

Т. А. Бухтіарова

Проблемні питання клінічних випробувань лікарських засобів за умов пандемії COVID-19

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: клінічні випробування, лікарські засоби, пандемія COVID-19

Пандемія COVID-19 спричинила негативний вплив на всі сфери життя людства в час надзвичайної невизначеності (відсутність знань щодо збудника захворювання – вірусу SARS-Co-V-2, шляхів передачі збудника, патогенезу COVID-19 і його ускладнень, методів профілактики та терапії). За цих умов під неймовірним тиском опинилися дослідники, регуляторні органи та політики, які всіляко намагалися рухатися швидко на шляху подолання пандемії всіма доступними способами. Лавиною зростала кількість досліджень і розробок, спрямованих на вирішення зазначених питань. При цьому емоційний пресинг на науковців і лікарів з боку суспільства, політиків, мас-медіа стимулював безсистемні повідомлення з місяця в місяць даних з погано контрольованих клінічних випробувань з невеликою вибіркою пацієнтів щодо ефективності та безпеки окремих лікарських засобів. Показовою в цьому аспекті стала навала даних щодо ефективності та безпеки гідроксихлорохіну за COVID-19. Зазначене стало приводом для спекуляцій, у тому числі з політичних та економічних міркувань. Міфи щодо гідроксихлорохіну як «панацеї» за COVID-19 були розвіяні результатами проведених натепер кількох великих добре контрольованих випробувань, які свідчать про те, що застосування гід-

роксихлорохіну в терапії COVID-19, швидше за все, не є корисним.

Відповідь дослідницького співтовариства на пандемію COVID-19 висвітлила багато фундаментальних проблем у сфері досліджень і розробок лікарських засобів, зокрема, у проведенні клінічних випробувань за чинною системою та виконанні дозвільних і контролюючих функцій відповідними державними структурами. Унаслідок розбалансованості функціонування в умовах пандемії системи охорони здоров'я та дефіциту ресурсів (людських і фінансових) виникли складнощі з проектуванням випробувань, набором та утриманням досліджуваних, додержанням безпеки досліджуваних та медичного персоналу, дотриманням протоколів випробувань, збереженням конфіденційності та цілісності даних, додержанням етичних принципів при проведенні випробувань та ін. Ці проблеми торкнулися не тільки випробувань ефективності та безпеки лікарських засобів для профілактики та лікування COVID-19, а й випробувань інших лікарських засобів, розробка яких була розпочата до початку пандемії [1]. Усе це змусило світ замислитися над запровадженням нових стратегій для поборення цієї неблагополучної ситуації.

Привабливою стратегією швидкого впровадження в практику лікарських засобів для профілактики та лікування нової коронавірусної хвороби стали випробування відомих ліків за новим призначенням. Ця стратегія вперше довела свою прийнятність з

© Т. А. Бухтіарова, 2021

реєстрацією нових показань для застосування ацетилсаліцилової кислоти як антиагреганта та сьогодні широко використовується в світі. Привабливість такої стратегії визначається здатністю не тільки забезпечити швидкий доступ пацієнта до нового лікування, а й суттєво скоротити витрати на дослідження та розробку (R&D), оскільки фармакокінетика та профіль безпеки відомих лікарських засобів, що розробляються за новим призначенням, добре вивчені [2–4]. Більше того, ця стратегія може стати ефективним методом швидкого реагування на будь-яку пандемію, у тому числі з урахуванням існуючих сформованих ланцюгів виробництва та розподілу ліків.

Станом на 21 квітня 2020 року на різних міжнародних і національних сайтах реєстрів клінічних випробувань (Chinese Clinical Trial Registry, ClinicalTrials.gov, Clinical Research Information Service – Republic of Korea, EU Clinical Trials Register та ін.) було зареєстровано понад 500 клінічних випробувань ефективності та безпеки низки відомих і застосовуваних у медичній практиці лікарських засобів, зокрема, гідроксихлорохіну, фавіпіравіру, комбінації лопінавіру/ритонавіру, тоцилізумабу, сарилумабу, ліків традиційної китайської медицини (наприклад, препарату Lianhua Qingwen Jiaonang/ Ліанхуа Квінгвен Цзяонан) та ін. [5–8]. З безпрецедентною швидкістю була розпочата оцінка кандидатів у вакцини, вивчення ефективності в разі COVID-19 реконвалесцентної плазми та стовбурових клітин.

