервенційні КВ можуть виступати в ролі додаткового інструменту фармаконагляду, який дозволяє отримувати більш валідні та контрольовані дані щодо довгострокової безпеки ЛЗ у більш крупних і гетерогенних популяціях й за умов застосування ЛЗ, що нерідко наближені до повсякденної клінічної практики. Крім того, у постреєстраційний період КВ можуть вирішувати специфічні наукові та регуляторні задачі, такі як оцінка клінічної фармакокінетики в окремих популяціях пацієнтів, які були недостатньо представлені під час передреєстраційної клінічної розробки ЛЗ.

З огляду на те, що інтервенційні передреєстраційні КВ є важливим джерелом інформації для подальшого фармаконагляду і зокрема вони є основою для інформаційного наповнення інструкцій для медичного застосування / коротких характеристик ЛЗ, а також можуть використовуватися як інструмент фармаконагляду в післяреєстраційному періоді, розуміння основ їх проведення та інтерпретації їх результатів є важливим для фахівців з фармаконагляду і заслуговую на увагу для їх підготовки.

Сучасні тенденції розвитку галузі інтервенційних КВ демонструють поступове розширення застосування прагматичних підходів як у передреєстраційних, так і в післяреєстраційних інтервенційних дослідженнях. Інтеграція елементів «реального світу», використання електронних медичних записів, реєстрів та спрощених процедур збору даних дозволяють підвищити зовнішню валідність результатів без втрати наукової строгості. Така еволюція методології сприяє формуванню більш комплексного, динамічного та практично значущого профілю безпеки ЛЗ, що є критично важливим для прийняття обґрунтованих клінічних і регуляторних рішень.

З огляду на те, що інтервенційні передреєстраційні КВ є ключовим джерелом даних для

подальшого фармаконагляду, формують основу для інформаційного наповнення інструкцій для медичного застосування та коротких характеристик ЛЗ, а також можуть використовуватися як

інструмент фармаконагляду в післяреєстраційному періоді, розуміння принципів їх проведення та інтерпретації їх результатів є важливим елементом підготовки фахівців з фармаконагляду.

#### Список літератури:

1. CPMP/ICH/377/95. ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. Effective from 01.06.1995. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting-scientific-guideline> (access date: 18.03.2026).
2. EMA/CHMP/ICH/544570/1998. ICH guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. Effective from 14.04.2022. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e8-general-considerations-clinical-studies-scientific-guideline> (access date: 18.03.2026).
3. Rothwell P. Factors that can affect the external validity of randomised controlled trials. *PLoS Clin Trials*. 2006. Vol. 1, iss. 1. P. 9. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pctr.0010009>.
4. EMA/813938/2011 Rev 3. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 3). Effective from 13.10.2017. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-viii-post-authorisation-safety-studies-rev-3_en.pdf) (access date: 18.03.2026).
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2018. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду. Чинний від 05.04.2018.
6. EMA/CHMP/ICH/309348/2008. ICH guideline E2F on development safety update report - Step 5. Effective from 01.09.2011. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2f-development-safety-update-report-scientific-guideline> (access date: 18.03.2026).
7. CPMP/ICH/5716/03. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use topic E 2 E: Pharmacovigilance planning - Step 5. Effective from 01.06.2005. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2e-pharmacovigilance-planning-pvp-scientific-guideline> (access date: 18.03.2026).
8. EMA/CHMP/ICH/59123/2024. ICH E2D(R1) Guideline on post-approval safety data: definitions and standards for management and reporting of individual case safety reports Step 5. Effective from 18.03.2026. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2d-post-approval-safety-data-management-scientific-guideline> (access date: 18.03.2026).
9. EMA/95098/2010 Rev.11. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP) Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 11). URL: [https://encepp.europa.eu/document/download/f6e403a6-8033-4c22-a5ff-195ba3666299\\_en?filename=01.ENCePPMethodsGuideRev.11.pdf%3e](https://encepp.europa.eu/document/download/f6e403a6-8033-4c22-a5ff-195ba3666299_en?filename=01.ENCePPMethodsGuideRev.11.pdf%3e) (access date: 18.03.2026).
10. Vohora D. Ethical Considerations in Clinical Research. *Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research* / eds.: D. Vohora, G. Singh. Academic Press, 2018. P. 265–283. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00015-8>.
11. Kandi V., Vadakedath S. Ethical Considerations in Clinical Research: A Comprehensive Review. *American Journal of Public Health Research*. 2022. Vol. 10, iss. 2. P. 42–52. URL: <https://doi.org/10.12691/ajphr-10-2-2>.
12. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009, № 690 : станом на 30.12.2024. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text> (дата звернення: 06.03.2026).
13. Tröhler U. Lind and scurvy: 1747 to 1795. *J R Soc Med*. 2005. Vol. 98, iss. 11. P. 519–522. URL: <https://doi.org/10.1177/014107680509801120>.
14. Randomized, observational, interventional, and real-world-What's in a name? / J. Concato et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020. Vol. 29, iss. 11. P. 1514–1517. URL: <https://doi.org/10.1002/pds.5123>.
15. Dealing with confounding in observational studies: A scoping review of methods evaluated in simulation studies with single-point exposure / A. Varga et al. *Stat Med*. 2023. Vol. 42, iss. 4. P. 487–516. URL: <https://doi.org/10.1002/sim.9628>.
16. Chidambaram A., Josephson M. Clinical research study designs: The essentials. *Pediatr Investig*. 2019. Vol. 3, iss. 4. P. 245–252. URL: <https://doi.org/10.1002/ped4.12166>.
17. EMA/CHMP/ICH/135/1995. ICH E6 (R3) Guideline for good clinical practice (GCP) Step 5. Effective from 23.07.2025. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e6-r3-guideline-good-clinical-practice-gcp-step-5_en.pdf) (access date: 18.03.2026).
18. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.18:2025. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. На заміну СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 ; чинний від 05.11.2025. URL: <https://www.dec.gov.ua/viewe-pdf-file/?url=https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmxvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWZlZlIwMjUvMTEvemF0dmVyZHp0ZW5hLW1vei1uYXN0YW5vdmEtZ2NwLnBkZg==> (дата звернення: 06.03.2026).
19. CPMP/ICH/363/96. ICH: E 9: Statistical principles for clinical trials - Step 5. Effective from 01.09.1998. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e9-statistical-principles-clinical-trials-scientific-guideline> (access date: 18.03.2026).
20. Про лікарські засоби : Закон України від 28.07.2022, № 2469-IX : станом на 15.05.2025. *Відомості Верховної Ради (ВВР)*. № 20-21. С. 84. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20/ed20250605#Text> (дата звернення: 06.03.2026).
21. Rapalasetti A. The Pharmaceutical Drug Development Lifecycle: A Comprehensive Review from Discovery to Market. *Papers.ssrn.com*. 23.12.2025. URL: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=5948074](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=5948074) (access date: 18.03.2026).

22. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants. Effective from 10.2024. URL: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/> (access date: 18.03.2026).
23. On clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC : Regulation (EU) dated 16.04.2014, No. 536/2014 : as of 05.12.2022. URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2014/536/oj/eng> (access date: 18.03.2026).
24. CPMP/ICH/137/95. ICH Topic E 3 Structure and Content of Clinical Study Reports. Effective from 01.07.1996. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-and-content-clinical-study-reports-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-3-structure-and-content-clinical-study-reports-step-5_en.pdf) (access date: 18.03.2026).
25. Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI. Geneva : CIOMS, 2005. 303 p. URL: <https://cioms.ch/publications/product/management-of-safety-information-from-clinical-trials-report-of-cioms-working-group-vi/> (access date: 18.03.2026).
26. Міжнародні етичні рекомендації щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей; розроблені Радою міжнародних організацій медичних наук (CIOMS) у співпраці з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ); Переклад українською мовою 2018. Женева, 2016. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/08/cioms.pdf> (дата звернення: 06.03.2026).
27. *MedDRA official website*. URL: <https://www.meddra.org/> (access date: 18.03.2026).
28. Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions / A. Shukla et al. *J Family Med Prim Care*. 2021. Vol. 10, iss. 9. P. 3303–3308. URL: <https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc.831.21>.
29. The use of the UMC system for standardised case causality assessment. Effective from 06.04.2018. Uppsala : WHO-UMC, 2018. 6 p. URL: [https://who-umc.org/media/u4gixvvh/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](https://who-umc.org/media/u4gixvvh/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf) (access date: 18.03.2026).
30. EMA/CHMP/ICH/287/1995. ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide - Step 5. Effective from 01.07.2013. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2b-r3-electronic-transmission-individual-case-safety-reports-icsrs-data-elements-message-specification-implementation-guide-scientific-guideline> (access date: 18.03.2026).
31. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices (GPP). Effective from 06.2015. URL: <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/> (access date: 18.03.2026).
32. Representation of Older Adult Patients in Clinical Trials / S. Haertter et al. *Clin Transl Sci*. 2025. Vol. 18, iss. 11. P. 70407. URL: <https://doi.org/10.1111/cts.70407>.
33. Strategies to Increase Enrollment and Retention in Pediatric Clinical Research: A Scoping Review / M. Pena et al. *Pediatrics*. 2025. Vol. 156, iss. 1. P. e20250707390. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2025-0707390>.
34. Real-World Data and Randomised Controlled Trials: The Salford Lung Study / D. Leather et al. *Adv Ther*. 2020. Vol. 37, iss. 3. P. 977–997. URL: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01192-1>.
35. The GetReal Trial Tool: design, assess and discuss clinical drug trials in light of Real World Evidence generation / M. Zuidgeest et al. *J Clin Epidemiol*. 2022. Vol. 149. P. 244–253. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.12.019>.
36. Yusuf S., Collins R., Peto R. Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med*. 1984. Vol. 3, iss. 4. P. 409–422. URL: <https://doi.org/10.1002/sim.4780030421>.
37. Making randomised trials larger: a simple solution? / R. Gray et al. *Eur J Surg Oncol*. 1995. Vol. 21, iss. 2. P. 137–139. URL: [https://doi.org/10.1016/s0748-7983\(95\)90105-1](https://doi.org/10.1016/s0748-7983(95)90105-1).
38. Large simple randomized controlled trials—from drugs to medical devices: lessons from recent experience / S. Buccheri et al. *Trials*. 2025. Vol. 26, iss. 1. P. 24. URL: <https://doi.org/10.1186/s13063-025-08724-x>.
39. Lesko S., Mitchell A. An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA*. 1995. Vol. 273, iss. 12. P. 929–933. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520360043037>.
40. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis / P. Einhorn et al. *Am Heart J*. 2007. Vol. 153, iss. 1. P. 42–53. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.012>.
41. Lauer M., D'Agostino R. S. The randomized registry trial--the next disruptive technology in clinical research?. *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369, iss. 17. P. 1579–1581. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1310102>.
42. Defining key design elements of registry-based randomised controlled trials: a scoping review / B. Karanatsios et al. *Trials*. 2020. Vol. 21, iss. 1. P. 552. URL: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04459-z>.
43. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial): a multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) platform: study design and rationale / O. Fröbert et al. *Am Heart J*. 2010. Vol. 160. P. 1042–1048. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308789>.
44. A registry-based randomised trial comparing an SGLT2 inhibitor and metformin as standard treatment of early stage type 2 diabetes (SMARTTEST): Rationale, design and protocol / J. Sundström et al. *J Diabetes Complications*. 2021. Vol. 35, iss. 10. P. 107996. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107996>.
45. Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease / W. Jones et al. *N Engl J Med*. 2021. Vol. 384, iss. 21. P. 1981–1990. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>.
46. EMA/873138/2011 Rev. 2. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2). Effective from 22.11.2017. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf) (access date: 18.03.2026).



