

Управління демографічними ризиками при проведенні клінічних досліджень

I. A. Голованова

Полтавський державний медичний університет

У статті розглянуто поняття демографічних ризиків, їхні джерела, регуляторні та етичні вимоги, методологічні і операційні підходи до їхнього виявлення й мінімізації, а також механізми моніторингу та управління під час фази планування, виконання й аналізу дослідження.

Мета дослідження: визначити ключові демографічні ризики при проведенні клінічних досліджень та обґрунтувати стратегії їхнього управління з урахуванням міжнародних стандартів і українського контексту.

Матеріали та методи. Використано систематизований огляд наукової літератури, міжнародних регуляторних документів (світові стандарти «Належної клінічної практики» (ICH), рекомендації Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA), Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), Ради міжнародних організацій із медичних наук (CIOMS), Всесвітньої медичної асоціації (WMA)) та національних нормативних актів України, виданих у 2019–2025 рр. Проведено порівняльний аналіз підходів до управління демографічними ризиками, узагальнено результати систематичних оглядів і метааналізів, а також методологічних рекомендацій із підгрупових аналізів, дизайну протоколів, утримання учасників і роботи з пропущеними даними.

Результати. Виявлено, що найпоширенішими джерелами демографічних ризиків є: обмеження критеріїв включення, недооцінка стратегії набору вразливих груп, нерівномірність відсіву та недосконалість підгрупових аналізів. Ключові методи їхньої мінімізації включають: застосування стратифікації та адаптивних дизайнів, визначення цільових показників репрезентативності в протоколі, комплексні стратегії набору й утримання учасників, використання сучасних методів обробки пропущених даних, ризик-орієнтований моніторинг із демографічними індикаторами. В українських умовах, з огляду на воєнний стан, додатково актуальними є оперативні зміни в протоколах і гнучкі механізми збереження безпеки та континуїтету досліджень.

Висновки. Управління демографічними ризиками має бути інтегрованим компонентом усіх фаз клінічних досліджень, що передбачає мультидисциплінарний підхід і баланс між науковою валідністю, етикою та доступністю для учасників.

Ключові слова: демографічні ризики, клінічні дослідження, репрезентативність, вибірка, підгруповий аналіз, утримання пацієнтів, регуляторні вимоги, Україна, охорона здоров'я, пацієнт, управління ризиками.

Management of demographic risks in clinical trials

I. A. Holovanova

The article presents the concept of demographic risks, their sources, regulatory and ethical requirements, methodological and operational approaches to their identification and minimization, as well as monitoring and management mechanisms during the planning, implementation, and analysis phases of the study.

The objective: to identify key demographic risks in clinical trials and to justify strategies for their management, taking into account international standards and the Ukrainian context.

Materials and methods. A systematic review of the scientific literature, international regulatory documents (global standards and recommendations “Good Clinical Practice” (International Council for Harmonisation (ICH)), U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Medical Association (WMA)) and national regulations of Ukraine issued in 2019–2025 were used. A comparative analysis of approaches to demographic risk management was conducted, the results of systematic reviews and meta-analyses were summarized, as well as methodological recommendations on subgroup analyses, protocol design, participant retention and work with missing data.

Results. It was found that the most common sources of demographic risks are restrictions on inclusion criteria, underestimation of the recruitment strategy for vulnerable groups, uneven dropout and imperfect subgroup analyses. Key methods for their minimization include: the use of stratification and adaptive designs; defining target representativeness indicators in the protocol; comprehensive strategies for recruitment and retention of participants; use of modern methods for processing missing data; risk-based monitoring with demographic indicators. In Ukrainian conditions, given the state of war, operational changes in protocols and flexible mechanisms for maintaining safety and continuity of research are additionally relevant.

Conclusions. Demographic risk management should be an integrated component of all phases of clinical trials, which involves a multidisciplinary approach and a balance between scientific validity, ethics and accessibility for participants.

