

УДК 311.21:[616-071:005.8

JEL C19, I19, D28

DOI 10.32782/2786-765X/2025-8-1

**Амрахов П.Е.**

аспірант,

ВНЗ «Університет економіки та права «КРОК»

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9125-6401>

## СТАТИСТИКА СУТТЄВИХ ЗМІН ЯК ІНСТРУМЕНТ ВИЯВЛЕННЯ РИЗИКІВ У ПРОЕКТАХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Статтю присвячено вивченню проблеми ранньої ідентифікації ризиків у проектах клінічних досліджень. Основним завданням дослідження є пошук доступного, надійного, що перевіряється методу ранньої ідентифікації ризиків для планування ризиків на ранніх стадіях проекту з метою запобігти виникненню ризиків з негативними наслідками або пом'якшення цих негативних наслідків у разі виникнення в ході проекту. У статті досліджено наукові роботи експертів у галузі вивчення та впливу трендів, реформ, практик та стратегій на економічну ефективність та якість розробки нових лікарських засобів. Виявлено взаємозв'язок між подачами протокольних подач та ризиковими подіями, що призвели до необхідності змін. Запропоновано використання інформації з відкритих джерел, таких як офіційні сайти регуляторів для аналізу та складання реєстру ранньої ідентифікації ризиків.

**Ключові слова:** проектний менеджмент, ризик менеджмент, ідентифікація ризиків, зміни, комунікація.

**Постановка проблеми.** Планування ризиків у проектах клінічних досліджень (CR) вже давно є вимогою міжнародних галузевих стандартів та регуляторних органів країн-учасниць CR. Таке планування допомагає запобігти, уникнути, пом'якшити велику кількість ризиків як для учасників дослідження – пацієнтів, для замовників проектів – біофармацевтичних компаній (Спонсор), які несуть відповідальність за безпеку пацієнтів та достовірність даних, а також компаніям, яким Спонсор делегує частину повноважень. Проблема часто полягає у виборі універсальних рішень у виборі методів виявлення ризиків. Найбільш популярні методи ідентифікації ризиків, рекомендовані стандартами управління ризиками, стандартами технік оцінки ризиків успішно застосовуються в індустрії CR – наприклад, метод Дельфі, опитувальники, аналіз сценаріїв, аналіз Ішикави. Разом з тим такі методи не завжди здатні виявити ризики, які є специфічними для певної терапевтичної індициції, фази CR або фази життєвого циклу проекту CR. З іншого боку, зміни стратегії в CR у вигляді протокольних поправок є явищем, що часто повторюється, і, що дуже важливо, обов'язково фіксуються на електронних платформах регуляторів країн-учасниць CR, дозволяючи використовувати дані про ці зміни для ідентифікації та систематизації ризиків на групі., що у свою чергу сприятиме якісному плануванню ризиків та проекту в цілому.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Згідно з дослідженням Suna, D тільки

1 з 10 проектів в області CR досягають своїх завдань [12], оскільки непередбачуваність та високий ступінь невизначеності є вічним супутником CR. Дослідження частоти та причин змін у проектах CR займаються безліч фахівців, які вивчають тенденції та тренди в індустрії. Одним із найавторитетніших джерел, яке провело кілька масштабних повторюваних досліджень за останні десятиліття, є команда Tufts Center for Study of Drug Development на чолі з його засновником проф. Кеном Гетцом [2–5]. Огляд цих досліджень став базою для інших досліджень. Вивчення причин та змін CR, виражених у подачах протокольних поправок, з глибоким аналізом того, яких поправок можна було б уникнути, як, хто і на якому етапі міг це зробити, представив у своєму дослідженні Шивама Йоши [12]. Крім того Діана Цариця виявила тренди на збільшення подач поправок, яких можна було б уникнути [1]. Спираючись на ті ж дослідження Tufts CSDD, Джеймс Міслер простежив різницю в результатах для протоколів із змінами, вираженими поправкою та проектів без істотних змін [10]. Разом з тим, бракує досліджень, які б структурували та конвертували ці дані у плануванні ризиків у проектах CR.

**Метою статті** є дослідження можливості використання статистичних даних про кількість та суть подання до контролюючих органів суттєвих змін до протоколу клінічних випробувань з відкритих джерел для раннього виявлення та прогнозування ризиків у проектах клінічних досліджень.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Індустрія розробки ліків з року в рік ускладнюється – вкладаються величезні кошти, які можуть досягати мільярдів доларів і тривати 10–15 років. І все ж, менше 10% розробок стає успішним і доходить до продажів в аптеках [12, с. 3050]. Реєстрація лікарських засобів неможлива без клінічних випробувань на людях, очевидно, що галузь залишається однією з найбільш чутливих та ризикованих галузей. Самі клінічні випробування поділяються на фази I, II, III, IV – кожна з яких є окремим проектом, найчастіше триває кілька років, і кожна фаза має свої виклики. Таким чином, проектна команда Спонсора, разом з проектною командою Контрактної дослідницької організації (КДО), якій Спонсор делегує проведення клінічних випробувань в різних країнах, повинна буде побудувати правильну комунікацію в питанні ідентифікації ризиків, щоб бути готовою до належного реагування на можливі виклики, маючи заздалегідь план реагування, що дозволило б скоротити час за рахунок попереднього планування реагування на ризик, більш точного планування бюджету ризику.

