



Лекция 3

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



Клиническое исследование (КИ) – это изучение клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств исследуемого препарата у человека, включая процессы всасывания, распределения, изменения и выведения, с целью получения научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности ЛС; данных об ожидаемых ПЭ от применения ЛС и эффектах взаимодействия с другими ЛС.

В процессе КИ новых ЛС выделяют 4 взаимосвязанные фазы:

1. Определение безопасности ЛС и установление диапазона переносимых доз. Исследования проводят с участием здоровых мужчин-добровольцев, в исключительных случаях – больных.
2. Определение эффективности и переносимости ЛС. Подбирается минимальная эффективная доза, определяются широта терапевтического действия и поддерживающая доза. Исследования проводят на больных той нозологией, для которой предназначен исследуемый препарат (50-300 человек).
3. Уточнение эффективности и безопасности ЛС, его взаимодействие с другими ЛС в сравнении со стандартными методами лечения. Исследования проводят у большого числа пациентов (тысячи больных).
4. Пострегистрационные (маркетинговые) исследования изучают токсические действия препарата при длительном приеме, выявляют редкие побочные эффекты.

Нормативные документы

- Закон Украины «О лекарственных средствах»
- ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических исследований в Украине»
- Приказ Минздрава Украины «Об утверждении Правил клинической практики в Украине»

Государственный контроль клинических исследований лекарственных средств



ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ:

- **открытое**, когда все участники испытаний знают, какой препарат получает больной;

✉ - **простое слепое** – больной не знает, а исследователь знает, какое лечение было назначено;

✉ **в двойном слепом** – ни штат исследователей, ни больной не знают, получает ли он препарат или плацебо;

✉ **тройное слепое** – ни штат исследователей, ни проверяющий, ни больной не знают, каким препаратом лечится больной.



ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ:

(продолжение)



Биоэквивалентность – основной вид контроля воспроизведенных ЛС, не отличающихся лекарственной формой и содержанием действующих веществ от соответствующих оригинальных препаратов.

Позволяет сделать обоснование заключения о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки. Проводится с участием здоровых добровольцев.



Объектом изучения КИ являются ЛС как отечественного, так и зарубежного производства, область применения которых затрагивает все известные разделы медицины.

Наибольшее количество ЛС относится к:

- препаратам ССС;
- ЛС, используемые для лечения неврологических заболеваний;
- онкологических заболеваний



Одной из тенденций в развитии сектора КИ в Украине следует признать быстрый рост числа КИ на биоэквивалентность препаратов-дженериков. Указанная тенденция вполне соответствует особенностям украинского фармацевтического рынка: как известно, он представляет собой рынок воспроизведенных препаратов.



КИ проводятся в соответствии с международным стандартом – **Good Clinical Practice (GCP)**

Принципы GCP

- ❏ КИ должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинской декларацией и отраженными в GCP и нормативных требованиях;
- ❏ До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования (польза оправдывает риск).
- ❏ Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.
- ❏ Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной для обоснования предполагаемого КИ;
- ❏ КИ должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе;
- ❏ КИ должны проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным Этическим советом организации и независимым этическим комитетом;
- ❏ Ответственность за оказываемую субъектом медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач;

Принципы GCP (продолжение)

- ❏ Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач;
- ❏ Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в эксперимент;
- ❏ Всю полученную в КИ информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации;
- ❏ Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь;
- ❏ Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами добротной производственной практики (**good manufacturing practice – GMP**);
- ❏ Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.








ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

Основными задачами этического комитета являются:





- 📌 Проведение качественной этической экспертизы материалов КИ ЛС с целью защиты испытуемых от возможных негативных последствий применения ЛС;
- 📌 Уточнение степени этической обоснованности проведения КИ ЛС и предполагаемой эффективности и безопасности изучаемых ЛС;
- 📌 Подготовка заключений о целесообразности проведения КИ ЛС.



Для проведения оценки рисков и ожидаемой пользы ЭК должен убедиться что:

-  Необходимые данные не могут быть получены без привлечения к исследованию людей;
-  Исследование рационально спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур для испытуемых;
-  Исследование служит получению важных результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения данного заболевания;
-  Исследование базируется на результатах лабораторных данных и экспериментов на животных, а ожидаемые данные лишь подтвердят его обоснованность;
-  Ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск, является минимальным;
-  Исследователь обладает достаточной информацией о предсказуемости любых возможных неблагоприятных последствий исследования;
-  Испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного добровольного согласия.