Keywords: demographic risks, clinical trials, representativeness, sample, subgroup analysis, patient retention, regulatory requirements, Ukraine, healthcare, patient, risk management.

Погіршення зовнішньої валідності результатів клінічних досліджень (КД) внаслідок демографічних ризиків (нерівномірного представлення за віком, статтю, етнічністю, соціально-економічним статусом, географією) є глобальною проблемою, яка підриває безпеку й ефективність медичних втручань у реальній популяції.

У статті розглянуто поняття демографічних ризиків, їхні джерела, регуляторні й етичні вимоги, методологічні та операційні підходи до їхнього виявлення й мінімізації, а також механізми моніторингу та управління під час фази планування, виконання та аналізу дослідження. Наведено практичні рекомендації для розробників

протоколів, регуляторів і наглядових органів, включно з контекстом України [1–7].

Мета дослідження: визначити ключові демографічні ризики при проведенні КД та обґрунтувати стратегії їхнього управління з урахуванням міжнародних стандартів і українського контексту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Використано систематизований огляд наукової літератури, міжнародних регуляторних документів (світові стандарти «Належної клінічної практики» (International Council for Harmonisation – ICH), рекомендації Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (U.S. Food and Drug Administration – FDA), Європейського агентства з лікарських засобів (European Medicines Agency – EMA), Ради міжнародних організацій із медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS), Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association – WMA)) та національних нормативних актів України, виданих у 2019–2025 рр. Проведено порівняльний аналіз підходів до управління демографічними ризиками, узагальнено результати систематичних оглядів і метааналізів, а також методологічних рекомендацій із підгрупових аналізів, дизайну протоколів, утримання учасників і роботи з пропущеними даними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ефективність і безпека медичних продуктів, встановлені в ході КД, мають бути застосовні до широкого спектра пацієнтів у реальній практиці. Проте численні огляди засвідчують, що багато досліджень характеризуються обмеженою демографічною репрезентативністю: недостатньою участю жінок у деяких напрямках, недостатнім представленням літніх людей, етнічних та соціально-економічних груп, а також населення із сільських і віддалених регіонів. Це створює ризики для зовнішньої валідності, збільшення побічних реакцій у невивчених підгрупах і нерівностей у доступі до інноваційної терапії [8–13].

Поняття «демографічні ризики» і їхній вплив: під демографічними ризиками розуміють сукупність факторів, що пов'язані з характеристиками населення (вік, стать, етнічність, соціально-економічний статус, географія, рівень освіти, наявність коморбідностей), які можуть призвести до відхилень у зовнішній валідності результатів, систематичній упередженості при інтерпретації ефективності/безпеки та до несправедливого розподілу ризиків і вигод дослідження. Як наслідок, може бути зниження генералізованості результатів, потенційні помилки при виборі дозування, побічних сигналів та неправильні клінічні рекомендації для недостатньо представлених груп [8, 10, 12, 14].

Джерелами демографічних ризиків на різних етапах КД є:

1. Планування і дизайн протоколу КД – обмеження критеріїв включення/виключення, непроєктування стратегії набору підгруп [15–17].
2. Реалізація набору учасників – доступність сайту, логістичні, культурні, мовні та технологіч-

ні бар'єри (цифровий розрив при decentralized clinical trials (DCT)) [13, 18–20].

3. Утримання (retention) – нерівномірні показники відсіву між демографічними групами, що призводить до упередження результатів [2, 21].
4. Аналіз даних – недостатня потужність для підгрупових аналізів, некоректне трактування значущості в підгрупах і невідповідна обробка пропущених даних [22–24].