Якщо звернутися до стандартів управління ризиками, то найбільш докладний опис ІЕС31010: 2019 – пропонує в цілому 42 методи оцінки ризиків, з яких 13 рекомендовані для ідентифікації ризиків – техніки збору думок, виявлення ризиків, причин і факторів ризику [11, с. 22]. Існує також справедлива думка, що максимальний ефект досяжний при використанні двох і більше методів для отримання болю даних для аналізу, що в подальшому сприятиме прийняттю ефективних управлінських рішень [7, с. 213].

Багато з цих методів передбачають командну роботу, активне залучення експертних думок, що підкреслює особливу роль комунікації. У нашому випадку як всередині команд спонсора і КДО, так і між замовником і виконавцем. З іншого боку, всі ці методи мають на увазі виявлення ризиків на основі можливих причин і джерел на основі досвіду учасників процесу, а також причин і джерел ризиків, раніше задокументованих в рамках організації, або просто сукупності суб'єктивних припущень.

У даній статті буде представлена спроба виявлення ризиків на підставі статистично підтвердженої реакції спонсора і КДО на ризикові події – виражені в протокольних поправках, які були подані керівництвом CR в процесі проведення CR, виявлення причин, що спонукали спонсора до внесення змін, які загрожують значними витратами,

а також втратою часу. З огляду на чутливість характеру CR, переважання ознак етичного характеру, звернемося до міжнародного стандарту промисловості ICH GCP E6 (R2). Ось що говорить відповідальність спонсора за якість, контроль і ризику: *«Спонсор повинен впроваджувати систему управління якістю на всіх етапах процесу клінічних випробувань. Спонсори повинні зосередитися на ключових заходах клінічних випробувань, необхідних для забезпечення захисту суб'єктів та надійності результатів випробувань. Управління якістю включає в себе розробку ефективних протоколів клінічних випробувань, інструментів і процедур для збору та обробки даних, а також збір інформації, необхідної для прийняття рішень. Методи забезпечення та контролю якості клінічних випробувань повинні відповідати ризикам, властивим дослідженню, та важливості інформації, що збирається»* [8, с. 30]. Згідно з тим же ICH GCP E6(R2), поправка до протоколу – це письмовий опис змін або офіційне уточнення протоколу [8, с. 12]. Отже, спонсор несе відповідальність за якість, контроль і ризику клінічного випробування, внесення змін до протоколу є зміною протоколу. Те, що Істотна поправка є зміною, підтверджує і регулятор – MHRA [6]. Згадаймо також визначення ризиків згідно з сьомим виданням РМВОК: *«Ризик – це невизначена подія або умова, яка, якщо вона трапляється, може мати позитивний або негативний вплив на одну або кілька цілей»* [14, с. 53–54]. Вважатимемо ці попередні висновки відправною точкою для подальшого огляду досліджень щодо протокольних поправок.

У 2015 році Tufts CSDD (Tufts Center for the Study of Drug Development) провів дослідження, в якому взяли участь п'ятнадцять фармацевтичних компаній і КДО, які проводять CR. Було проведено аналіз 836 протоколів фази I–IV щодо частоти подання суттєвих поправок до протоколу CR. 136 випадково вибраних протоколів були вивчені, щоб визначити відсоток поправок, яких можна було уникнути, та проведено аналіз 52 поправок на предмет прямих витрат на впровадження поправки [2, 4]. В результаті проведеного дослідження було виявлено, що:

1) 57% протоколів хоча б раз подали суттєві зміни – найчастіші – через зміну критеріїв включення та невключення – 58%, 38% – через зміни в діяльності з оцінки безпеки, 35% – через друкарські помилки, 27% – через зміну кінцевих точок;

2) до 55% цих поправок були визнані немінучими або майже немінучими;

3) 16% усіх поправок – це запити контролюючих органів щодо зміни стратегії дослідження;

4) у протоколах з принаймні однією суттєвою поправкою спостерігалось відставання у наборі пацієнтів – обстежених та залучених в результаті скринінгу в CR порівняно з початковим базовим планом, тоді як у протоколах без поправок це явище зустрічалося набагато рідше – *що свідчить про те, що однією з основних причин суттєвої поправки є проблеми з набором пацієнтів;*