При получении согласия на биомедицинское исследование, гражданину должна быть предоставлена следующая информация::

-  о ЛС и сущности КИ указанного ЛС;
-  об ожидаемой эффективности, безопасности ЛС, степени риска для пациента;
-  о действиях пациента в случае непредвиденных эффектов ЛС на состояние его здоровья;
-  об условиях страхования здоровья пациента.




ПАЦИЕНТ ИМЕЕТ ПРАВО ОТКАЗАТЬСЯ ОТ УЧАСТИЯ В КИ НА ЛЮБОЙ СТАДИИ ИХ ПРОВЕДЕНИЯ.

В случае согласия пациента участвовать в КИ, он подписывает информационное согласие.

Информсогласие (согласие информированного пациента) гарантирует, что будущие испытуемые понимают характер исследования и могут со знанием дела добровольно принять решение о своем участии или неучастии. Данная гарантия защищает все стороны: как испытуемого, к самостоятельности которого проявляется уважение, так и исследователя, который в противном случае вступает в противоречие с законом.

Информсогласие является одним из **ГЛАВНЫХ** этических требований к исследованиям с участием людей; отражает фундаментальный принцип уважения личности

НВ!!! ЗАПРЕЩЕНО ПРОВЕДЕНИЕ КИ С УЧАСТИЕМ:

-  **Несовершеннолетних, не имеющих родителей;**
-  **Беременных женщин, за исключением случаев, если проводятся КИ ЛС, предназначенных для беременных женщин, и когда полностью исключен риск нанесения вреда беременной женщине и плоду;**
-  **Лиц отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также лиц, находящихся под стражей в следственных изоляторах, без их письменного информированного согласия.**

Допускаются КИ ЛС, предназначенных для лечения психических заболеваний с привлечением лиц с психическими заболеваниями и признанных недееспособными в порядке, установленном Законом Украины «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании».

КИ ЛС в этом случае проводятся при наличии письменного согласия законных представителей указанных лиц.

Декларации:

Хельсинкская декларация: биомедицинские исследования с участием людей должны соответствовать общепринятым научным принципам и основываться на адекватно проведенных лабораторных исследованиях и экспериментах на животных, а также на достаточном знании научной литературы. Должны проводиться квалифицированным персоналом под наблюдением опытного врача.

Декларации (продолжение):

«Международное руководство по этике биомедицинских исследований с вовлечением человека» (*Совет Международных организаций по медицинской науке CIOMS; Женева, 1993*): - приняты рекомендации исследователей, спонсоров, представителей здравоохранения и этических комитетов о том, как внедрять этические принципы, касающиеся всех лиц, включая пациентов, участвующих в КИ.

Декларации (продолжение):

«Конвенция о защите прав человека и человеческого достоинства в связи с применением биологии и медицины : конвенция о правах человека в биомедицине » (Парламентская ассамблея Совета Европы, Овьедо, 1997):

- нормы, заложенные в Конвенции. имеют не только силу морального призыва – каждое государство, присоединившееся к ней, берет на себя обязательство воплотить «основные ее положения в национальном законодательстве.

Согласно конвенции интересы и благо отдельного человека превалируют над интересами общества и науки.

**Программа исследования нового
лечебного средства на человеке
состоит из четырех фаз исследований.**

- **Первые три** проводятся при регистрации лечебного средства.
- **Четвертая стадия** называется послереестрационной (postmarketing) и проводится после того как препарат разрешен к медицинскому применению.

К началу клинических исследований должна быть представлена следующая информация:

- *описание* процесса химического синтеза, включая данные о структуре и чистоте препарата;
- *фармакологический профиль* лечебного средства, его фармакокинетические характеристики и даны о биологической активности, перспективности использования препарата;
- *результаты острой и хронической токсичности* в эксперименте, не меньше чем на двух видах экспериментальных животных (лицах мужской и женской стадии). Эти данные должны быть полученные при исследованные токсичности на протяжении 2-12 недель с ежедневным введением препарата в дозе, которая отвечает дозированию для людей;

- **характер, выраженность и продолжительность фармакологического действия;**
- **частота и степень тяжести побочных явлений;**
- **скорость развития эффектов;**
- **поворотность эффектов;**
- **продолжительность эффектов;**
- **зависимость эффекта от дозы.**

На I фазе клинических исследований оцениваются следующие характеристики лечебного средства:

- переносимость и безопасность,
- влияние на основные физиологические показатели,
- константы скорости элиминации, абсорбции и экскреции
- пиковая концентрация в сыворотке крови,
- необходимое время для максимальной концентрации,

- **метаболизм и взаимодействие,**
- **период полувывода лечебного средства.**
- **фармакокинетические и фармакодинамические показатели,**
- **связь с белками,**
- **сравнение форм (например, раствор - твердая форма) и дозирования**
- **площадь под кривой «концентрация - время»**
- **активность.**

Главной целью II фазы есть доведения клинической эффективности лечебного средства при исследовании определенной группы пациентов, а также определение терапевтического уровня дозирования лечебного средства.

