



**Клинические исследования
в процессе разработки лекарственного препарата.
Качество клинического исследования через дизайн**

Динара Хисямова

Главный специалист Управления по клиническим исследованиям и регуляторной деятельности, к. фарм.н.

Апрель 2019

План семинара

1. Оригинальные препараты и дженерики
2. Доклинические исследования – базовая информация
3. Клинические исследования оригинальных препаратов
4. Клинические исследования дженериков
5. Качество в клинических исследования – нормативная документация
6. Качество в клинических исследованиях – основные аспекты в ходе исследования
7. Практическая часть

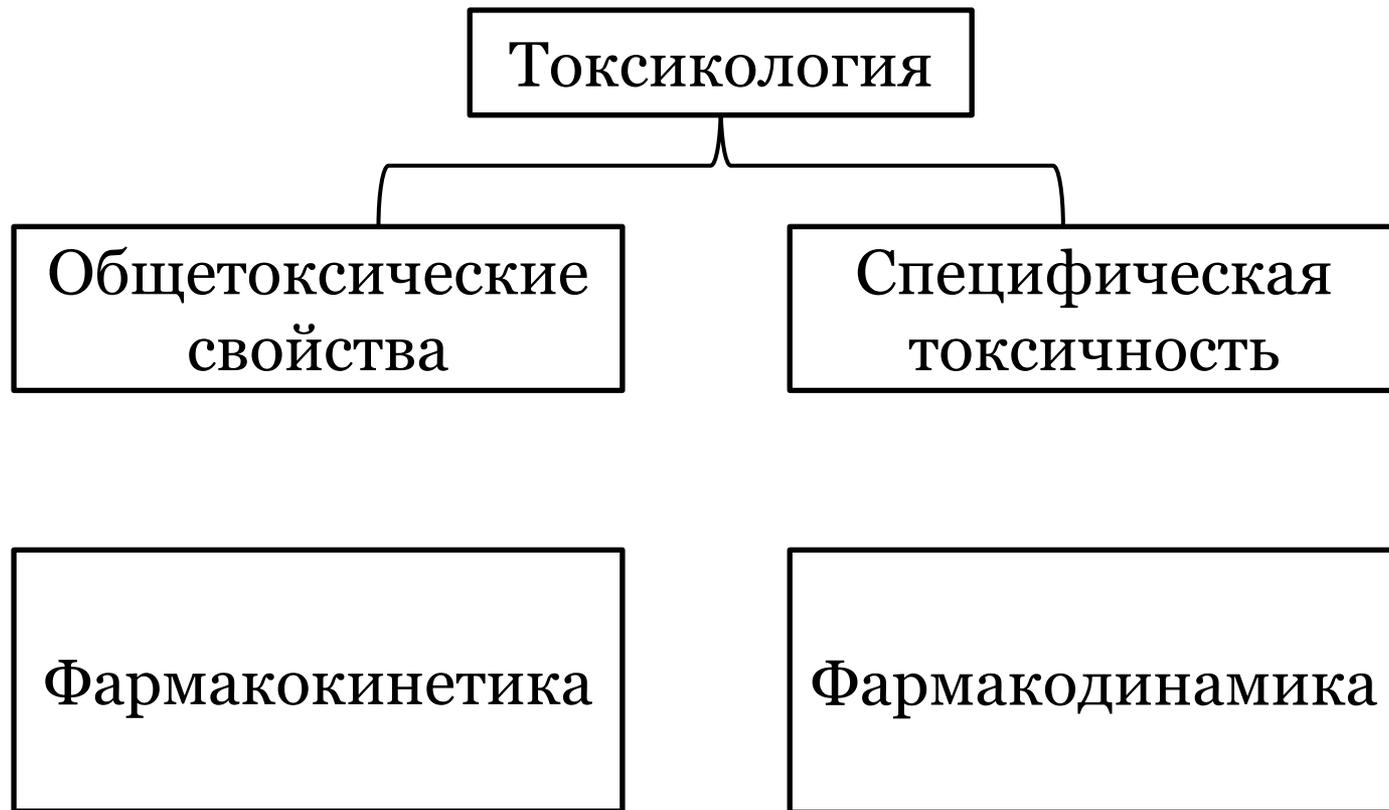
Оригинальные препараты и дженерики



Путь лекарственного препарата

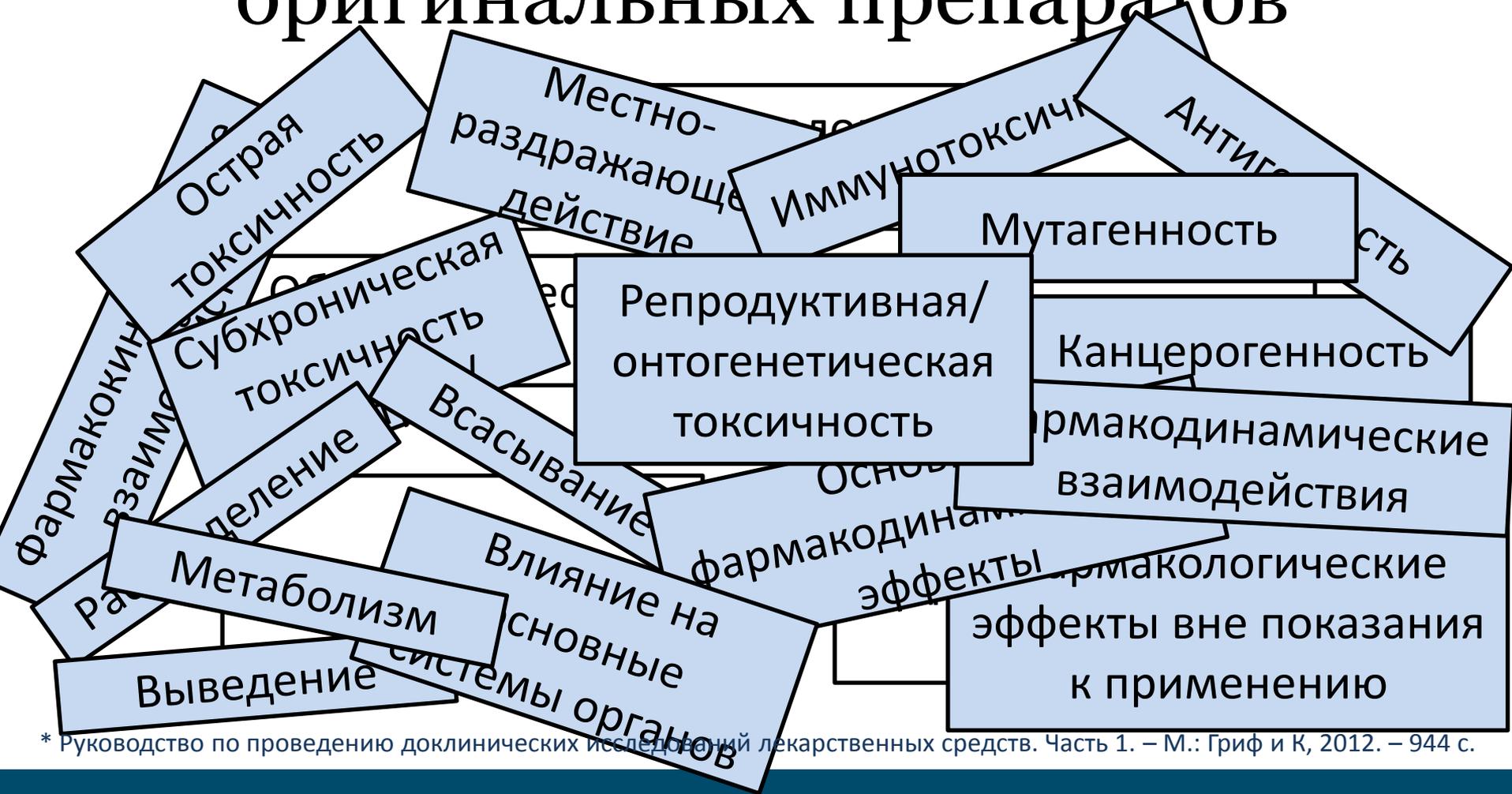


Доклинические исследования оригинальных препаратов



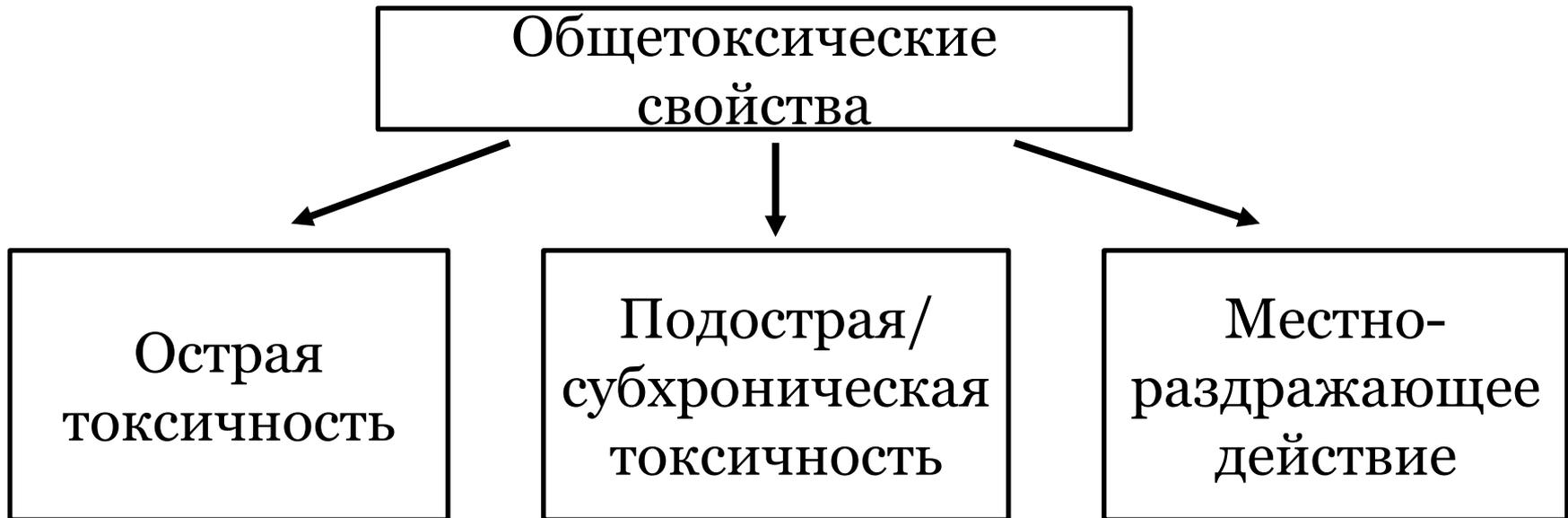
* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

Доклинические исследования оригинальных препаратов



* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

Доклинические исследования дженериков



* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

Клинические исследования оригинальных препаратов

Фаза I

Что? Первое применение у людей

Кто? Здоровые добровольцы**

Сколько? 20-80 человек

* Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 244 с.

Фаза II

Что? Пилотное исследование

Кто?

Пациенты с изучаемым заболеванием

Сколько? До 500 пациентов

* Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 244 с.

Фаза III

Что?

Предрегистрационное исследование

Кто?

Пациенты с изучаемым заболеванием

Сколько? Сотни-тысячи человек

* Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 244 с.



Фаза IV

Что?

Пострегистрационные исследования

Кто? Пациенты с изучаемым
заболеванием, особые популяции

Сколько? Тысячи человек

* Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть 1. – М.: Гриф и К, 2012. – 244 с.