Більшість протоколів випробувань лікарських засобів і методів терапії передбачали порівняння їхньої ефективності та безпеки зі стандартною медичною допомогою відповідно до місцевих протоколів лікування

COVID-19. Кількість випробувань швидко зростала й уже станом на 21.12.2020 у базі даних ВООЗ була представлена інформація щодо 1052 випробувань, пов'язаних з COVID-19 [10]. З них 221 було присвячено розробці вакцин і 362 – лікарських засобів. При цьому, не зважаючи на шалений тиск на наукову та медичну спільноту з боку суспільства та політиків в умовах викликаної SARS-CoV-2 світової кризи, проведення цих досліджень не мало виключати додержання всіх прийнятих наукових принципів й етичних норм [12].

Найнадійнішим способом визначення користі потенційної терапії, безперечно, є рандомізоване подвійне сліпе контрольоване клінічне випробування з достатньою статистичною потужністю для забезпечення значущості показників [13–14]. Пандемія COVID-19 не тільки акцентувала на важливості саме таких досліджень, але й підкреслила необхідність залучення до них багатьох дослідницьких центрів/клінік у рамках єдиного протоколу. Крім того, виникла потреба у швидкому обміні даними, їхньому аналізі та публікації результатів, залученні країн з високим рівнем доходу до проведення клінічних випробувань у регіонах з невеликими фінансовими можливостями та ін.

У більшості країн світу існує ринок клінічних дослідницьких баз, де дослідники змагаються між собою, використовуючи привабливість своїх ідей, свою репутацію та досвід, щоб переконати спонсорів і колег підтримати дослідження, а також набрати пацієнтів. Якщо дослідницька група проводить випробування, метою якого є відповідь на одне конкретне запитання, можливості підтримки інших випробувань зменшуються. Нагляд за цим клінічним випробуванням також обмежується етикою,

безпекою та перевіркою відповідності окремих досліджень протоколу. При цьому не існує гарантій правильності вибору наукових і фінансових пріоритетів. Така система без урахування національних пріоритетів є дієвою в звичайні часи, але втрачає ефективність під час пандемії та не узгоджується з принципом суспільних благ. За умов пандемії з цієї мінімально регульованої ринкової системи впливає низка проблем, пов'язаних з обмеженістю ресурсів і стимулів до співпраці, невизначеністю пріоритетів випробувань й їхньою поганою координацією.

Як правило, під час пандемії всі зусилля та ресурси перенаправляються та концентруються на її подоланні [16]. Виникає дефіцит ресурсів, у першу чергу людських, що ускладнює проведення багатьох етапів клінічних випробувань (наприклад, значна частка зареєстрованих на сайті ClinicalTrials.gov випробувань призупинена або вже тривалий час продовжує знаходитися на етапі «набору пацієнтів»). Саме з недостатністю пацієнтів пов'язаний один з основних недоліків протоколів клінічних випробувань – низька репрезентативність випробувань (39 % протоколів включали або передбачали включення менше 100 пацієнтів), відсутність реальних контрольних груп, завеликий акцент на дослідженнях декількох потенційних лікарських засобів/методів лікування. Згідно з інформацією з сайту ClinicalTrials.gov [11], лише до випробувань гідроксихлорохіну та хлорохіну планувалося залучити 237 000 пацієнтів-добровольців, що склало 35 % їхньої загальної чисельності, яку планувалося залучити до всіх інших клінічних випробувань на початок випробувань гідроксихлорохіну та хлорохіну. Оскільки пацієн-

ти, які бажають взяти участь у випробуваннях (навіть за звичайних умов), є одним з найдефіцитніших ресурсів у медицині, це означає, що інші потенційні методи лікування або не вивчатимуться взагалі (за браком достатньої кількості досліджуваних), або їхні результати не будуть репрезентативними [15].

Вважається, що більш раціональному збереженню фінансових і людських ресурсів [17] сприяють міжнародні багатоцентрові випробування, які, зокрема, можуть прискорити отримання результатів і дозволяють скоротити кількість контрольних груп, уникнути дублювання. Водночас проведення багатоцентрових випробувань, особливо за умов пандемії, ставить цілу низку запитань щодо:

- додержання єдиного протоколу випробування шляхом стандартизації робочого циклу для всіх задіяних у випробуванні дослідницьких сайтів;
- нівелювання різниці в законодавстві та нормативних актах різних країн для міжнародних багатоцентрових випробувань;
- збору та збереження цілісності даних;
- чіткої координації діяльності медичних наукових центрів, університетських клінік і дослідницьких клінічних баз;
- встановлення пріоритетів як серйозних запобіжників конкуренції за ресурси (гарними прикладами такої координації є, зокрема, ініційоване ВООЗ дослідження «Solidarity», випробування «RECOVERY» у Великій Британії та деякі інші).

