

Испытания лекарственных средств. Этапы



- Эксперимент (опыт) в общем случае – общенаучный метод проверки причинно-следственных гипотез с помощью вмешательства (контролируемого воздействия) в естественное течение изучаемого явления.

Цель эпидемиологических экспериментальных исследований

3

- оценка потенциальной и реальной эффективности и безопасности профилактических и лекарственных средств, способов и схем, предлагаемых для лечения, диагностики и профилактики болезней, противоэпидемических мероприятий.

Классификация экспериментальных эпидемиологических исследований

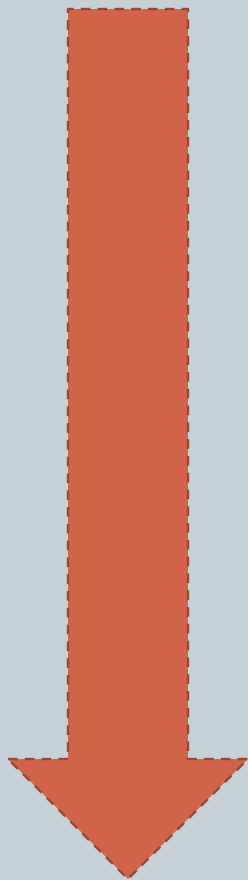
4

| Эксперимент | | Цель |
|-------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нерандомизированное клиническое исследование | | Оценка безопасности лекарственных средств |
| Рандомизированное исследование | клиническое | Оценка потенциальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов и лекарственных средств |
| Рандомизированное исследование | полевое | Оценка потенциальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов |
| Сплошное полевое исследование | | Оценка реальной эффективности и безопасности иммунобиологических препаратов и лекарственных средств |

Этапы создания лекарственного средства

5

- Разработка ЛС
- Доклинические исследования
- Клинические исследования



Открытие и разработка нового лекарства⁶



Медицинская необходимость

7

- Системные заболевания
- Болезнь Альцгеймера
- ВИЧ инфекция
- Диабет
- Злокачественные новообразования
- Сердечно-сосудистые заболевания
- Туберкулез
- Резистентность патогенных микроорганизмов
- Редкие заболевания

Good Clinical Practice (GCP)

Добросовестная (надлежащая, качественная) клиническая практика

8

Стандарты, в соответствии с которыми планируется, проводятся клинические испытания и представляются их результаты.

Достоверность
полученных результатов

Защита прав,
благополучия
и конфиденциальности
субъектов исследования

Лекарственные средства

9

- вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;

Глава 5. Разработка, доклинические исследования лекарственных средств, а также клинические исследования лекарственных препаратов для ветеринарного применения

10

- **Статья 10. Разработка лекарственных средств**
- 1. Разработка лекарственных средств включает в себя поиск новых фармакологически активных веществ, последующее изучение их лекарственных свойств, доклинические исследования, разработку технологий производства фармацевтических субстанций, разработку составов и технологий производства лекарственных препаратов.

Разработчик лекарственного средства

11

- организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований лекарственного средства, клинических исследований лекарственного препарата, а также на технологию производства лекарственного средства

Воспроизведенное лекарственное средство

12

лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства

Доклиническое исследование лекарственного средства

13

- биологические, иммунологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства
- микробиологические, токсикологические,

Статья 11. Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения

14

- проводится путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства.

Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения

15

- проводится в соответствии с правилами лабораторной практики, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти

Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения

16

- разработчики лекарственных средств могут привлекать научно-исследовательские организации, образовательные учреждения высшего профессионального образования, имеющие необходимую материально-техническую базу и квалифицированных специалистов в соответствующей области исследования.

Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения

17

- проводится по утвержденному разработчиком лекарственного средства плану с ведением протокола этого исследования и составлением отчета, в котором содержатся результаты этого исследования и заключение о возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

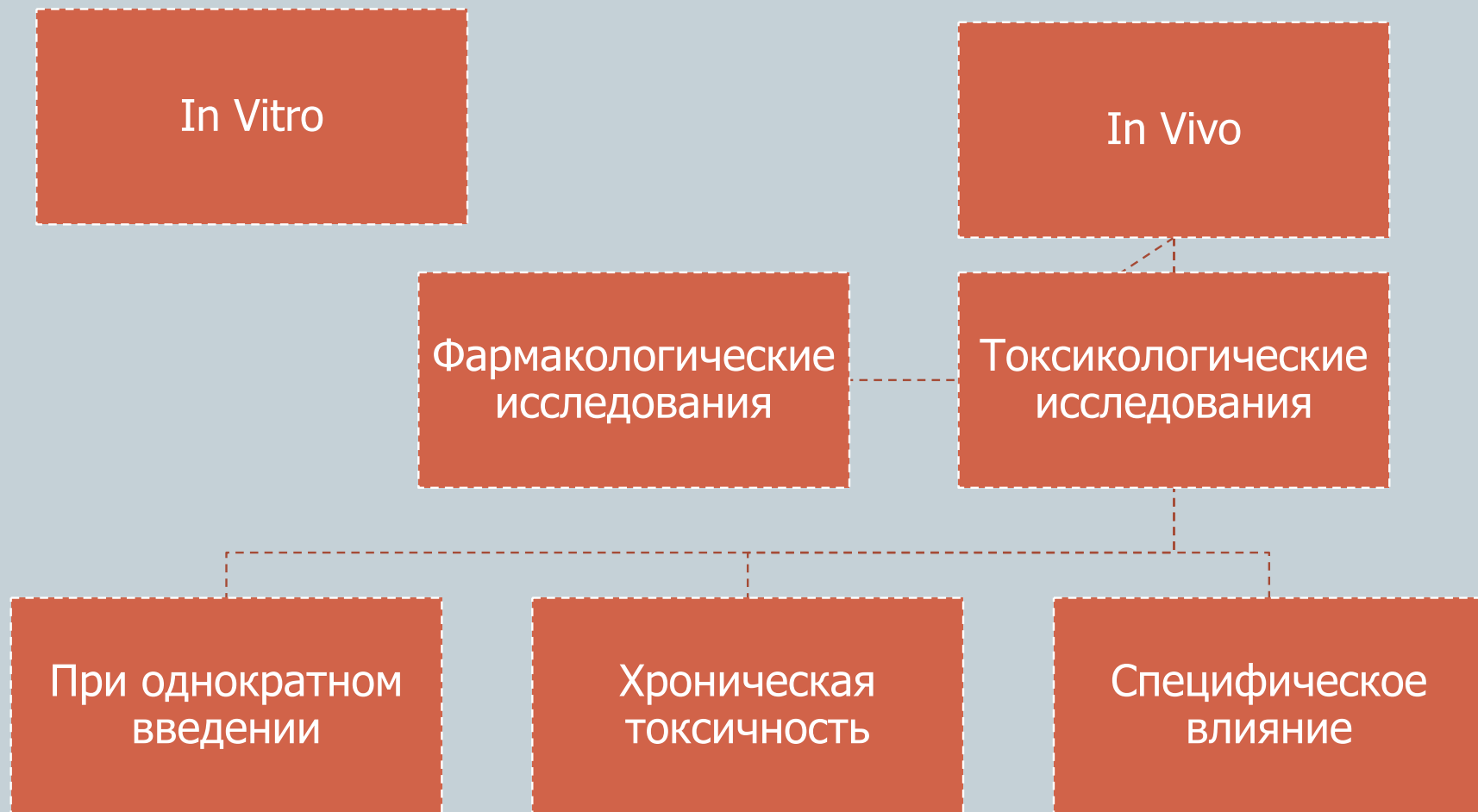
Доклиническое исследование лекарственного средства для медицинского применения

18

- Результаты доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения могут быть представлены в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти в установленном порядке в целях государственной регистрации лекарственного препарата.