5) загальна кількість поправок склала 2,1, а в протоколах II і III фази вона була вищою – в середньому 2,2 і 2,3 глобальних поправок відповідно, що цілком зрозуміло, оскільки протоколи, що містять глобальні поправки, в більшості випадків характеризувалися більшою тривалістю як самої КР, так і набору пацієнтів;

6) найбільш поширеними причинами суттєвих змін є проблеми з набором пацієнтів, необхідністю зміни оформлення дослідження, неузгодженістю в протоколі дослідження, нездійсненністю критеріїв для включення до CR;

7) середні прямі витрати спонсора на впровадження значної поправки склали 141 000 доларів США для протоколів фази II та 535 000 доларів США для протоколів фази III, *що можна пояснити великою*

*ємністю даних, тривалістю ХД та кількістю залучених пацієнтів.*

Діана Цароцца систематизувала дані цього дослідження на предмет неминучості подачі поправки (табл. 1) [1].

У 2023 році Tufts CSDD повторив дослідження зі збільшенням потужності. Зокрема, кількість фармацевтичних компаній та КДО було збільшено до шістнадцяти, кількість протоколів – до 950, а кількість суттєвих змін – до 2188. Основна мета дослідження полягала в тому, щоб показати основні тенденції внесення змін до протоколу, вплив на показники CR (табл. 2) [3, 5]. Дослідження показало такі результати: 1) кількість протоколів, до яких хоча б раз була подана суттєва поправка, зросла з 57% до 76%, або 33%; 2) загальна кількість поправок зросла з 2,1 до 3,3 на протокол, або на 60%; 3) кількість поправок, які були визнані неминучими, зросла з 45% до 77%, тобто на 71%. Водночас, головною причиною такого прогресу є прохання контролюючих органів змінити стратегію дослідження; 4) час з моменту розуміння необхідності внесення суттєвої зміни до її імплементації в Короткострокове регулювання становить 260 днів; 5) середня тривалість роботи клінічного центру з різними версіями протоколу становить 215 днів; 6) у протоколах з принаймні одним значущим повідомленням спостерігалася різноспрямована тенденція до кількості

Таблиця 1

## Розподіл поправок, яких можна уникнути, та неминучих

| Наскільки можна було уникнути поправки | 2010 у відсотках | 2015 у відсотках | Основні причини поправки  |
|--|------------------|------------------|---|
| Цілком можна було б уникнути           | 20%              | 23%              | Дизайн, невідповідності та помилки протоколу  |
| Можна було б уникнути                  | 13%              | 22%              | Складність набору пацієнтів, зворотний зв'язок клінічних центрів  |
| Майже неминуча                         | 27%              | 30%              | Поява нової інформації (крім інформації з безпеки), зміни в стратегії дослідження, зміни в стандартах надання медичної допомоги |
| Цілком неминуча                        | 39%              | 25%              | Поява нової інформації з безпеки), зміни, зміни на виробництві, запити на зміну в контролюючих органах                          |

Джерело: [1]

Таблиця 2

## Основні тенденції внесення змін до протоколу

|          | Дослідження 2015 р. (836 протоколів)             |                                 | Дослідження 2022 р. (952 протоколів)             |                                 |
|----------|--|---------------------------------|--|---------------------------------|
|          | % протоколів мінімум з однією істотною поправкою | Середнє число значущих корекцій | % протоколів мінімум з однією істотною поправкою | Середнє число значущих корекцій |
| Фаза I   | 52%  | 1.8                             | 67%  | 3.1                             |
| Фаза II  | 77%  | 2.2                             | 89%  | 3.3                             |
| Фаза III | 66%  | 2.3                             | 82%  | 3.5                             |

Джерело: [3]

обстежених та включених до CR, а саме, кількість пацієнтів, які пройшли скринінг, збільшувалася, тоді як кількість пацієнтів, включених до CR, зменшувалася порівняно з базовим планом; 7) під час пандемії поширеність протоколів хоча б з однією поправкою та середня кількість поправок були значно вищими.

Джеймс Міслер, посилаючись на інтерв'ю з Кеном Гетцом, виконавчим директором CSDD, CenterWatch Weekly наводить висновки професора щодо впливу поправок на основні показники проекту: *«Поправки до протоколу відіграють ключову роль у збільшенні вартості та часу клінічних випробувань. Їхній вплив не лише є надзвичайно руйнівним, він також не запланований і не закладений у бюджет. Поширеність і частота корекцій зростають на тлі зростаючої складності протоколів»* [10]. У тому ж джерелі наводяться дані, що стосуються впливу CSDD Тафтса на базові метрики дизайну для протоколів з виправленнями та без них (табл. 3).