Багатоцентрові міжнародні випробування мають дуже складну логістику і, як наслідок, дуже дорогі, що зменшує можливість скринінгу достатньої кількості ліків (вартість випробування завжди має бути збалансованою

з наявними ресурсами та кількістю продуктів, що перевіряються). Вважають, що якщо препарат справді здатний лікувати COVID-19, це повинно бути видно й на невеликій вибірці у випадку правильного вибору кінцевих точок. Наприклад, препарат, що скорочує час до клінічного покращання на 50 %, вимагає меншої когорти пацієнтів, ніж препарат, що скорочує час до клінічного покращання на 20 %. Перше є більш клінічно значущим, але друге є більш чутливим і, швидше за все, дозволяє уникнути передчасної відміни лікування. Здійснювати динамічні зміни кількості пацієнтів, що підлягають лікуванню, і кінцевих точок відповідно до проміжних результатів аналізу дозволяє адаптивний підхід, який частіше використовується під час пандемій [18–19]. Адаптивність клінічних випробувань можна підвищити шляхом переходу до децентралізованих клінічних випробувань, що проводяться на додаткових сайтах [20–21]. При цьому дані можна збирати у віддалених місцях за допомогою сучасних віртуальних методів. Однак викликом для цієї моделі є складна логістика та проблеми безпеки даних.

Для отримання якісних даних й обґрунтованих висновків украй важливими є визначення критеріїв включення/виключення пацієнтів у будь-яке випробування та їхня рандомізація відповідно до обраних для вимірювання кінцевих точок. Наприклад, виживання або 28-денна смертність можуть бути корисними кінцевими точками в клінічних випробуваннях на групах пацієнтів, які знаходяться на штучній вентиляції легень, або пацієнтах з високим рівнем смертності. У випадках захворювання легкої та середньої тяжкості корисним для вибору первинних кінцевих точок

є використання рекомендованої ВООЗ 7-категорійної порядкової шкали, оскільки в цих пацієнтів ризик смерті набагато нижчий. Більше того, використання цієї шкали може мінімізувати потенційні відмінності між різними випробуваннями та місцями їхнього проведення за визначення тяжкості захворювання [22].

Слід зазначити, що в умовах дефіциту часу легше та швидше виміряти сурогатні точки, ніж отримати клінічно значущі результати. Але це може бути небезпечним. Саме використання сурогатної точки (швидкість елімінації SARS-CoV-2) дало підставу французьким дослідникам першими повідомити про перспективність гідроксихлорохіну в лікуванні коронавірусної хвороби, не зважаючи на недостатню кількість пацієнтів у дослідженні та факт виключення з випробування шістьох пацієнтів через зареєстровані несприятливі явища [9].

Планування та проведення клінічних випробувань під час пандемії стикається з низкою етичних питань, які потребують вирішення, однак лише мізерна кількість публікацій розглядає етичні проблеми проведення досліджень під час пандемій [23–26]. Незважаючи на терміновість будь-якого випробування зі залученням людини під час пандемії, воно має підпорядковуватися тим самим основним етичним принципам, які регулюють випробування на людях за звичних обставин: участь пацієнта в клінічних випробуваннях потребує інформованої згоди, а самі клінічні випробування мають бути сплановані таким чином, аби мінімізувати шкоду для пацієнта й забезпечити ефективне використання ресурсів [27]. При цьому важливо вирішити питання щодо етичного розподілу ресурсів для досліджень в умовах виходу системи охорони здоров'я за межі можливос-

тей: етичного збалансування ресурсів охорони здоров'я, необхідних для боротьби з пандемією, та ресурсів, необхідних для досліджень, спрямованих на пошук потенційних ліків проти тієї самої пандемії [28].

Вкрай важливою проблемою є взаємозв'язок між проведенням клінічних досліджень і наданням клінічної допомоги. Жодна особа, установа чи організація не забезпечує інтегровану координацію між ними. Через це дослідники, озброєні певним протоколом випробування, повинні переконувати своїх колег-клініцистів щодо направлення їхніх пацієнтів до випробування або допомагати включити пацієнтів до випробування. При цьому клініцисти часто розглядають логістичні проблеми, пов'язані з виконанням дослідження, як такі, що відволікають увагу та суперечать пріоритетам і завданням, які вимагає клінічна допомога. Хоча дослідники можуть твердити, що клініцистів слід мотивувати для сприяння включенню пацієнтів у клінічні випробування, такий аргумент може бути надто спрощеним.