Міжнародні та національні норми щодо проведення КД наголошують на необхідності наукової цінності й справедливості при підборі учасників. Декларація Гельсінкі, Белмонтський звіт, настанови CIOMS та ICH (особливо E8, E9 та E9(R1)) визначають етичні принципи, вимоги до репрезентативності, планування аналізів та обробки інтеркурентних подій і пропущених даних. Регулятори (FDA, EMA) опублікували настанови з питань збору даних за расою/етнічністю/статтю, підготовки планів диверсифікації набору та щодо дотримання прав вразливих груп. Національні документи (у тому числі нормативні документи Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та настанови Державного експертного центру МОЗ України) імплементують ці вимоги до локального українського контексту і містять положення щодо внесення суттєвих поправок до протоколів в умовах кризи [3, 5, 9, 11, 25–31].

З метою запобігання або зменшення впливу демографічних ризиків мають змінюватися методологічні підходи до управління ризиками:

1. Стратегія планування репрезентативної вибірки має включати до мети протоколу цільові показники представництва (квоти за статтю, віком та етнічною належністю), а також обґрунтування критеріїв відбору [15, 16, 32], використовувати стратифікацію при рандомізації для ключових демографічних змінних (щоб уникнути дисбалансу на початку) [22].
2. Проектні рішення для забезпечення потужності підгруп. Це стосується розрахунку вибірки з урахуванням потреби в аналізах підгруп (попереднє визначення підгруп, корекції для множинних порівнянь). Необхідно попередньо оцінити, чи дослідження має достатню статистичну потужність для висновків у підгрупах. Якщо цього неможливо досягти, роблять позначку як «генерування гіпотез» [22, 23].
3. Використання адаптивних дизайнів та еталонних стратегій: адаптивні дизайни й багатовимірні стратегії набору (наприклад, адаптація залежно від заповнення місць у підгрупах) можуть покращити репрезентативність без надмірного збільшення загальної вибірки. Водночас вони вимагають чіткої статистичної специфікації та погодження з регуляторами [22, 33].
4. Уточнення оцінки та плану на обробку інтеркурентних подій. ICH E9(R1) наголошує, що ясність у формулюванні оцінки (що саме оцінюється) і планування чутливих аналізів дозволяє коректніше інтерпретувати результати за наявності різного рівня відсіву серед демографічних груп [11, 34].

5. Управління пропущеними даними, яке здійснюється шляхом використання сучасних методів (множинна імпутація, аналіз за принципом «намір лікувати» з відповідними чутливими аналізами) і прозорий опис припущень про механізм зникнення даних:

- Missing Completely At Random (MCAR) – пропуски повністю випадкові (імовірність пропуску не залежить ні від спостережуваних даних, ні від неспостережуваних, пропуски виникають абсолютно випадково, частина анкет, наприклад, зіпсувалася під час друку чи випадково загубилася). Аналіз залишається неупередженим, хоча знижується статистична потужність через менший обсяг даних;
- Missing At Random (MAR) – пропуски випадкові, умовно наявні (імовірність пропуску залежить від відомих (спостережуваних) змінних, але не від самих пропущених значень, наприклад, молодші учасники рідше відповідають на питання про рівень доходів, де пропуск залежить від віку (який відомий), але не від самого рівня доходу). Якщо врахувати спостережувані змінні, можна коректно відновлювати пропуски (наприклад, методом множинної імпутації);
- Missing Not At Random (MNAR) – пропуски не випадкові (імовірність пропуску залежить від самого пропущеного значення або невідомих змінних, наприклад, учасники з дуже низьким доходом уникають відповіді на запитання про фінансовий стан, де пропуск прямо пов'язаний із самою величиною доходу). Це найбільш проблематичні випадки, оскільки стандартні методи можуть давати упереджені результати, тому потрібні спеціальні моделі, зокрема моделі з цензуруванням чи моделі вибірки [24, 35–37].