На підставі наведених вище досліджень Tufts CSDD та інших джерел, які узагальнили дані на основі цих досліджень, можна зробити наступні висновки: 1) збільшення кількості протоколів з поправками: різке збільшення відсотка протоколів зі суттєвими поправками з 57% до 76%, а також середньої кількості поправок з 2,1 до 3,3; 2) чим складніший протокол, тим вища ймовірність внесення поправок: протоколи з хоча б однією поправкою мають на 25% більше кінцевих точок, на 16% більше критеріїв придатності; 3) 77% «неминучих» поправок стосувалися вимог контролюючих органів щодо зміни протоколу;

4) зміни в наборі обстежених та включених пацієнтів до CR: Протягом останніх семи років спостерігається помітна тенденція до збільшення кількості обстежених пацієнтів. Однак кількість пацієнтів, зареєстрованих у CR, зменшується порівняно з базовим базовим рівнем/або з CR без суттєвих коригувань у першому дослідженні – що може свідчити про те, що основною причиною значних коригувань залишається низький рівень залучення пацієнтів, а проектні команди більш агресивно використовують значне коригування для досягнення проектних цілей; 5) середній час роботи центрів з різними версіями протоколу становить 215 днів, час на підготовку та впровадження протоколу – 260 днів – вказує на частоту внесення поправок, які подаються практично без зупинки – на момент початку роботи клінічного центру з черговою суттєвою поправкою команда проекту CR вже працює над черговою зміною в протоколі; 6) дві третини пацієнтів підписали нову інформаційну згоду в дослідженні принаймні з однією поправкою; 7) поправки частіше подаються на протоколи зі складним оформленням, складно виконаними критеріями включення та невключення, включаючи тривалість запуску, набір пацієнтів та закриття центру; 8) 25% поправок подаються до першого візиту першого пацієнта в CR; 9) негативним значенням середнього числа пацієнтів, включених в дослідження хворих в плановому випадку, є негативне значення менше 10% від відсотка. Інша справа різниця між протоколами без поправок і протоколами з мінімумом з однією поправкою в межах одного відсотка. Беручи до уваги той факт, що різниця

Таблиця 3

## Загальні тенденції внесення поправок до протоколів

|   | Різниця між актуальним та запланованим результатом |                               |
|---|--|-------------------------------|
|   | Протоколи мінімум з однією поправкою               | Протоколи без жодної поправки |
| Стадія старту (від схвалення до першого візиту першого пацієнта)  | 2.8%   | 18.0%                         |
| Тривалість набору пацієнтів (від першого візиту першого пацієнта до останнього візиту першого пацієнта) | 2.4%   | 14.0%                         |
| Кількість скринюваних пацієнтів   | 0.7%   | 8.6%                          |
| Кількість включених до пацієнтів  | - 6.1%   | - 7.8%                        |
| Відсоток вибуття пацієнтів  | 13.6%  | 27.1%                         |
| Тривалість закриття клінічних центрів (від останнього візиту першого пацієнта до закриття бази даних)   | 27.6%  | 59.0%                         |
| Тривалість всього дослідження (від затвердження протоколу до закриття бази даних)                       | 3.8%   | 13.9%                         |

Джерело: [10]

в обстежених пацієнтах між ними на користь протоколів з поправками може свідчити про що значні корективи в середньому досягають своєї мети – досягнення бажаного рівня набору пацієнтів; 10) подача та впровадження поправок обходиться спонсору в значні кошти від \$141 000 до \$535 000 лише прямих витрат; 11) термін дії протоколів хоча б з однією поправкою в середньому на 10% довший, ніж протоколів без поправок; 12) умовно можна виділити дві групи причин, через які спонсорам доводилося подавати поправки, що, відповідно, призводило до зростання вартості проекту, а також до втрати часу. Причини, яких цілком можна було б уникнути – дизайн, невідповідності та помилки протоколу, складність набору пацієнтів, зворотний зв'язок клінічних центрів. Причини, яких неможливо уникнути (практично неможливо) – нова інформація про безпеку та інші, зміни в стандартах, стратегіях досліджень, зміни у виробництві досліджуваного препарату, плацебо або препарату порівняння, запити на зміни в регуляторних органах.

Таким чином, якщо результати неодноразових досліджень Tufts CSDD показують, що поправки до протоколу вносяться з метою пом'якшення двох типів ризиків, тих, яких можна було уникнути. Поправка, покликана пом'якшити негативні наслідки ризику, реакцію керівництва CR, що вплине на стан учасників дослідження, хід протоколу, якість даних. *«Суттєва поправка – це зміна, яка, ймовірно, матиме значний вплив на безпеку, фізичне або психічне благополуччя суб'єктів клінічного випробування або на наукову цінність клінічного випробування»*. – Саме так описує поправку до протоколу MHRA європейський регулятор CA [6].

Для того, щоб розширити причинно-наслідковий зв'язок ризик-поправка-зміна, отриманий з досліджень CSDD Тафтса, в яких, як відомо, використовувалися дані спонсорів і КДО, звернемося до дослідження, описаного в статті Шивама Джоші «Загальноприйняті поправки до клінічних випробувань, чому вони вносяться і як їх можна уникнути» [9, с. 2].