Одним з основних документів будь-якого клінічного випробування є інформована згода. За звичайних обставин інформована згода оформлюється на паперовому носії, містить інформацію щодо мети дослідження, виконуваних процедур, потенційних несприятливих наслідків і підписується учасниками дослідження. В умовах пандемії існують великі ризики передачі інфекції під час оформлення інформованої згоди, тому від пацієнтів, які перебувають на карантині, спочатку може бути отримана усна інформована згода у присутності свідка, а потім і письмова згода після виходу з карантину. З метою мінімізації ризику передачі інфекції під час оформлення інформованої згоди

логічним є використання віртуальної електронної згоди (аналогічно отриманню даних випробування в електронному вигляді), яка є альтернативним підходом до мінімізації ризику зараження зі збереженням усіх принципів інформованої згоди [29]. Система віртуальних електронних згод передбачає наявність способу ідентифікації пацієнта; інструкції щодо заповнення електронної форми, викладеної зрозумілою для пацієнта мовою; відповідної технічної підтримки. Учасник дослідження повинен мати достатньо часу для змістовного завершення процесу інформованої згоди, що може бути складним завданням для важко та критично хворих. У цих випадках згоду може оформити законно уповноважений представник пацієнта. В ідеалі для всіх випробувань зі залученням важкохворих має бути прийнята єдина процедура отримання інформованої згоди [30–32].

В умовах швидкого зростання кількості зареєстрованих клінічних випробувань, як це мало місце на початку пандемії, комітети з етики стикнулися з серйозними проблемами через те, що вони не завжди встигали ретельно переглянути протоколи випробувань. І хоча пріоритетом вибору досліджуваного лікарського засобу була наявність у нього підтвердженої *in vitro* та/або *in vivo* ефективності та прийнятний профіль безпеки, існувала загроза використання препаратів потенційно низької користі та високого ризику. Через це за експертної оцінки випробування особлива увага комітетів з етики в умовах пандемії має бути приділена обґрунтуванню включення в дослідження конкретних препаратів, доз і режимів їхнього введення, критеріям включення/виключення пацієнтів, питанням компенсацій учасникам

випробувань, оцінці ризиків [33]. Для забезпечення високих етичних стандартів перед дослідженнями, що проводяться під час пандемії, повинні бути доступні форми документів, які можна легко та швидко заповнити (шаблони протоколів, форми інформованої згоди та ін.). Ці форми повинні бути доступні для модифікації та розповсюдження через електронні засоби зв'язку.

Запровадження карантинних заходів (заборона на поїздки, пересування в межах визначеної місцевості, поїздки автотранспортом тощо) під час пандемії стає обмеженням для здійснення певних процедур і планових оцінок стану пацієнтів, що можуть лікуватися амбулаторно або можуть бути переведені в іншу (відмінну від затвердженого місця випробувань) клініку. У таких випадках може знадобитися обмеження візитів до пацієнта або візитів пацієнта до місця випробувань через ризики зараження. Тому необхідно здійснити ретельну оцінку мети візиту, частоти та обсягу моніторингу, необхідних для запропонованих клінічних випробувань і пов'язаних з ними ризиків [34–35]. Для зменшення ймовірності зараження науково-дослідного персоналу настійливо рекомендується здійснювати віддалений моніторинг у формі телефонних повідомлень та/або відеовізитів, який повинен також бути обмежений основними процедурами та проводитись з мінімальною частотою для уникнення зайвого навантаження на дослідника та дослідницьку групу. Залучення альтернативних установ для здійснення лабораторних досліджень і візуалізації також є варіантом забезпечення моніторингу [36–37].

Певна частка клінічних випробувань за умов карантинних обмежень може проводитися поза місцем про-

ведення випробувань (наприклад, вдома або в альтернативному місці), що вимагає відправлення досліджуваного лікарського засобу з місця випробувань до пацієнта. Відправлення повинно відбуватися таким чином, аби дозволити відстежувати транспортування та доставку з підтвердженнями отримання відправлень. Одержувачі повинні мати докладні інструкції щодо зберігання та застосування лікарського засобу, способів повідомлення про побічні явища, що можуть виникнути в разі його застосування. Уся документація з цих питань залишається вкрай важливою для відстеження та застосування досліджуваних препаратів і відповідної звітності [37].

Пандемія не скасовує обов'язки щодо нагляду за якістю проведення клінічного випробування. За цих умов можуть бути запроваджені тимчасові альтернативи зовнішньому моніторингу, наприклад, відкладення моніторингових візитів на місце, подовження періоду між візитами та здійснення відео- або телефонних візитів. Вважається за доцільне відкладення аудиту до закінчення пандемії. Звичайні заходи контролю клінічних випробувань повинні бути відновлені після закінчення пандемії.