Операційними стратегіями з метою підвищення репрезентативності КД на практиці є:

- підбір і розміщення сайтів: розширення мережі сайтів у різних географічних та соціально-економічних контекстах, співпраця з місцевими лікарями та ком'юніті-організаціями [5, 13];
- комунікація і залучення спільнот: безпосередня робота з громадою, партнерство з лідерами думок, адаптація матеріалів інформованої згоди мовою учасників, культурно-чутлива комунікація [5, 21];
- використання цифрових платформ та розвиток інфраструктури. Децентралізовані підходи (телемедицина, мобільні застосунки, віддалений моніторинг) можуть покращити доступ для віддалених і вразливих груп, але потребують заходів для мінімізації цифрового розриву (надання пристроїв, навчання) [13, 18, 38];
- стратегії утримання: гнучкий графік візитів, компенсації витрат (транспорт, час), регулярна зворотна інформація учасникам про прогрес дослідження, використання персоналізованих підходів для високоризикових груп втрати. Систематичні огляди демонструють, що комплексні стратегії підвищують фактор утримання [2, 14, 21].

Моніторинг, контроль якості й коригувальні дії належать до організаційних технологій щодо мінімізації демографічних ризиків під час проведення КД в умовах війни. Це передбачає впровадження планів з управління ризиками з індикаторами демографічного балансу на етапах набору; підготовку регулярних проміжних звітів для Комітету з моніторингу даних із показниками представництва та відсіву; можливість швидкого внесення суттєвих поправок до протоколу з метою виправлення дисбалансу [15, 31].

Статистичний аналіз підгрупи, множинність тестів, інтерпретація дають чітке попереднє визначення підгрупових аналізів у протоколі; застосування методів контролю множинності (ієрархічні тестування, корекція за Бонферроні, адаптивні методи); використання моделювання взаємодій із достатнім урахуванням обмежень потужності; опис обмежень при інтерпретації «негативних» або «позитивних» ефектів у підгрупах [22, 23, 34]. Особливості менеджменту демографічних ризиків в умовах кризи в Україні полягають у тому, що конфліктні чи надзвичайні обставини (воєнний стан, масова міграція, евакуація пацієнтів) додають специфічні ризики: масові переміщення пацієнтів, призупинення рекрутингу, необхідність швидкої передачі даних між країнами, коригування протоколів. Українські нормативні органи та державний експертний центр оприлюднили рекомендації та дозволяли внесення суттєвих поправок для збереження безпеки учасників і континуїтету досліджень; при цьому важливо мати заздалегідь прописані алгоритми дій у кризових сценаріях [26, 27, 29, 30].

Стосовно розробників протоколів і дослідницьких команд із метою мінімізації демографічних ризиків необхідно: на етапі розробки протоколу КД включити цільові показники репрезентативності та план їхнього досягнення [15, 16]; визначити ключові демографічні змінні для стратифікації й попередні підгрупи для аналізу та описати план контролю множинності [22, 34]; прописати стратегію збору даних про расу/етнічність/соціоекономічні індикатори та забезпечити стандартизовані форми [7, 17]; розробити детальний план утримання учасників і залучення громад [5, 21]; запланувати чутливі аналізи для пропущених даних [24, 35]; впровадити ризик-орієнтований моніторинг із показниками демографічного балансу; визначити порогові значення, при перевищенні яких ініціюються коригувальні дії [15, 31]; у разі кризових сценаріїв (війна) мати готові процедури передачі облікових записів пацієнтів, супутньої медичної документації та механізми внесення оперативних поправок до протоколу [26, 27].

Обмеження та прогалини знань у спеціалістів, дотичних до прийняття оперативних рішень при проведенні КД в умовах війни, мають важливе значення. Попри зростаючу кількість рекомендацій і кейс-стаді, залишається нестача узгоджених методів для кількісного прогнозування впливу демографічних дисбалансів на зовнішню валідність; потрібні додаткові дослідження щодо економічної ефективності інтервенцій із підвищення репрезентативності та щодо кращих практик у DCT для уразливих груп [18, 38–40].