28. Shukla, A., Jhaj, R., Misra, S., Ahmed, S., Nanda, M., & Chaudhary, D. (2021). Agreement between WHO-UMC causality scale and the Naranjo algorithm for causality assessment of adverse drug reactions. *J Family Med Prim Care, 10*(9), 3303–3308. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_831\\_21](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_831_21)
29. *The use of the UMC system for standardised case causality assessment*. (2018). WHO-UMC. [https://who-umc.org/media/u4gigxvvh/who-umc-causality-assessment\\_new-logo.pdf](https://who-umc.org/media/u4gigxvvh/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf) (access date: 18.03.2026)
30. *ICH guideline E2B (R3) on electronic transmission of individual case safety reports (ICSRs) - data elements and message specification - implementation guide - Step 5* (No. EMA/CHMP/ICH/287/1995). (01.07.2013). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2b-r3-electronic-transmission-individual-case-safety-reports-icsrs-data-elements-message-specification-implementation-guide-scientific-guideline> (access date: 18.03.2026)
31. *Guidelines for Good Pharmacovigilance Practices (GPP)*. (01.06.2015). <https://www.pharmacoepi.org/resources/policies/guidelines-08027/> (access date: 18.03.2026)
32. Haertter, S., Mallalieu, N., Saleh, S., Goldsmith, P., Sane, R., & Cook, J. (2025). Representation of Older Adult Patients in Clinical Trials. *Clin Transl Sci, 18*(11), 70407. <https://doi.org/10.1111/cts.70407>
33. Pena, M., Whitley, M., Sudarshan, A., Ellen Grant, P., Thiagarajan, R., Flores, E., & Ward, V. (2025). Strategies to Increase Enrollment and Retention in Pediatric Clinical Research: A Scoping Review. *Pediatrics, 156*(1), e20250707390. <https://doi.org/10.1542/peds.2025-0707390>
34. Leather, D., Jones, R., Woodcock, A., Vestbo, J., Jacques, L., & Thomas, M. (2020). Real-World Data and Randomised Controlled Trials: The Salford Lung Study. *Adv Ther, 37*(3), 977–997. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01192-1>
35. Zuidgeest, M., Goetz, I., Meinecke, A., Boateng, D., Irving, E., van Thiel, G., Welsing, P., Oude-Rengerink, K., & Grobbee, D. (2022). The GetReal Trial Tool: design, assess and discuss clinical drug trials in light of Real World Evidence generation. *J Clin Epidemiol, 149*, 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.12.019>
36. Yusuf, S., Collins, R., & Peto, R. (1984). Why do we need some large, simple randomized trials? *Stat Med, 3*(4), 409–422. <https://doi.org/10.1002/sim.4780030421>
37. Gray, R., Clarke, M., Collins, R., & Peto, R. (1995). Making randomised trials larger: a simple solution?. *Eur J Surg Oncol, 21*(2), 137–139. [https://doi.org/10.1016/s0748-7983\(95\)90105-1](https://doi.org/10.1016/s0748-7983(95)90105-1)
38. Buccheri, S., James, S., Mafham, M., Landray, M., Melvin, T., Oldgren, J., Bulbulia, R., Bowman, L., Hoogervorst, L., Marang-van de Mheen, P., Juni, P., McCulloch, P., & Fraser, A. (2025). Large simple randomized controlled trials-from drugs to medical devices: lessons from recent experience. *Trials, 26*(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s13063-025-08724-x>
39. Lesko, S., & Mitchell, A. (1995). An assessment of the safety of pediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial. *JAMA, 273*(12), 929–933. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520360043037>