Важливим залишається питання швидкого розповсюдження даних досліджень і розробок. У відповідь на COVID-19 наукове співтовариство швидко застосувало новий спосіб розповсюдження даних досліджень. Відбувся сплеск препринтів, пов'язаних із COVID-19, та рецензованих публікацій у масштабі, який раніше ніколи не спостерігався в інших сферах досліджень охорони здоров'я [38–40]. Станом на 30 вересня 2020 року на основних серверах препринтів, таких як medRxiv і bioRxiv, було розміщено 9214 препринтів, пов'язаних із

COVID-19. Також значно зросла кількість рукописів щодо COVID-19, які надходять на експертну перевірку (з 1 січня по 1 червня 2020 року до Журналу Американської медичної асоціації було подано понад 11 000 рукописів проти близько 4000 рукописів за такий самий період у 2019 році). Наукові журнали прискорили процес рецензування задля пришвидшення публікацій [39–41]. Це свідчить про переважання COVID-19 порівняно з іншими захворюваннями в отриманні фінансування та уваги дослідницького співтовариства.

Сервери препринтів мають очевидні переваги завдяки швидкості розповсюдження результатів і їхнього потенційного використання з метою формування політики та пришвидшення процесу досліджень і розробок у галузі профілактики та лікування COVID-19. У той самий час слід враховувати, що велика кількість нерецenzованих препринтів відноситься до результатів погано спланованих клінічних випробувань із сумнівними висновками [42–46]. Безконтрольне розповсюдження таких препринтів «розмиває» межу між препринтами та рецензованими публікаціями та не тільки створює плутанину, а є джерелом дезінформації наукової спільноти та громадськості, які з нетерпінням очікують на прорив у профілактиці та терапії COVID-19.

Висновки

Аналіз стану випробувань, присвячених фармакопрофілактиці та фармакотерапії COVID-19, висвітлює основні проблеми та дозволяє звернути увагу на окремі шляхи їхнього подолання.

Реакція спільноти медичних дослідників на COVID-19 була недостатньо ефективною та марнотратною, оскільки переважна кількість клінічних випробувань була зареє-

стрована та проведена з сумнівною методологічною якістю.

Більшість клінічних випробувань, пов'язаних з COVID-19, були замаліми за масштабами, аби надати незаперечні докази. Величина вибірки в більшості випробувань не забезпечувала достатню статистичну потужність для виявлення значущого ефекту лікування, а аналіз динаміки набору пацієнтів свідчить про ризик ніколи не досягти цільових показників набору.

Пандемія COVID-19 підкреслила необхідність більшої координації та співпраці за проведення клінічних випробувань. Переважання клінічних випробувань лише з двома групами досліджуваних (дослідної та контрольної) знижує їхню ефективність. При цьому, різні випробування, що проводяться в одному регіоні чи одній установі за таких умов змагатимуться за учасників і затримуватимуть набір досліджуваних, у тому числі за рахунок надлишкових контрольних груп. З цих міркувань більш доцільним є проведення випробувань з декількома групами на платформі зі загальною контрольною групою [14].

Співпраця в проведенні координованих досліджень, які мають прийти на зміну декільком незалежним клінічним випробуванням, має бути ефективнішою за рахунок консолідації ресурсів (людських, фінансових, часових) згідно з основними протоколами. Це забезпечить отримання високоякісних даних, які впливатимуть на політику та змінюватимуть практику охорони здоров'я в умовах пандемій, сприятимуть міжнародній співпраці.

Спільне використання даних, отриманих окремими учасниками випробувань за рахунок коштів держбюджету та/або приватних інвесторів задля прийняття швидких і науково обґрунтованих рішень, є складним і

потребує розробки збалансованої системи обміну даними та їхнього використання зі збереженням комерційних інтересів.

Задля забезпечення якості досліджень за умов пандемії доцільно запроваджувати тимчасові альтернативи зовнішньому моніторингу включно з використанням електронних засобів зв'язку.

Важливим залишається питання швидкого розповсюдження даних

досліджень і розробок на основних серверах препринтів, таких як medRxiv і bioRxiv.

Пандемія вимагає перебудови роботи контрольно-дозвільних структур шляхом впровадження процедур швидкого схвалення та впровадження в медичну практику нового лікування за допомогою різних інструментів пришвидшення експертизи і прийняття регуляторних рішень без зниження вимог до ефективності та безпеки.