ВИСНОВКИ

Таким чином, управління демографічними ризиками має стати інтегрованою частиною життєвого циклу КД – від протоколу до публікації результатів. Це вимагає мультидисциплінарного підходу: етики, статистики, операційного менеджменту, комунікації та співпраці з місцевими спільнотами. Локальний контекст (наприклад, умови в

Україні під час війни) накладає додаткові вимоги до планування та готовності реагувати на зміни. Дотримання міжнародних і національних настанов, чітке планування оцінювальних даних, попереднє визначення підгрупових цілей і прозорі стратегії для утримання та обробки даних є ключовими компонентами для зниження демографічних ризиків і підвищення надійності результатів.

Відомості про автора

Голованова Ірина Анатоліївна – Полтавський державний медичний університет; тел.: (050) 404-11-64. E-mail: yaryna.ua@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8114-8319

Information about the author

Holovanova Iryna A. – Poltava State Medical University; tel.: (050) 404-11-64. E-mail: yaryna.ua@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8114-8319

ПОСИЛАННЯ

- Gudewicz I. The single center experience with the war-related Ukrainian patients with various cancer diagnoses treated in clinical trials between 2022–2024. *J Clin Oncol*. 2024;42:e23040. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.e23040.
- Poongothai S, Anjana RM, Aarthi R, Unnikrishnan R, Narayan KMV, Ali MK, et al. Strategies for participant retention in long term clinical trials: A participant-centric approaches. *Perspect Clin Res*. 2023;14(1):3-9. doi: 10.4103/picr.picr_161_21.
- Clark TP, Wicentowski RH, Cro S, Sydes MR, Kahan BC. Are estimands being correctly used? A review of UK research protocols. *Trials*. 2025;26(1):310. doi: 10.1186/s13063-025-08991-8.
- U.S. Food and Drug Administration. Collection of race and ethnicity data in clinical trials and clinical studies for FDA-regulated medical products (Draft/Guidance documents on diversity). FDA; 2016. 11 p.
- Kelsey MD, Patrick-Lake B, Abdulai R, Broedl UC, Brown A, Cohn E, et al. Inclusion and diversity in clinical trials: Actionable steps to drive lasting change. *Contemp Clin Trials*. 2022;116:106740. doi: 10.1016/j.cct.2022.106740.
- Kurihara C, Crawley FP, Baroutsou V, Becker S, Franke-Bray B, Granville CA. The continuation of clinical trials in times of war: A need to develop ethics and situationally adaptive clinical research guidelines. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:966220. doi: 10.3389/fmed.2022.966220.
- World Medical Association. WMA DECLARATION OF HELSINKI – ETHICAL PRINCIPLES FOR MEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN PARTICIPANTS [Internet]. In: 75th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, October 2024. Available from: https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/?utm_source=chatgpt.com.
- Owusu-Addo E, Bendor DM, Orkin AM, Chan AW, Welch VA, Treweek S, et al. Recruitment, retention and reporting of variables related to ethnic diversity in randomised controlled trials: an umbrella review. *BMJ Open*. 2024;14(8):e084889. doi: 10.1136/bmjopen-2024-084889.
- Di Muro FM, Dangas K, Ortega R, Vogel B, Batchelor WB, Douglas PS, et al. Preserving and Promoting Clinical Trial Representativeness: A Review of Existing Strategies and the Path Forward. *JAMA Cardiol*. 2025;10(9):954-60. doi: 10.1001/jamacardio.2025.2421.
- Shepherd V, Wood F, Gillies K, O'Connell A, Martin A, Hood K. Recruitment interventions for trials involving adults lacking capacity to consent: methodological and ethical considerations for designing Studies Within a Trial (SWATs). *Trials*. 2022;23(1):756. doi: 10.1186/s13063-022-06705-y.
- Ministry of Health of Ukraine. Medicinal products general considerations regarding conducting clinical trials ICH E8 (R1). ST-N MOZU 42–7.16:2025. Order No. 730; 2025 April 28. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2025. 52 p.
- Titkova A. What Clinical Research Means to Patients in Ukraine, and How Industry Sponsors Can Help [Internet]. DPHARM; 2025. Available from: <https://theconferenceforum.org/editorial/what-clinical-research-means-to-patients-in-ukraine-and-how-industry-sponsors-can-help>.