- **В исследованиях II фазы принимают участие от 200 до 600 пациентов с таким заболеванием или симптомом, при котором может использоваться разработанное лечебное средство.**

При проведении исследований II фазы необходимо придерживаться следующих условий:

- наличие контрольной группы, которая существенно не отличается за составом и численностью от основной группы;
- пациенты основной и контрольной должны быть одиночке за статью, возраста, исходному фоновому лечению (его желательно прекратить за 2-4 недели к началу испытаний).
- использование рандомизации при распределении пациентов на группы - группы формируются способом случайного распределения.

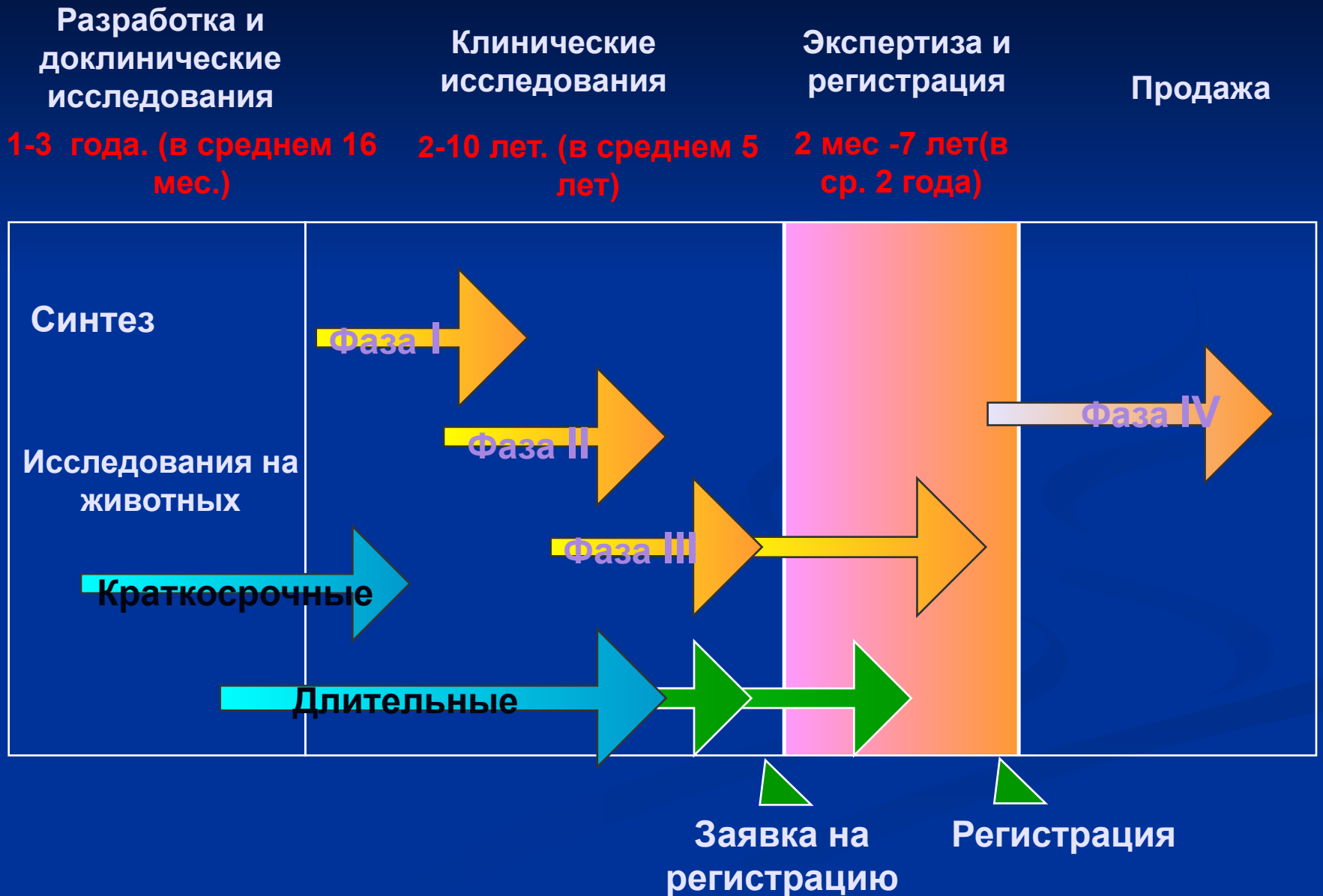
На протяжении III фазы клинических исследований проводят так называемые «мегаисследования» - исследование при участии 10000 пациентов.