1. How COVID-19 has fundamentally changed clinical research in global health. J. J. H. Park, R. Mogg, et al. *Open Access Published. The Lancet Global Health*. 2021. V. 9 (5). P. e711–e720. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30542-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30542-8).
2. Rome B. N, Avorn J. Drug evaluation during the COVID-19 pandemic. *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 2282–2284. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457>.
3. Rosa S. G. V, Santos W. C. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev. Panam. Salud Pública*. 2020. V. 44. P. 1. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.4>.
4. Rapid repurposing of drugs for COVID-19. R. K. Guy, R. S. Di Paola, F. Romanelli, R. E. Dutch. *Science*. 2020. V. 368. P. 829–830. <https://doi.org/10.1126/science.abb9332>.
5. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. B. Cao, Y. Wang, D. N. Wen et al. *Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 1787–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
6. Chen J., Liu L., Liu P. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J. Zhejiang Univ. (Med. Sci.)*. 2020. <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>.
7. Chen C., Huang J., Yin P. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
8. Yao X., Ye F., Zhang M. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>.
9. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. P. Gautret, J. C. Lagier, P. Parola et al. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. V. 56. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
10. COVID-19 R&D TRACKER. URL: <https://www.policycuresresearch.org/covid-19-r-d-tracker>.
11. Clinical Trials Government database. URL: <https://www.clinicaltrials.gov>.
12. Early observational research and registries during the 2009-2010 influenza A pandemic. R. A. Fowler, S. A. R. Webb, K. M. Rowan et al. *Crit. Care Med.* 2010. V. 3. P. e120–132. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181d20c77>.
13. Promoting better clinical trials and drug information as public health interventions for the COVID-19 emergency in Italy. A. Addis, A. Genazzani, M. P. Trotta, N. Magrini *Ann. Intern. Med.* 2020. V. 173. P. 654–655. <https://doi.org/10.7326/M20-3775>.
14. COVID-19 clinical trials: a teachable moment for improving our research infrastructure and relevance. S. E. Kimmel, R. M. Califf, N. E. Dean et al. *Ann. Intern. Med.* 2020. V. 173. P. 652–653.
15. Herper Riglin E. Data show panic and disorganization dominate the study of Covid-19 drugs. July 6, 2020. URL: <https://www.statnews.com/2020/07/06/data-show-panic-and-disorganization-dominate-the-study-of-covid-19-drugs/>.
16. World Health Organization. Ethical Standards for Research During Public Health Emergencies: Distilling Existing Guidance to Support COVID-19 R&D. Geneva: World Health Organization, 2020. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-RFH-20.1>.
17. COVID-19 Clinical Research Coalition. Global coalition to accelerate COVID-19 clinical research in resource-limited settings. *Lancet*. 2020. V. 395. P. 1322–1325. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30798-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30798-4).
18. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT) – Full Text View – ClinicalTrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705> (accessed July 6, 2020).
19. Kupferschmidt K., Cohen J. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments. *Science*. 2020. <https://doi.org/10.1126/science.abb8497>.