Доклинические исследования

19



Статья 22. Решение о проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения

20

2. Решение о проведении клинических исследований конкретного лекарственного средства принимается федеральным органом контроля качества лекарственных средств на основании следующих документов:

- 1) заявления организации - разработчика лекарственного средства;
- 2) положительного заключения комитета по этике при федеральном органе контроля качества лекарственных средств;
- 3) отчета и заключения о доклинических исследованиях лекарственного средства;

Клиническое исследование (испытание)

21

- любое систематическое исследование медицинского продукта с участием людей в качестве субъектов (пациентов или здоровых добровольцев) с целью оценки его фармакокинетики, эффективности и безопасности

Клиническое исследование лекарственного препарата

22

- изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами;

Статья 38 . Клинические исследования лекарственных препаратов

23

Фаза I

- установление безопасности лекарственных препаратов для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами

Фаза II

- подбор оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения для пациентов с определенным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами здоровых добровольцев

Статья 38 . Клинические исследования лекарственных препаратов

24

Фаза III

- установление безопасности лекарственного препарата и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев

Фаза IV

- изучение возможности расширения показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов

Цели клинических исследований

25

- Оценка терапевтической эффективности и переносимости нового фармакологического средства
- Установление наиболее рациональных доз и схем его применения
- Сравнительная характеристика с уже существующими (биоэквивалентность препаратов)

Фазы (этапы) клинических исследований лекарственных средств

Фаза I

(фармакологические-токсикологические)

27

- первые исследования на человеке (10-40-80 чел.)
- Здоровые добровольцы (исключение – онкология, СПИД, психические заболевания, др.)
- главная цель – **безопасность и переносимость, возможность дальнейшего исследования**
- переносимость однократной дозы препарата
- наибольшая переносимая доза
- наименьшая эффективная доза
- фармакокинетические параметры
- фармакодинамические эффекты
- нежелательные явления

Фаза I (фармакологические-токсикологические)

28

- фармакокинетика у человека
- Фармакодинамика:
 - ✓ связь доза/эффект
 - ✓ длительность эффекта
- юридические проблемы – разрешение первого применения
- этические проблемы – охрана определенных групп (детей, беременных)
- Дизайн – открытый, простой слепой
- Продолжительность – 0,5-1 год

Особенности фазы I

29

- небольшое число добровольцев, от 4 до 24 человек (до 80 человек в течение всей фазы)
- исследование проводится в 1 центре
- состояние здоровья субъектов исследования тщательно контролируется (находятся под круглосуточным наблюдением)

Преимущества фазы I

30

- легче набрать нужное количество здоровых добровольцев
- здоровые лица более дисциплинированы в соблюдении режима и схемы назначенной терапии
- легче стандартизировать условия проведения КИ
- легче интерпретировать данные КИ

Фаза II

31

Фаза II

32

- первые контролируемые исследования у пациентов (50-300-800 чел.)
- главная цель – установление эффективности, определение оптимальных режимов дозирования, оценка безопасности

Фаза IIa

33

- Пилотные исследования эффективности (и безопасности) у некоторых отобранных популяций больных с целью лечения, профилактики или диагностики

Цели Фазы II

34

- оценка краткосрочной безопасности лекарственного средства
- определение предельных дозировок при новом терапевтическом показании
- первичная оценка эффективности
- определение некоторых деталей (например, размера выборки), требуемых для разработки протокола более обширного КИ
- оценка методологии, которая может быть использована в другом КИ
- выработка клинического опыта работы с препаратом у исследовательского персонала в открытом исследовании, перед проведением двойного слепого исследования

Фаза IIb

35

- Базисные исследования, т.е. более обширные исследования у пациентов с заболеванием
- ЦЕЛЬ: привести убедительные доказательства эффективности и безопасности нового препарата
- основа для планирования исследования III фазы
- «критический момент в создании нового препарата»

Особенности Фаза IIb

36

- Плацебо-контролируемые исследования
- Количество пациентов – 40-300
- Ориентировочные исследования у больных
- Исследования при новых показаниях
- Слепой/двойной слепой метод
- Рандомизированное/нерандомизированное
- Продолжительность 1-2 года

Фаза III

37

Особенности Фазы III

38

- 1000 – 3000 пациентов
- Исследуются характер и профиль нежелательных лекарственных реакций
- Изучаются клинически значимые лекарственные взаимодействия
- Влияние возраста, сопутствующей патологии
- Двойные слепые контролируемые рандомизированные исследования
- Продолжительность – несколько лет