- Miyata BL, Tafuto B, Jose N. Methods and perceptions of success for patient recruitment in decentralized clinical studies. *J Clin Transl Sci*. 2023;7(1):e232. doi: 10.1017/cts.2023.643.
- Jiang JY, Li A, Romero A, Flowers CR, Nze C. Impact of sociodemographic determinants on enrollment into contemporary lymphoma clinical trials: a systematic review. *Oncologist*. 2025;30(6):oyaf180. doi: 10.1093/oncolo/oyaf180.
- Wang G, Liao TWE, Furfaro D, Celi LA, Ma KSK. Extending Inferences from Randomized Clinical Trials to Target Populations: A Scoping Review of Transportability Methods [Internet]. arXiv. 2024. Available from: <https://arxiv.org/abs/2402.07236>.
- Lynggaard H, Bell J, Löscher C, Besseghir A, Rantell K, Schoder V, et al. Principles and recommendations for incorporating estimands into clinical study protocol templates. *Trials*. 2022;23(1):685. doi: 10.1186/s13063-022-06515-2.
- Herasymchuk T, Rasputniak S, Dobrova V. Clinical Trials Continuity: Ukraine State Expert Center Perspective and Recommendations [Internet]. 2023. In: Special Section: Clinical Research in Ukraine. Global Forum; 2023. Available from: https://globalforum.dialoglobal.org/issue/april-2023/clinical-trial-continuity-ukraine-state-expert-center-perspective-and-recommendations/?utm_source=chatgpt.com.
- Van Rijssel TI, van Delden JJM, Lagerwaard B, Zuidgeest MGP, van Thiel GJM, Trials Home consortium. Diversity in decentralized clinical trials: prioritizing inclusion of underrepresented groups. *BMC Med Ethics*. 2025;26(1):51. doi: 10.1186/s12910-025-01211-7.
- Brøgger-Mikkelsen M, Ali Z, Zibert JR, Andersen AD, Thomsen SF. On-line Patient Recruitment in Clinical Trials: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Med Internet Res*. 2020;22(11):e22179. doi: 10.2196/22179.
- Forsat ND, Palmowski A, Palmowski Y, Boers M, Buttgerit F. Recruitment and Retention of Older People in Clinical Research: A Systematic Literature Review. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(12):2955-63. doi: 10.1111/jgs.16875.
- Brockman TA, Shaw O, Wiepert L, Nguyen QA, Kelpin SS, West I, et al. Community engagement strategies to promote recruitment and participation in clinical research among rural communities: A narrative review. *J Clin Transl Sci*. 2023;7(1):e84. doi: 10.1017/cts.2023.16.
- U.S. Food and Drug Administration. E9(R1) Statistical principles for clinical trials: Addendum: Estimands and sensitivity analysis in clinical trials (Guidance for Industry) [Internet]. FDA; 2021. 19 p.
- Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, Chan AW, Moher D, Mayo-Wilson E, et al. Guidelines for Reporting Outcomes in Trial Reports: The CONSORT-Outcomes 2022 Extension. *JAMA*. 2022;328(22):2252-64. doi: 10.1001/jama.2022.21022.
- Austin PC, White IR, Lee DS, van Buuren S. Missing Data in Clinical Research: A Tutorial on Multiple Imputation. *Can J Cardiol*. 2021;37(9):1322-31. doi: 10.1016/j.cjca.2020.11.010.
- Ministry of Health of Ukraine. On approval of significant amendments to clinical trial protocols and amendments to Appendix No. 38 to the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 13, 2021, No. 1735 [Internet]. 2021. Order No. 2177; 2021 Oct 07. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33147>.
- State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Reference Information on the Clinical Trial Status in Ukraine for the period from 01 January 2024 until 31 Dec 2024. Kyiv: State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine; 2024. 15 p.
- Talbot A, Connor SG, Austin K, Hanon T, Gabbay E, Clay TD. The impact of the 2022 Ukraine/russian conflict on cancer clinical trials. *J Int Med Res*. 2022;50(12):3000605221143284. doi: 10.1177/03000605221143284.
- Bierer BE, Meloney LG, Ahmed HR, White SA. Advancing the inclusion of underrepresented women in clinical research. *Cell Rep Med*. 2022;3(4):100553. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100553.
- Ministry of Health of Ukraine. On conducting a clinical trial and approving significant amendments to the protocols of clinical trials of medicinal products intended for the implementation of measures aimed at preventing the occurrence and spread, localization and elimination of

- coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2021. Order No. 2352; 2021 Oct 27. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ33196>.
30. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Guidelines of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine [Internet]. In: Material with guidelines and documents (2020–2025). Available from: <https://www.dec.gov.ua/materials/nastanovi/>.
31. Shiely F, Murphy D, Millar SR. Clinical research nurse predictions of trial failure, recruitment and retention: a case for their early inclusion in trial design. *Trials*. 2023;24(1):458. doi: 10.1186/s13063-023-07504-9.
32. U.S. Food and Drug Administration. Inclusion of Women and Members of Racial and/or Ethnic Minority Groups in Clinical Research [Internet]. NIH/FDA/academic reviews. 2025. Available from: https://grants.nih.gov/policy-and-compliance/policy-topics/inclusion/women-and-minorities?utm_source=chatgpt.com.
33. International Council for Harmonisation. ICH E9(R1) Estimands and sensitivity analysis in clinical trials. In: Training Module 1: Summary. Addendum to ICH E9 – Statistical Principles for Clinical Trials [Internet]. ICH; 2021. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E9%28R1%29%20Training%20Material%20-%20PDF_0.pdf?utm_source=chatgpt.com.
34. European Medicines Agency (EMA). ICH E9 statistical principles for clinical trials – Scientific guideline [Internet]. London: EMA; 2020. 37 p.
35. Heymans MW, Twisk JWR. Handling missing data in clinical research. *J Clin Epidemiol*. 2022;151:185-8. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.08.016.
36. Statistical Consultancy Team. Methodologies for Missing Data in Clinical Trials [Internet]. 2024. Available from: https://www.quanticate.com/blog/missing-data-in-clinical-trials?utm_source=chatgpt.com.
37. Aziz M, O'Brien EC, Lusk JB, Krishnamurthy S, Garcha V, Brookhart MA, et al. Racial and Ethnic Diversity in Clinical Studies Reported to the FDA: A systematic review [preprint]. *MedRxiv*. 2025. doi: 10.1101/2025.07.21.25331865.
38. Madormo C. Are Decentralized Trials the Future of Clinical Trials? What You Need To Know [Internet]. Health. 2025. Available from: https://www.health.com/decentralized-clinical-trials-11735573?utm_source=chatgpt.com.
39. Tan PT, Cro S, Van Vogt E, Szegedi M, Cornelius VR. A review of the use of controlled multiple imputation in randomised controlled trials with missing outcome data. *BMC Med Res Methodol*. 2021;21(1):72. doi: 10.1186/s12874-021-01261-6.
40. Gujinovic D, Vidak T, Melnikova M, de Sousa NJF, Marušić A. Changes in Registration Parameters for Ongoing Clinical Trials in Ukraine After 2022 Russian Invasion. *JAMA Netw Open*. 2023;6(6):e2320202. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.20202.

Стаття надійшла до редакції 04.09.2025. – Дата першого рішення 09.09.2025. – Стаття подана до друку 20.10.2025