Дослідження, спонсором якого виступила Національна служба охорони здоров'я Великої Британії (Асамблея поправок) NHS, розглядає це питання з двох точок зору, як з боку клінічних центрів, так і з боку спонсора. Аналіз містить зразки поправок, поданих університетськими лікарнями Ковентрі та Ворикширу (UHCW NHS Trust), детально описує причини подання поправок, як матеріальних, так і нематеріальних, надає аналіз

причин подання та впровадження, а також аналіз способів уникнення подання там, де це можливо. При дослідженні враховувалися як суттєві, так і несуттєві поправки. Слід визнати, що дослідження UHCW NHS Trust певним чином значною мірою підтвердило та розвинуло висновки Tufts CSDD, хоча порівнювати результати двох досліджень було б не зовсім коректно, оскільки UHCW NHS Trust розглядав як значні, так і незначні поправки. Вивчення змішаних методів також мало на меті встановити найбільш поширені поправки. В ході дослідження було розглянуто 53 CR. Доступні в електронному вигляді поправки, спонсоровано виключно UHCW NHS Trust були включені в початковий контент-аналіз. Для відбору для участі в опитуванні було набрано 150 співробітників UHCW NHS Trust – щоб бути включеним до опитування, учасник опитування мав взяти участь у підготовці, переговорах або впровадженні щонайменше трьох поправок. В результаті було відібрано 11 співробітників: 7 жінок та 4 чоловіки, середній вік респондентів становив 41 рік. Разом опитана група мала 99-річний досвід роботи з поправками. Інтерв'ю проводилося за допомогою відео дзвінка та телефонного дзвінка, середня тривалість інтерв'ю становила 44 хвилини. Респондентам були поставлені питання про найбільш часті поправки, а також про причини їх внесення. Після цього респондентам показали контент-аналіз і попросили дати свою оцінку аналізу після ознайомлення. Респондентам також було запропоновано висловити свою точку зору щодо того, як можна було б уникнути поправок.

Нижче наводимо результати дослідження: 1) 53% CR подали хоча б одну поправку, в середньому 4,5 виправлення на дослідження; 2) було подано 245 поправок, з яких 242 ухвалено, 3 відхилено або не впроваджено; 3) 57% суттєвих змін, 43% несуттєвих змін було подано за період з 24 вересня 2009 року по 10 березня 2020 року; 4) найпоширенішою поправкою було «відкриття нових клінічних центрів»; 5) найбільш поширена причина поправок називається «досягнення мети підбору персоналу».

Для початку представимо результати контент-аналізу, який був згрупований по аналітиках за категоріями (табл. 4).

Категорії контенту, які мали однакову кількість поправок, отримали однаковий рейтинг. Респонденти залишали відгуки після ознайомлення з результатами контенту про частоту зустрічальності, а також про можливість уникнення корекції: а) респонденти часто

Таблиця 4

## Аналіз основних причин подання поправок

| Подання поправок |  |         | Причини виправлень |   |         |
|------------------|--|---------|--------------------|---|---------|
| Рівень           | Категорія  | Частота | Рівень             | Категорія   | Частота |
| 1                | Додавання нових клінічних центрів <sup>a, b, c</sup>                 | 61      | 1                  | Досягнення мети набору <sup>a, b</sup>                                    | 39      |
| 2                | Надання більшої кількості деталей для роз'яснення <sup>a, b, c</sup> | 50      | 2                  | Схвалення новостворених документів  | 31      |
| 3                | Розширення <sup>a, c</sup>   | 42      | 3                  | Забезпечення гнучкості <sup>a</sup>                                       | 19      |
| 4                | Виконавець завдань CR <sup>b, c</sup>                                | 37      | 4                  | Забезпечення зручності для учасника                                       | 18      |
| 5                | Зміна штату <sup>b, c</sup>  | 23      | 5                  | Збір більшої кількості даних для додавання до результатів <sup>a, b</sup> | 15      |
| 6                | Надання додаткових інструкцій <sup>c</sup>                           | 21      | 6                  | Адаптація різних процедур у інших центрах <sup>a</sup>                    | 11      |
| 7                | Виправлення документів для узгодженості <sup>c</sup>                 | 19      | 7                  | Персонал більше не залучений до CR  | 9       |
| 7                | Зміна шляху набору <sup>b</sup>                                      | 19      | 7                  | Рекомендація наглядового комітету <sup>b</sup>                            | 9       |
| 8                | Збільшення розміру вибірки <sup>a</sup>                              | 18      | 8                  | Оновлення відповідно до рекомендацій <sup>b</sup>                         | 8       |
| 8                | Часові проміжки оцінки результатів <sup>b, c</sup>                   | 18      | 9                  | Зворотній зв'язок від центрів <sup>a</sup>                                | 7       |
| 9                | Зміна конкретного формулювання на загальне <sup>c</sup>              | 17      | 9                  | Неможливість виконання вимог  | 7       |
| 9                | Віддаленість певних процедур <sup>c</sup>                            | 17      | 10                 | Неотримання повних даних від пацієнтів <sup>b</sup>                       | 5       |
| 10               | Альтернативні методи спілкування з учасниками <sup>b, c</sup>        | 16      | 10                 | Подальші результати аналізу <sup>a</sup>                                  | 5       |

Джерело: [9]

стикаються з цими категоріями, б) категорія не така поширена; в) цих категорій можна було б уникнути.