Особенности Фазы III

39

- условия максимально приближены к обычной медицинской практике
- Результаты являются основой для создания инструкций по применению препарата и для принятия решения официальными инстанциями о регистрации ЛС и возможности его медицинского использования

Задачи Фазы III

40

- доказательство эффективности и безопасности
- демонстрация терапевтических преимуществ
- фармакоэкономика и качество жизни
- подтверждение любых взаимодействий с сопутствующими препаратами

фаза IIIa

```
graph TD; A[фаза IIIa] --> B[заявление на регистрацию]; B --> C[фаза IIIb]; C --> D[регистрация];
```

заявление на регистрацию

фаза IIIb

регистрация

Фаза IIIb

42

- Исследования, проходящие в период от подачи материалов для регистрации препарата в официальные инстанции до момента регистрации и получения разрешения на медицинское применение
- Получить некоторые дополнительные сведения о препарате, оценить качество жизни, перспективы препарата на рынке и т. д.

Фаза IV

43

- после начала продажи препарата
- Постмаркетинговые (пострегистрационные)
- Цель: получить более подробную информацию об эффективности и безопасности препарата, о различных лекарственных формах
- Проследить длительное применение препарата у разных групп пациентов, при наличии факторов риска и т. д.
- Большое количество пациентов (позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся НЯ)

Субъекты фазы IV

44

- Больные заболеванием, для лечения которого данное ЛС зарегистрировано (тысячи чел.)
- Новые группы больных (возрастные, расовые) после регистрации ЛС

Задачи фазы IV

45

- расширение терапевтического профиля
- дополнительная информация об эффективности
- различные лекарственные формы, дозы,
- режимы и длительность лечения
- лекарственные взаимодействия
- новые группы пациентов (возраст, раса или др.)

Особенности проведения КИ для женщин

46

- женщины детородного возраста могут принимать участие в КИ при надежном предохранении от беременности оральными контрацептивами или барьерными методами
- перед включением в КИ женщины детородного возраста обязательно проходят тест на беременность
- в ходе исследования проводить контролируемую контрацепцию

ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Многоцентровое клиническое исследование лекарственного препарата

48

- клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в двух и более медицинских организациях по единому протоколу клинического исследования лекарственного препарата

Международное многоцентровое клиническое исследование

49

- клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в различных странах по единому протоколу клинического исследования лекарственного препарата

Статья 38. Клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения

50

- В отношении воспроизведенных лекарственных препаратов для медицинского применения проводятся исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Исследование биоэквивалентности лекарственного препарата

51

- вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения фармацевтической субстанции, количества фармацевтической субстанции, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке соответствующему оригинальному лекарственному препарату