- **Результаты исследований III фазы являются основой для принятия решения о регистрации препарата, возможности его медицинского применения.**

IV фаза исследований может быть использована для оценки следующих данных:

- **усовершенствование схем дозирования лечебного средства;**
- **разнообразных сроков лечения лечебным средством;**
- **взаимодействия с пищей и/или другими препаратами;**
- **сравнительного анализа других стандартных курсов лечения;**
- **дополнительных вековых групп и других типов пациентов;**
- **дополнительных данных, которые относятся к экономическим показателям;**

Внедрение нового лекарственного средства



Официальная информация о препарате



Рекламная информация о препарате

Документы, необходимые для получения разрешения на проведение КИ

- Заявление
- Протокол клинического исследования
- Брошюра исследователя
- Информация для пациента с формой информированного согласия
- Индивидуальная регистрационная карта
- Перечень клинических баз
- CV главных исследователей
- Страховой полис
- Договор о проведении исследования
- Страховой полис исследователей по риску гражданской ответственности

Критерии оценки материалов, представленных для получения разрешения и отчетов о клинических исследований.

- Соответствие стандарту GCP;
- Адекватность маркеров и методик контроля эффективности и безопасности;
- Адекватность временных периодов контроля параметров эффективности и безопасности.

Протокол клинического исследования (типичные ошибки)

- **При составлении протокола КИ:**
 - Отсутствует обоснование исследования данного ЛС по данному показанию;
 - Отсутствуют данные доклинических и клинических (если применимо) исследований;
 - Не указываются задачи исследования (первичная и вторичные цели), гипотезы исследования;
 - Смешиваются понятия первичной цели исследования и критериев эффективности
 - Статистика! Вместо обоснования выборки и статистической мощности: «обработка будет производиться при помощи РС, Excel, по методу Стьюдента и т.д.»
 - Процедуры исследования в протоколе описаны нечетко, позволяя неоднозначную трактовку
 - Протоколы не датированы, версии не указываются

Отчет клинического исследования (типичные ошибки)

- При представлении отчета КИ:
 - Нечетко описаны исследуемые популяции, что не позволяет сделать вывод об однородности популяции;
 - Нет указания на включение/невключение в статистическую обработку выбывших пациентов;
 - Нет указания об использовании сопутствующей терапии и ее учета при статистической оценке;
 - Нет указаний на тяжесть и разрешение НЯ (например у 2 пациентов отмечалась головная боль – нет сроков, методов лечения исхода и т.д.);
 - Почти всегда отсутствует информация по комплайентности пациентов;
 - Предоставляются не сводные отчеты из всех центров, участвовавших в исследовании, а отдельные отчеты из каждого центра...

Пострегистрационные клинические исследования

- Периодический отчет по безопасности
 - Данные пострегистрационных клинических исследований
- Данные наблюдательных исследований

Изменения в разделах безопасности лекарственного препарата (изменение частоты нежелательных явлений, новые нежелательные явления, изменения в ограничении в разделах безопасности и т.д.)

Данные проспективных клинических исследований

Новые показания

Гуманитарные катастрофы, связанные с ЛС



- 1937 – р-р
сульфаниламида
в
диэтиленгликоле
- 1964 – талидомид
- 1983 – зомепирак
- 1983 - осмозин
- 1982 –
беноксапрофен
- 2001 -
церивастатин

Мониторинг побочных эффектов лекарственных средств



«Идеальное» лекарство:

- Эффективное
- Безопасное
- Удобное (для приема)
- Доступное (по цене)



Чем мы лечим?