В обґрунтуванні статті автор зазначає: «Зміни можуть безпосередньо вплинути на ефективне проведення клінічних досліджень та потенційно сприяти виникненню зайвих витрат на дослідження. Хоча деякі зміни можуть бути неминучими, деякі з них можна було б уникнути, якби вони були розглянуті на ранніх стадіях проектування дослідження до отримання схвалення регулюючих органів» [9, с. 2].

Таким чином, підводячи підсумки дослідження UHCW NHS Trust, наводимо наступні висновки: 1) імплементація поправки потребує більше часу та ресурсів; 2) ресурси, витрачені на впровадження поправок з великим успіхом, можна було б витратити на покращення набору пацієнтів, а також на підвищення якості даних; 3) найбільш поширеною поправкою стало додавання клінічних баз з метою досягнення бажаної кількості пацієнтів, що було підтверджено як контент-аналізом, так і опитуванням респондентів; 4) корективи, яких можна було уникнути, впливають на ефективність дослідження;

5) щоб уникнути деяких змін до протоколу, слід: критично враховувати різні зацікавлені сторони, включаючи дослідників; виділяти достатньо часу для планування; надавати достатньо часу для оцінки того, чи є вимоги Протоколу здійсненними; виділяти достатньо часу та ресурсів для проведення регулятивних аудитів.

Підсумовуючи всі три дослідження Tufts CSDD 2015 та 2023 років, а також дослідження UHCW NHS Trust, можна виділити такі моменти:

Впровадження поправок часто є необхідним для забезпечення безпеки, покращення набору та утримання пацієнтів у CR, перегляду стратегії CR: 1) чим складніший проект, тим вище ймовірність внесення поправок; 2) поправки до протоколу є найбільш значущою причиною як незапланованих затримок у просуванні проекту CR, так і непередбачених у бюджеті витрат – від 141 000 до 535 000 доларів США – вартість впровадження поправки у 2015 році без урахування непрямих витрат; строк від прийняття рішення до отримання схвалення останньою Етичною комісією становить 215 днів; збільшення тривалості короткого періоду в середньому на

10,1%; 3) кількість поправок зросла на 60% з 2015 по 2023 рік, найбільше зростання було зафіксовано для проєктів Фази III, тобто для найбільш ємних та найтриваліших; 4) більшість причин коригувань, яких можна було уникнути, були на початку дослідження: 25% всіх корекцій подаються до першого візиту першого пацієнта в CR; поспіх з первинною подачею, відкриттям центром, в тому числі і першого пацієнта, призводить до необхідності подачі поправки в подальшому; залучення необхідної кількості ресурсів, часу, а також залучення всіх зацікавлених сторін на початковому етапі дозволить уникнути багатьох поправок у майбутньому

Таким чином, з точки зору управління проєктами, спонсор як організація, яка несе відповідальність за успіх CR, а також КДО, якому делеговано частину повноважень щодо проведення проєкту, отримують серйозний, надійний інструмент для обговорення, аналізу поданих раніше поправок, планування ризиків ранніх стадіях. Хороша новина полягає в тому, що метод цей зовсім не дорогий, оскільки дані доступні у відкритих джерелах. Крім результатів досліджень, наведених вище, можна отримати інформацію на сайтах регулятора. Так, в Україні – інформація про схвалені поправки розміщена на сайті Державного Експертного Центру (ДЕЦ) [13].

Зрозуміло, що комунікація спонсора та КДО є ключовим моментом, оскільки потрібне схвалення, визнання потенційного ризику спонсором, що може передбачати виділення додаткового бюджету, зміни процесів, зміщення дат виконання віх тощо. І навпаки, якщо ризик ідентифікований спонсором, передбачається комунікація з КДО, щоб КДО могла б планувати ресурси у разі виникнення ризику.

Для проєктних команд спонсора та КДО сам факт необхідності подачі та впровадження викликає суттєве занепокоєння, адже вони прагнуть якраз до зворотного скоротити, оптимізувати час і кошти на проведення КВ. Кен Гетц зазначає: «Затримки та порушення, спричинені внесенням поправок до протоколу, привертають до себе на даний момент значну

увагу. Спонсори та інші сторони сподіваються на оптимізацію досвіду внесення змін до протоколу шляхом зменшення потреби внесення змін, а також управління та мінімізації неефективних процесів. Початкові рішення, що розглядаються в даний час, включають покращення зв'язку та координації між внутрішніми групами та співробітниками» [3].