Исследование терапевтической эквивалентности

52

- вид клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении

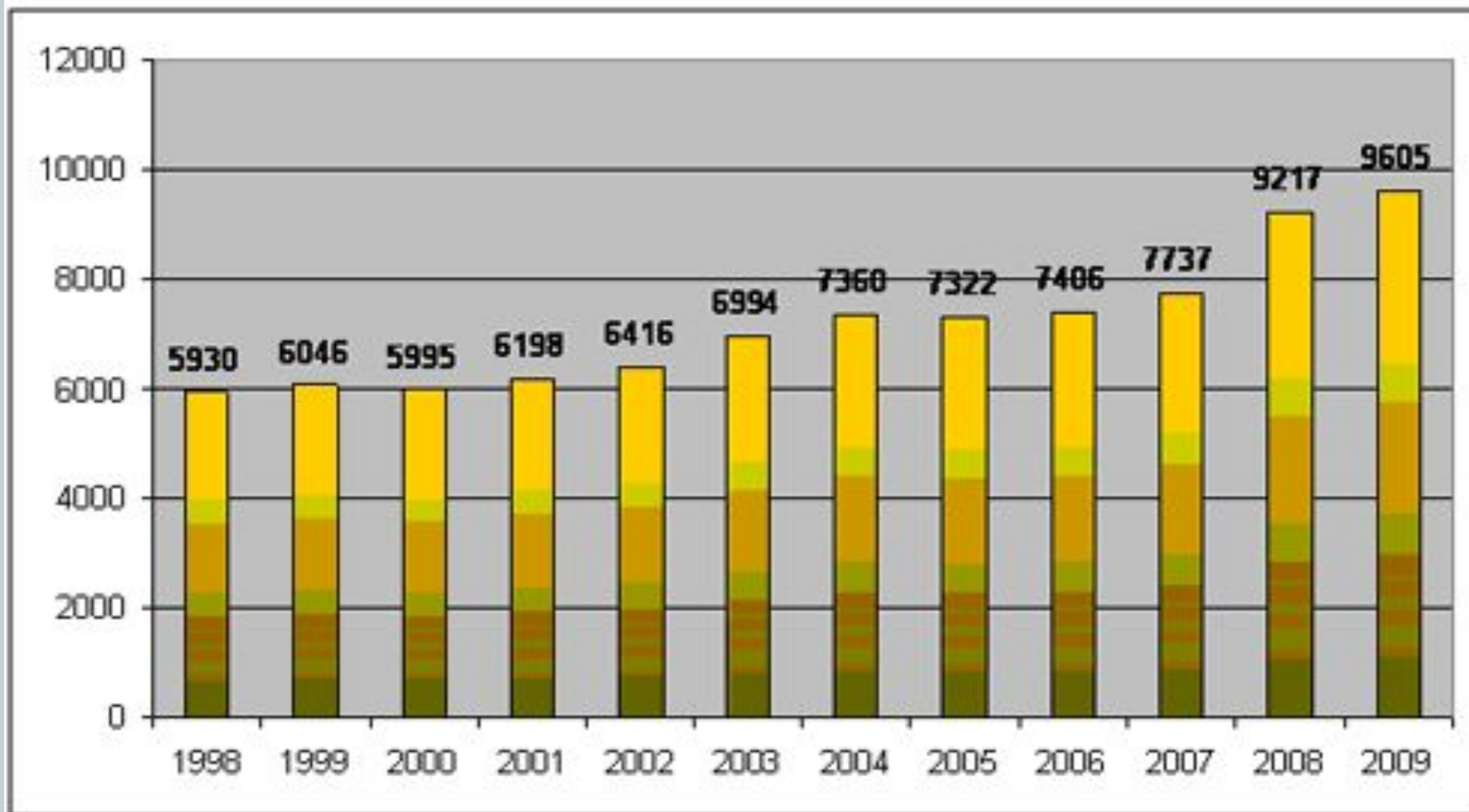
Исследование терапевтической эквивалентности

53

- **Биодоступность** отражает количество неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания) относительно исходной дозы лекарственного средства.
- **Биоэквивалентность** - два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного средства.

Общее количество исследований и проектов в области разработок ЛС

54



Особенности исследований медицинских иммунобиологических препаратов

Фаза I

56

- Лабораторные испытания вакцин – исследование физических свойств, химического состава, доклиническое изучение токсичности и безопасности на лабораторных животных. Изучение иммуногенности на лабораторных животных. Определение концентрации антигена.

Фаза II

57

- Ограниченные исследования на иммуногенность и безопасность. Исследование осуществляется только после положительного заключения этического комитета, национального органа контроля медико-биологических препаратов на добровольцах. Определение правильной концентрации антигена, количества компонентов вакцины, техники изготовления, эффекта последующих доз и основных побочных реакций. Окончательный выбор типа вакцины для проведения третьей фазы (рандомизированное клиническое исследование).

Фаза III

58

- Широкомасштабные испытания вакцин-кандидатов на здоровых пациентах (тысячи добровольцев).
Определение эффективности вакцины и побочных реакций. Определение длительности наблюдения (обычно 1-2 года, но не менее 6 месяцев). Измерение эффективности, а также частоты и типов побочных реакций (рандомизированное полевое исследование).

Фаза IV

59

- Постлицензионный контроль качества вакцин.
Продолжение исследования частоты и силы побочных реакций, реальной эффективности в полевом опыте (сплошное полевое исследование).