- Оригинальными лекарствами
- Генерическими (воспроизведенными) лекарствами

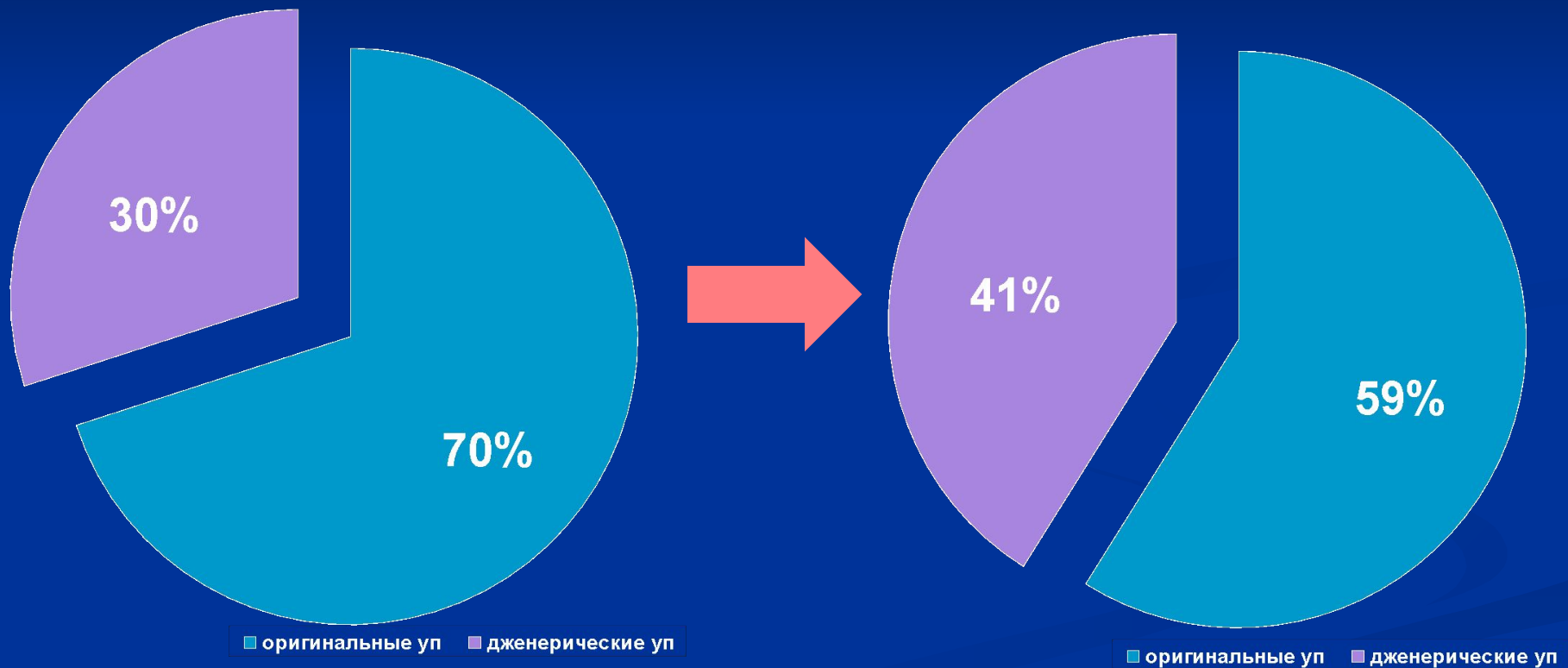


Доля генериков на фармацевтических рынках



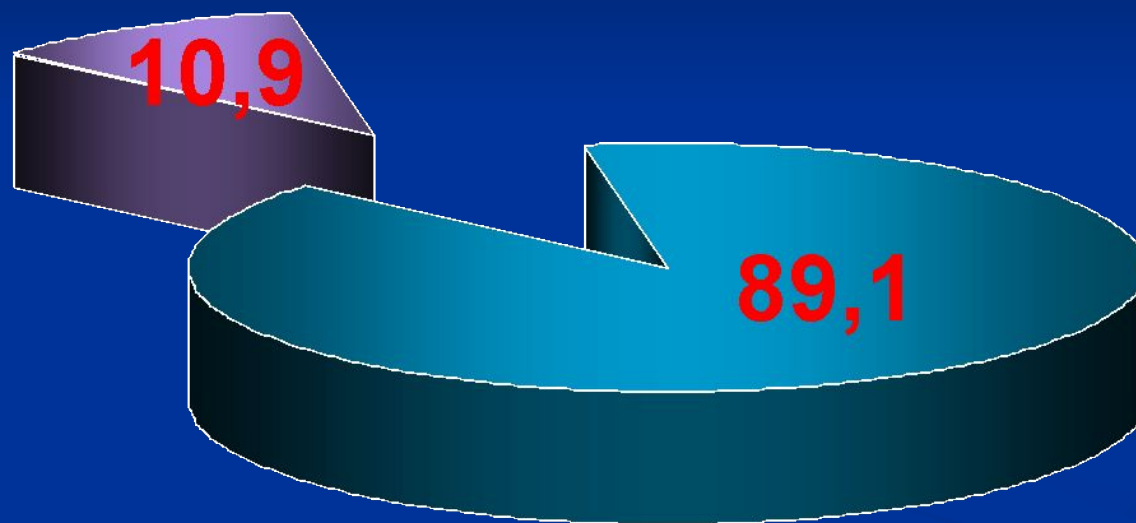
...правительства и страховые компании принимают меры по снижению расходов на лечение, увеличивая долю генериков.