**Висновки.** Перший висновок полягає в тому, що протокольна поправка – це зміна. Зміна досить дорога та трудомістка, що відчутно збільшує вартість та подовжує тривалість проєкту.

Другий висновок полягає в тому, у цих змін є причини, які впливають на хід проєкту як мінімум у часі та витратах. Таким чином, причини протокольних змін можуть і повинні бути повинні бути кваліфіковані як ризик, оскільки ці причини впливають на вартість і терміни виконання проєкту, що збігається з визначенням ризику.

Висновок третій, що більшість причин коригувань, яких можна було уникнути, лежать ще на початку дослідження, майже половину з них, приблизно 45% коригувань можна було уникнути. Більше того чверть корекції вносяться до зарахування першого пацієнта, тобто коли дослідження фактично ще не почалося. Можна було б уникнути, додавання клінічних центрів, та зміну (зазвичай спрощення) критеріїв.

Таким чином, з наведених вище досліджень можна зробити висновок, що статистичні дані про протоколи, що найбільш часто подаються, можуть стати документально перевіреним інструментом ранньої ідентифікації ризиків, а також планування ризиків вже на стадії планування дослідження. Такий підхід дозволить передбачити додаткові заходи, які допоможуть знизити кількість поправок, яких можна було б уникнути. Іншою перевагою такого підходу є усвідомлене планування бюджету ризиків, а також процесів, пов'язаних із можливою імплементацією змін, викликаних поправками, що дозволить суттєво знизити як витрати, так і час імплементації змін, яких не вдалося уникнути з якихось причин.

### Бібліографічний список

1. Carozza, D. Avoiding the avoidable in clinical trials. *Forbes*. URL: <https://www.forbes.com/sites/medidata/2016/03/02/avoiding-the-avoidable-in-clinical-trials/> (дата звернення: 09.02.2025).
2. Getz K. Acknowledging cycle time impact from protocol amendments. *Applied Clinical Trials*. 2016. Vol. 25, № 4. URL: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/acknowledging-cycle-time-impact-protocol-amendments> (дата звернення: 05.02.2025).
3. Getz, K. Shining a light on the inefficiencies in amendment implementation. *Applied Clinical Trials*. 2023. Vol. 32, № 12. URL: <https://www.appliedclinicaltrialsonline.com/view/shining-a-light-on-the-inefficiencies-in-amendment-implementation> (дата звернення: 05.02.2025).

4. Getz, K. A., Stergiopoulos, S., Short, M., Surgeon, L., Krauss, R., Pretorius, S., Desmond, J., & Dunn, D. The impact of protocol amendments on clinical trial performance and cost. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2016. Vol. 50, № 4. P. 436–441.
5. Getz, K., Smith, Z., Botto, E., Murphy, E., & Dauchy, A. New benchmarks on protocol amendment practices, trends and their impact on clinical trial performance. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2024. Vol. 58, № 3. P. 539–548.
6. Good Clinical Practice Guide. Great Britain Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2012. 542 p.
7. Grgurević, D. Overview of risk management tools and methods. *International Journal for Quality Research*. 2023. Vol. 18, № 1. P. 209–218.
8. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH harmonised guideline: Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf) (дата звернення: 05.02.2025).
9. Joshi, S. Common clinical trial amendments, why they are submitted and how they can be avoided: A mixed methods study on NHS UK Sponsored Research (Amendments Assemble). *Trials*. 2023. Vol. 24. P. 1–14.
10. Miessler, J. Protocol amendments continue to increase, report shows. 2023. URL: <https://www.centerwatch.com/articles/26488-protocol-amendments-continue-to-increase-report-shows> (дата звернення: 07.02.2025).
11. Risk management – Risk assessment techniques. IEC31010:2019. Official site of the *International Organization for Standardization (ISO)*. URL: <https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:iec:31010:ed-2:v1:en,fr> (дата звернення: 09.02.2025).
12. Suna, D., et al. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2022. Vol. 12, № 7. P. 3049–3062.
13. Перелік протоколів клінічних випробувань лікарських засобів, рекомендованих до затвердження МОЗ. Державний експертний центр. URL: <https://www.dec.gov.ua/applicant/perelik-protokoliv-klinichnyh-vyprobuvan-likarskyh-zasobiv-rekomendovanyh-do-zatverdzhennya-moz/?role=applicant> (дата звернення: 09.02.2025).
14. Стандарт з управління проектами та Настанова до зводу знань з управління проектами (Настанова РМВОК): сьоме видання. *Project Management Institute (PMI)*. 2021. 370 с.