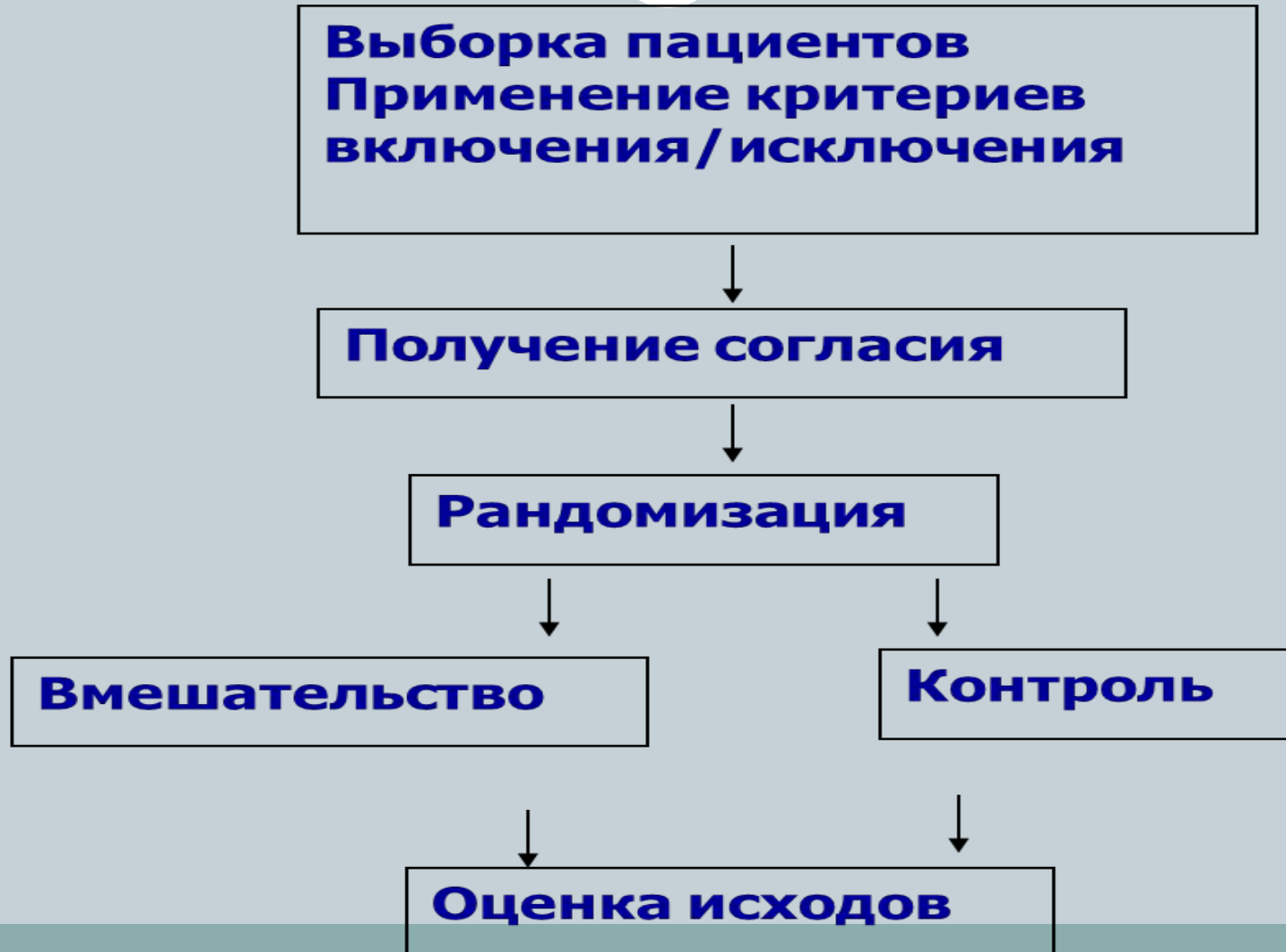
Дизайн КИ

60

- Исследования типа «до – после»
- Исторический контроль
- Испытание в параллельных группах:
 - Независимые выборки
 - Связанные выборки (метчирование пар)
- Перекрестное испытание
- Факторная структура эксперимента