Потребление ЛС в Великобритании



А ЧТО У НАС?

- дженерики уп
- оригинальные уп



Экспансия генериков:

ВЫГОДЫ

- Снижение затрат на лечение
- Доступность современных ЛС для большинства пациентов
- Сдерживание роста цен на оригинальные препараты
- Стимуляция лидеров фарминдустрии к разработке принципиально новых лекарств

Экспансия дженериков: проблемы

Большое количество копий оригинального препарата затрудняет оценку качества конкретного дженерического препарата



Крайние суждения в отношении генерических лекарственных средств

- Генерики, если они зарегистрированы, всегда терапевтически эквивалентны оригинальному препарату

- так утверждают те, кто в той или иной степени причастен к регистрации генериков и представители компаний, выпускающих генерики

- Генерики всегда хуже оригинальных препаратов: они менее эффективны и чаще дают побочные действия

- так утверждают представители компаний, выпускающих оригинальные препараты

Принятые доказательства эквивалентности генерических лекарственных средств

1. Сравнение биоэквивалентности.
2. Сравнение терапевтической эквивалентности.



**ЛЕКАРСТВО-ГЕНЕРИК ПОВТОРЯЕТ
ЭФФЕКТ ОРИГИНАЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЕСЛИ
ЕСТЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЕГО
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ
ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ**

**Всегда ли генерические
лекарственные средства так же
безопасны, как оригинальные
препараты ?**



Когда можно быть уверенным в качестве генерического лекарственного средства

- Если он производится в соответствии с (Европейским) стандартом GMP.
- Если компания-производитель предоставляет данные его био- и терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.
- Если есть данные о том, что он зарегистрирован и продается в странах Западной Европы и США (**жесткие требования к регистрации**).

**Европейские компании включают
информацию о безопасности
производимых ими препаратов
в регулярно обновляемые отчеты
по безопасности (PSUR) для
регуляторных органов Евросоюза**



КОНЦЕПЦИЯ «ПЕРСОНАЛЬНЫХ» ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ- (П-лекарств)

**ВЫБОР П-ЛЕКАРСТВА ОСНОВАН
НА УЧЕТЕ СЛЕДУЮЩИХ
КРИТЕРИЕВ:**

- ***ЭФФЕКТИВНОСТЬ***
- ***БЕЗОПАСНОСТЬ***
- ***ПРИЕМЛЕМОСТЬ***
- ***СТОИМОСТЬ***

КОНЦЕПЦИЯ «ПЕРСОНАЛЬНЫХ» ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ- (П-лекарств)

- **П - лекарства - это лекарственные средства, которые врач на основании достоверной научной информации выбрал для назначения своим пациентам в качестве приоритетных средств**

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОБОСНОВАННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ П-ЛЕКАРСТВА КОНКРЕТНОМУ ПАЦИЕНТУ

- **ЭФФЕКТИВНОСТЬ** - анализ фармакодинамики, фармакокинетики, системных эффектов П-лекарства
- **БЕЗОПАСНОСТЬ**- учет побочных эффектов и вероятности неблагоприятных побочных реакций П-лекарства

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ОБОСНОВАННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ П-ЛЕКАРСТВА КОНКРЕТНОМУ ПАЦИЕНТУ

- **ПРИЕМЛЕМОСТЬ** - учет сопутствующих заболеваний больного, взаимодействие П-лекарства с другими препаратами, который он принимает
- **СТОИМОСТЬ** - расчет стоимости всего периода лечения