### References

1. Carozza, D. (2016). Avoiding the avoidable in clinical trials. *Forbes*. Available at: <https://www.forbes.com/sites/medidata/2016/03/02/avoiding-the-avoidable-in-clinical-trials/>
2. Getz K. (2016). Acknowledging cycle time impact from protocol amendments. *Applied Clinical Trials*, 25 (4). Available at: <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/acknowledging-cycle-time-impact-protocol-amendments> (accessed: 05.02.2025).
3. Getz, K. (2023). Shining a light on the inefficiencies in amendment implementation. *Applied Clinical Trials*, 32(12). Available at: <https://www.appliedclinicaltrials.com/view/shining-a-light-on-the-inefficiencies-in-amendment-implementation>
4. Getz, K. A., Stergiopoulos, S., Short, M., Surgeon, L., Krauss, R., Pretorius, S., Desmond, J., & Dunn, D. (2016). The impact of protocol amendments on clinical trial performance and cost. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 50(4), 436–441.
5. Getz, K., Smith, Z., Botto, E., Murphy, E., & Dauchy, A. (2024). New benchmarks on protocol amendment practices, trends and their impact on clinical trial performance. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 58(3), 539–548.
6. Good Clinical Practice Guide (2012). Great Britain Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.
7. Grgurević, D. (2023). Overview of risk management tools and methods. *International Journal for Quality Research*, 18(1), 209–218.
8. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (2016). *ICH harmonised guideline: Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2)*. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-good-clinical-practice-e6r2-step-5_en.pdf)
9. Joshi, S. (2023). Common clinical trial amendments, why they are submitted and how they can be avoided: A mixed methods study on NHS UK sponsored research (Amendments Assemble). *Trials*, 24(1).
10. Miessler, J. (2023). Protocol amendments continue to increase, report shows. *CenterWatch*. Available at: <https://www.centerwatch.com/articles/26488-protocol-amendments-continue-to-increase-report-shows>
11. Risk management – Risk assessment techniques. (2019). *IEC31010:2019. International Organization for Standardization (ISO)*. Available at: <https://www.iso.org/obp/ui/en/#iso:std:iec:31010:ed-2:v1:en,fr>
12. Suna, D., et al. (2022). Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(7), 3049–3062.
13. Perelik protokoliv klinichnykh vyprobuvan' likars'kykh zasobiv, rekomendovanykh do zatverdzhennya MOZ. Derzhavnyy ekspertnyy tsentr. [List of clinical trial protocols for medicinal products recommended



for approval by the Ministry of Health. State Expert Center]. Available at: <https://www.dec.gov.ua/applicant/perelik-protokoliv-klinichnyh-vyprobuvan-likarskyh-zasobiv-rekomendovanyh-do-zatverdzhennya-moz/?role=applicant>

14. Project Management Institute (2021). Standart z upravlinnya proyektamy ta Nastanova do zvodu znan z upravlinnya proyektamy (Nastanova PMBOK): some vydannya [A guide to the project management body of knowledge (PMBOK guide) (7th ed.)].

*Стаття надійшла до редакції 09.02.2025*

**Polad Amrakhov**

PhD Student,

“KROK” University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9125-6401>

## STATISTICS OF SIGNIFICANT CHANGES AS A TOOL FOR RISK DETECTION IN CLINICAL RESEARCH PROJECTS

The article is dedicated to studying the problem of early risk identification in clinical research projects. The main **objective** of the study is to find an accessible, reliable, and verifiable method for early risk identification to plan for risks at the early stages of a project, aiming to prevent the occurrence of risks with negative consequences or to mitigate these negative consequences if they arise during the project. The article employed **methods** of synergetic, comparative analysis, synergetic meta-analysis. The article examines various sources, scientific works by experts in the field of studying and the impact of trends, reforms, practices, and strategies on the economic efficiency and quality of new drug development, e.g., patients' recruitment, patients' retention, clinical project management, patient outsourcing, clinical data collection, regulatory matters in terms of I – IV protocol design strategies. One of the significant aspects explored in the article is the trend in submitting substantial regulatory amendments over the past 12 years. The main **result and scientific novelty** of the research includes demonstrating the relationship between protocol submissions and the risk events that led to the need for changes, which, in turn, allows project management team to identify a primary risk using information of substantial amendment from the beginning of the clinical trial project. By effectively communicating these risks, decision-makers can incorporate them into their business strategies and make well-informed choices that account for potential challenges. A supplementary advantage of this method is its accessibility. The necessary information can be easily obtained from open sources, including official regulatory agency websites. It is proposed that this information be utilized for an initial risk assessment, followed by the development of a structured register for systematic early risk identification. Implementing such a system will empower project teams within biopharmaceutical companies and contract research organizations to enhance their planning processes, optimize budgets, and establish more accurate timelines for clinical trial projects across various phases. This, in turn, will contribute to more efficient resource allocation, improved project execution, and a higher likelihood of successful clinical research outcomes.

**Keywords:** project management, risk management, risk identification, changes, communication.