20. Sabesan S., Zalcborg J. Telehealth models could be extended to conducting clinical trials—a teletrial approach. *Eur. J. Cancer Care (Engl)*. 2018. V. 27. P. 1–4. <https://doi.org/10.1111/ecc.12587>.
21. COVID-19 Clinical Trial Oversight at a Major Academic Medical Center: Approach of the Michigan Medicine COVID-19 Clinical Trial Committees – PubMed. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392334/> (accessed July 6, 2020).
22. COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/covid-19-therapeutic-trial-synopsis> (accessed July 7, 2020).
23. Aarons D. Research in epidemic and emergency situations: a model for collaboration and expediting ethics review in two Caribbean countries. *Dev. World Bioeth*. 2018. V. 18. P. 375–384. <https://doi.org/10.1111/dewb.12157>.
24. A framework for research ethics review during public emergencies. C. M. Tansey, M. S. Herridge, R. J. Heslegrave, J. V. Lavery. *C. M. A. J.* 2010. V. 182. P. 1533–1537. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090976>.
25. Challenges and strategies to research ethics in conducting COVID-19 research. X. Ma, Y. Wang, T. Gao et al. *J. Evid. Based Med*. 2020. V. 13. P. 173–177. <https://doi.org/10.1111/jebm.12388>.
26. Evans N.G. COVID-19: the ethics of clinical research in quarantine. *B. M. J.* 2020. V. 369. P. m2060. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2060>.
27. Kim S. Y. H., Grady C. Ethics in the time of COVID: what remains the same and what is different. *Neurology*. 2020. V. 94 (23). P. 1007–1008. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009520>.
28. COVID-19 ethics and research. K. M. Meagher, N. W. Cummins, A. E. Bharucha et al. *Mayo Clin. Proc.* 2020. V. 95 (6). <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.019>.
29. Wilbanks J. T. Electronic Informed consent in mobile applications research. *J Law, Med Ethics*. 2020. V. 48. P. 147–153. <https://doi.org/10.1177/1073110520917040>.
30. Interactive informed consent: randomized comparison with paper consents. M. C. Rowbotham, J. Astin, K. Greene, S. R. Cummings. *PLoS ONE*. 2013. V. 8. P. e58603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058603>.
31. Verceles A. C., Bhatti W. The ethical concerns of seeking consent from critically ill, mechanically ventilated patients for research – a matter of possessing capacity or surrogate insight. *Clin Ethics*. 2018. V. 13. P. 107–111. <https://doi.org/10.1177/1477750918762350>.
32. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Office of Good Clinical Practice, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Devices and Radiological Health. Informed consent information sheet guidance for IRBs, clinical investigators, and sponsors. 2014. 2014. P. 1–41. URL: <https://www.fda.gov/media/88915/download>.
33. The ethics of COVID-19 clinical trials: New considerations in a controversial area. Z. Han, J. Wang, K. Zhang, Q. Tang. *Integr Med Res*. 2020. V. 9. P. 100425. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100425>.
34. Hollander J. E., Carr B. G. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. *N Engl J Med*. 2020. V. 382. P. 1679–1681. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539>.
35. Padala P. R., Jendro A. M., Padala K. P. Conducting clinical research during the COVID-19 pandemic: investigator and participant perspectives. *JMIR Public Health Surveill*. 2020. V. 6. P. e18887. <https://doi.org/10.2196/18887>.
36. Tan A. C., Ashley D. M., Khasraw M. Adapting to a pandemic – conducting oncology trials during the SARS-CoV-2 pandemic. *Clin. Cancer Res*. 2020. V. 26 (13). P. 3100–3103. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-1364>.
37. Woolliscroft J. O. Innovation in response to the COVID-19 pandemic crisis. *Acad. Med*. 2020. V. 95 (8). P. 1140–1142. <https://doi.org/10.1097/ACM.00000000000003402>.
38. Kwon D. How swamped preprint servers are blocking bad coronavirus research. *Nature*. 2020. V. 581. P. 130–131.
39. Systematic examination of preprint platforms for use in the medical and biomedical sciences setting. J. J. Kirkham, N. C. Penfold, F. Murphy et al. *B. M. J. Open*. 2020. V. 10. P. e041849.
40. Bauchner H., Fontanarosa P. B., Golub R. M. Editorial evaluation and peer review during a pandemic: how journals maintain standards. *JAMA*. 2020. V. 324. P. 453–454. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.11764>.
41. Horbach S. P. J. M. Pandemic publishing: medical journals strongly speed up their publication process for Covid-19. *Quant. Sci. Stud*. 2020. V. 1. P. 1056-1057. <https://doi.org/10.1101/2020.04.18.045963>.
42. Rubin E. J. Expression of concern: cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N. Engl. J. Med*. 2020. V. 382. P. 2464. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2020822>.
43. Mehra M. R., Ruschitzka F., Patel A. N. Retraction – Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020. V. 395. P. 1820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31324-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31324-6).

44. Retraction: cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. M. R. Mehra, S. S. Desai, S. Kuy et al. *N. Engl. J. Med.* 2020. V. 382. P. 2582. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
45. The Lancet Editors. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020. V. 395. P. e102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31290-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31290-3).
46. A real-time dashboard of clinical trials for COVID-19. K. Thorlund, L. Dron, J. Park et al. *Lancet Digit. Health.* 2020. V. 2 (6). P. e286–e287. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30086-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30086-8).

Т. А. Бухтіарова

Проблемні питання клінічних випробувань лікарських засобів за умов пандемії COVID-19

В огляді узагальнено основні проблемні питання, що виникли за проведення клінічних випробувань лікарських засобів в умовах пандемії COVID-19, коли системи охорони здоров'я функціонували в режимі форс-мажору та дефіциту ресурсів (людських і фінансових). У такій ситуації виникли складнощі з проектуванням випробувань щодо оцінки ефективності та безпеки лікарських засобів для профілактики та лікування COVID-19, з процедурою набору та утримання досліджуваних, додержанням безпеки досліджуваних і медичного персоналу, дотриманням протоколів випробувань, збереженням конфіденційності й цілісності даних, додержанням етичних принципів за проведення випробувань і т. ін. Відзначається, що переважна більшість клінічних випробувань, особливо на початку пандемії, була зареєстрована та проведена з сумнівною методологічною якістю.