Испытания в параллельных группах с независимой выборкой

61



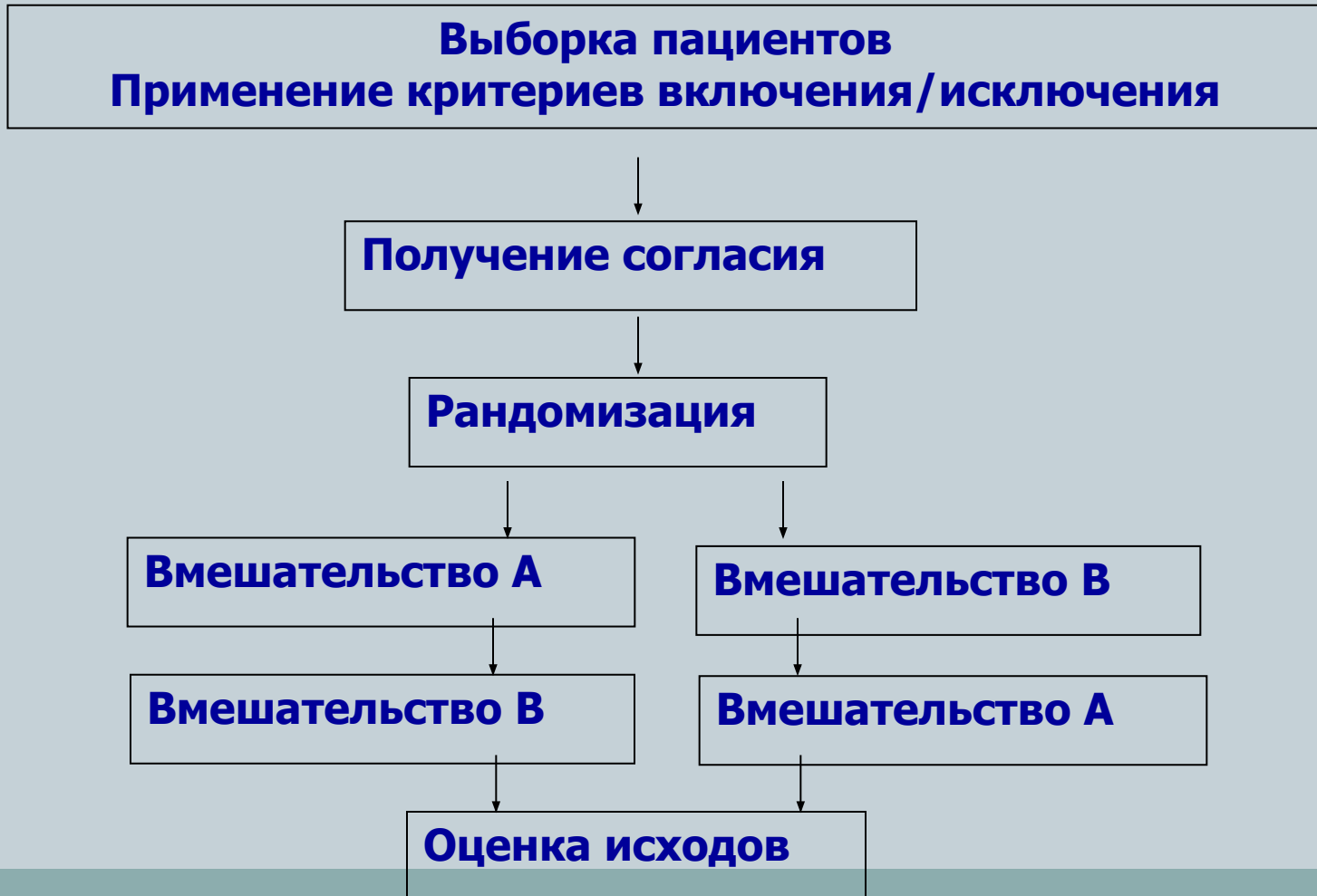
Испытание в параллельных группах со связанной выборкой

62



Перекрестное испытание

63



Факторная структура эксперимента

64

| | Препарат А | Плацебо |
|------------|----------------------------|----------------------------|
| Препарат В | Препараты А и В | Препарат В + Плацебо |
| Плацебо | Препарат А + Плацебо | Плацебо |