40. Einhorn, P., Davis, B., Massie, B., Cushman, W., Piller, L., Simpson, L., Levy, D., Nwachuku, C., & Black, H. (2007). The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis. *Am Heart J, 153*(1), 42–53. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.012>
41. Lauer, M., & D'Agostino, R. S. (2013). The randomized registry trial—the next disruptive technology in clinical research?. *N Engl J Med, 369*(17), 1579–1581. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1310102>
42. Karanatsios, B., Prang, K., Verbunt, E., Yeung, J., Kelaher, M., & Gibbs, P. (2020). Defining key design elements of registry-based randomised controlled trials: a scoping review. *Trials, 21*(1), 552. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04459-z>
43. Fröbert, O., Lagerqvist, B., Olivecrona, G. K., Omerovic, E., Gudnason, T., Maeng, M., Aasa, M., Angerås, O., Calais, F., Danielewicz, M., Erlinge, D., Hellsten, L., Jensen, U., Johansson, A. C., Kåregren, A., Nilsson, J., Robertson, L., Sandhall, L., Sjögren, I., Östlund, O., Harnek, J., & James, S. K. (2010). Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial): a multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) platform: study design and rationale. *Am Heart J, 160*, 1042–1048. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308789>
44. Sundström, J., Kristófi, R., Östlund, O., Bennet, L., Eliasson, B., & Jansson, S. (2021). A registry-based randomised trial comparing an SGLT2 inhibitor and metformin as standard treatment of early stage type 2 diabetes (SMARTTEST): Rationale, design and protocol. *J Diabetes Complications, 35*(10), 107996. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107996>
45. Jones, W. S., Mulder, H., Wruck, L. M., Pencina, M. J., Kripalani, S., Muñoz, D., Crenshaw, D. L., Effron, M. B., Re, R. N., Gupta, K., Anderson, R. D., Pepine, C. J., Handberg, E. M., Manning, B. R., Jain, S. K., Girotra, S., Riley, D., DeWalt, D. A., Whittle, J., Goldberg, Y. H., Roger, V. L., Hess, R., Benziger, C. P., Farrehi, P., Zhou, L., Ford, D. E., Haynes, K., VanWormer, J. J., Knowlton, K. U., Kraschewski, J. L., Polonsky, T. S., Fintel, D. J., Ahmad, F. S., McClay, J. C., Campbell, J. R., Bell, D. S., Fonarow, G. C., Bradley, S. M., Paranjape, A., Roe, M. T., Robertson, H. R., Curtis, L. H., Sharlow, A. G., Berdan, L. G., Hammill, B. G., Harris, D. F., Qualls, L. G., Marquis-Gravel, G., Modrow, M. F., Marcus, G. M., Carton, T. W., Nauman, E., Waitman, L. R., Kho, A. N., Shenkman, E. A., McTigue, K. M., Kaushal, R., Masoudi, F. A., Antman, E. M., Davidson, D. R., Edgley, K., Merritt, J. G., Brown, L. S., Zemon, D. N., McCormick, T. E., Alikhaani, J. D., Gregoire, K. C., Rothman, R. L., Harrington, R. A., & Hernandez, A. F., for the ADAPTABLE Team (2021). Comparative Effectiveness of Aspirin Dosing in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med, 384*(21), 1981–1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
46. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Collection, management and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products (Rev. 2)* (No. EMA/873138/2011 Rev. 2). (22.11.2017). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf) (access date: 18.03.2026).

Дата першого надходження статті до видання: 18.03.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 20.04.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 28.05.2026