У статті аналізуються також основні стратегії швидкого впровадження в практику лікарських засобів для профілактики та лікування нової коронавірусної хвороби, а саме: випробування відомих ліків за новим призначенням; проведення координованих клінічних випробувань з метою їхнього масштабування, прискорення набору досліджуваних, підвищення надійності доказової бази; розробка збалансованої системи обміну інформацією та спільного використання даних, отриманих окремими учасниками досліджень; запровадження тимчасових альтернатив зовнішньому моніторингу, включно з використанням електронних засобів зв'язку; швидке розповсюдження даних досліджень і розробок на основних серверах препринтів, таких як medRxiv і bioRxiv; перебудова роботи контрольно-дозвільних структур шляхом застосування процедур швидкого схвалення та впровадження в медичну практику нового лікування, пришвидшення експертиз і прийняття регуляторних рішень без зниження вимог до ефективності та безпеки.

Ключові слова: клінічні випробування, лікарські засоби, пандемія COVID-19

Т. А. Бухтиарова

Проблемные вопросы клинических испытаний лекарственных средств в условиях пандемии COVID-19

В обзоре рассмотрены и обобщены основные проблемные вопросы, возникшие при проведении клинических испытаний лекарственных средств в условиях пандемии COVID-19, когда системы здравоохранения функционировали в условиях форсмажора и дефицита ресурсов (человеческих и финансовых). В такой ситуации возникли трудности с проектированием исследований по оценке эффективности и безопасности лекарственных средств для профилактики и лечения COVID-19, с процедурой набора и содержания испытуемых, соблюдением протоколов исследований, этических принципов, обеспечением безопасности испытуемых и медицинского персонала, конфиденциальности и целостности данных. Отмечается, что преимущественное большинство клинических испытаний, особенно в начале пандемии, было зарегистрировано и проведено с сомнительным методологическим качеством.

В статье анализируются также основные стратегии быстрого внедрения в практику лекарственных средств для профилактики и лечения новой коронавирусной болезни, в частности: испытания известных лекарств по новому назначению; проведение координированных клинических испытаний с целью их масштабирования, ускорения набора испытуемых, повышения надежности доказательной базы; разработка сбалансированной системы обмена информацией и совместного использования данных, полученных отдельными участниками испытаний; внедрение временных альтернатив внешнему мониторингу, включая использование электронных средств связи; быстрое распространение данных исследований и разработок на основных серверах препринтов, таких как medRxiv и bioRxiv; перестройка работы контрольно-разрешительных структур путем использования процедур быстрого одобрения и внедрения в медицинскую практику нового лечения, ускорения экспертиз и принятия регуляторных решений без снижения требований к эффективности и безопасности.

Ключевые слова: клинические испытания, лекарственные средства, пандемия COVID-19

T. A. Bukhtiarova

Problematic issues of clinical trials of drugs in the context of the COVID-19 pandemic

In the review the main problematic issues that arose during clinical trials of drugs in the context of the COVID-19 pandemic, when health systems functioned in conditions of force majeure and a lack of resources (human and financial), were examined and summarized. In such a situation, difficulties arose with the design of studies to assess the effectiveness and safety of drugs for the prevention and treatment of COVID-19, with the recruitment and maintenance of subjects, adherence to research protocols, ethical principles, ensuring the safety of subjects and medical personnel, confidentiality and data integrity. It is noted that the vast majority of clinical trials, especially at the beginning of a pandemic, were recorded and conducted with questionable methodological quality.

The article also analyzes the main strategies for rapid implementation of medicines for the prevention and treatment of new coronavirus disease into the practice, in particular: testing of known drugs for a new prescription; conducting coordinated clinical trials with the aim of their scaling, accelerating the recruitment of subjects, increasing the reliability of the evidence base; development of a balanced system of information exchange and sharing of data obtained by individual test participants; introduction of temporary alternatives to external monitoring, including the use of electronic means of communication; rapid spread of R&D data on major preprint servers such as medRxiv and bioRxiv; restructuring of control and permitting structures activities by using procedures for rapid approval and introduction of new treatment into medical practice, accelerating examinations and making regulatory decisions without reducing requirements for efficiency and safety.

Key words: clinical trials, drugs, COVID-19 pandemic

Надійшла: 5 травня 2021 р.

Прийнята до друку: 15 червня 2021 р.

Контактна особа: Бухтіарова Тетяна Анатоліївна, член-кореспондент НАМНУ, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03150. Тел.: + 38 0 44 456 42 46.