Клинические исследования дженериков

Биоэквивалентность

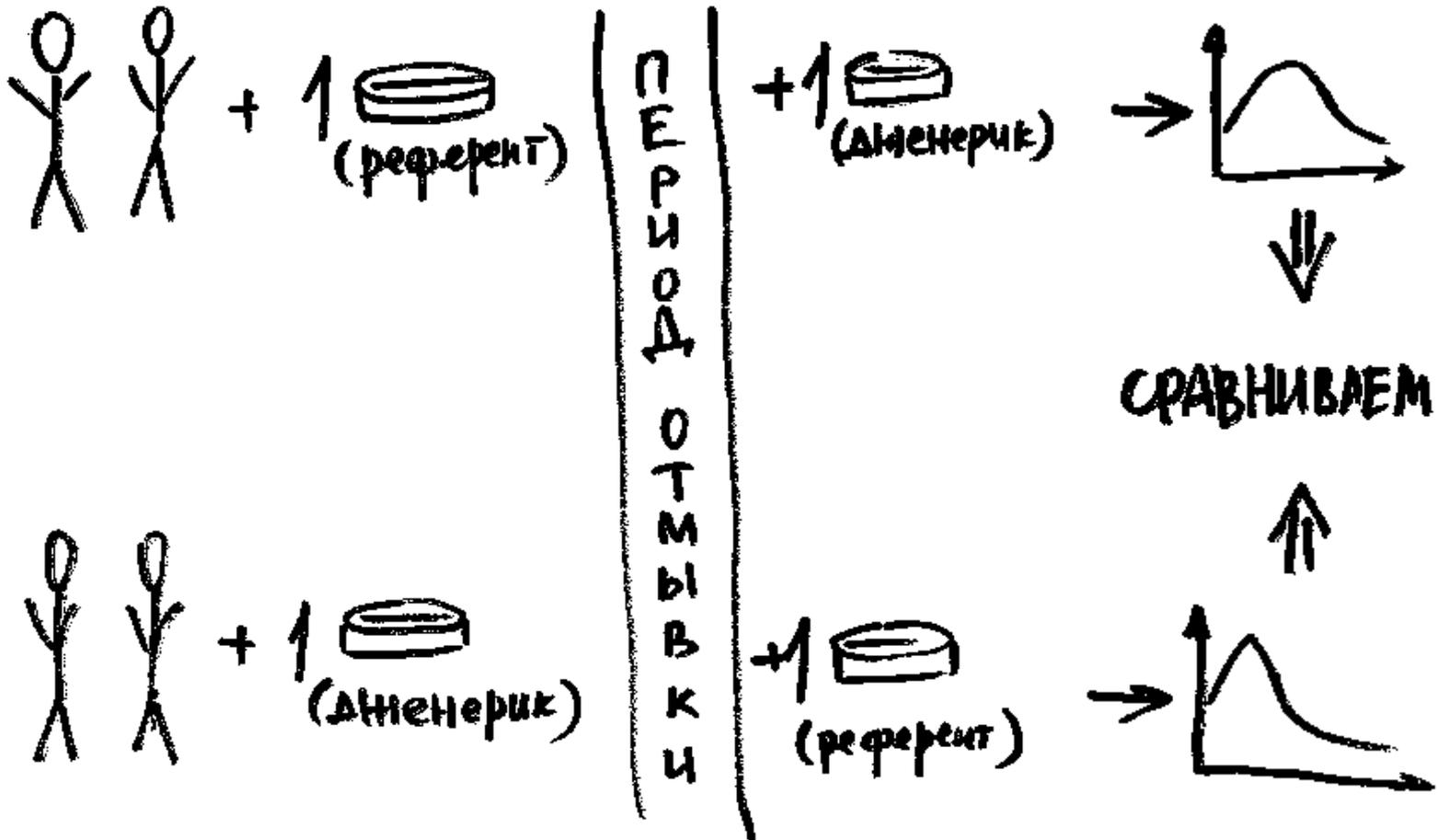
ИЛИ

Терапевтическая
эквивалентность

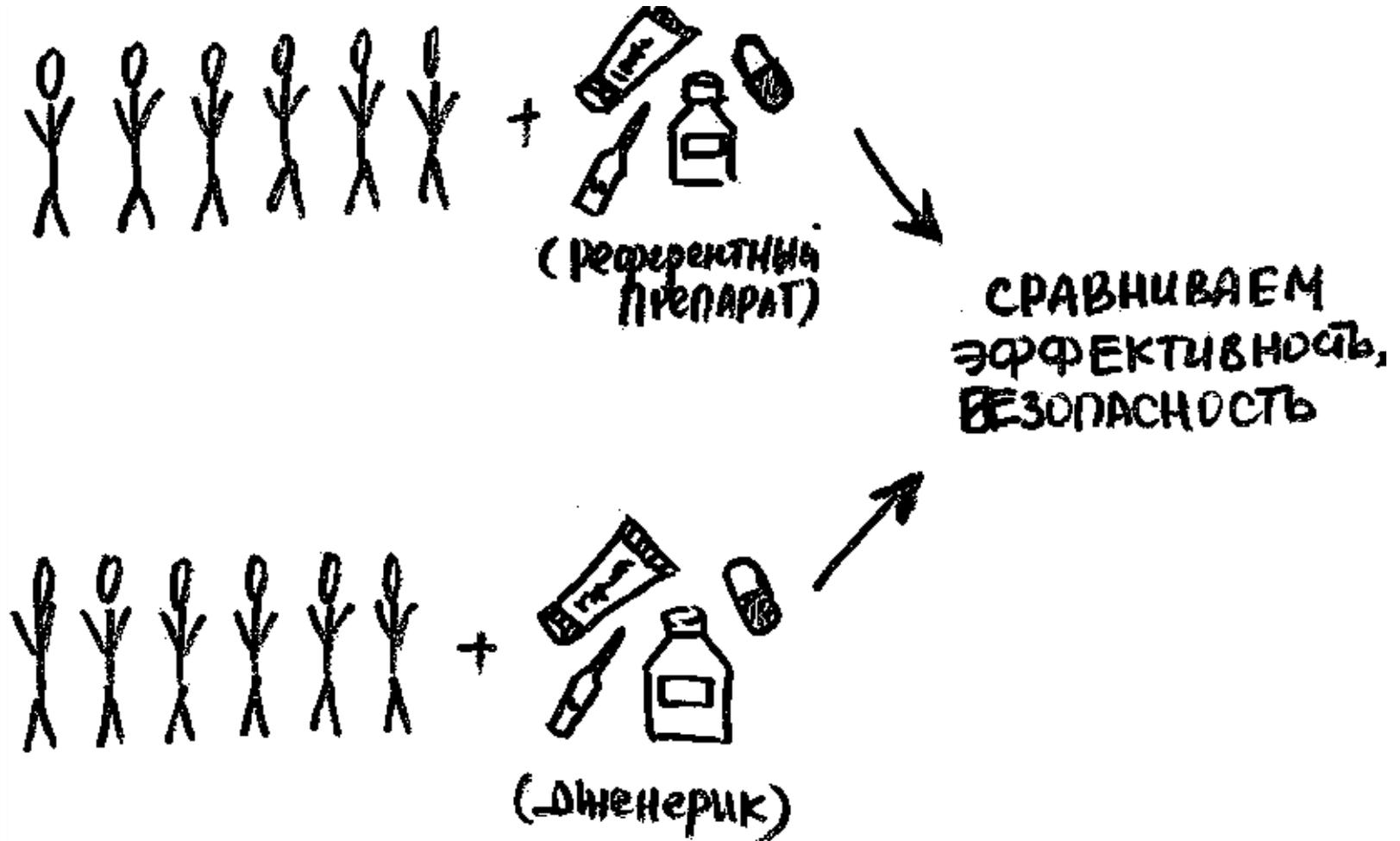
+

Процедура
«биовериф»

Биоэквивалентность



Терапевтическая эквивалентность



Биоэкви́вер

процедура оценки биоэквивалентности лекарственного препарата **без проведения исследования *in vivo***

Исследование
дополнительных
дозировок
препарата

ИЛИ

Замена исследования
биоэквивалентности
in vivo

Биофармацевтическая классификация

БКС – класс I

Высокая растворимость
Высокая проницаемость

БКС – класс II

Низкая растворимость
Высокая проницаемость

БКС – класс III

Высокая растворимость
Низкая проницаемость

БКС – класс IV

Низкая растворимость
Низкая проницаемость

Биофармацевтическая классификация – примеры

БКС – класс I

Парацетамол
Амлодипин

БКС – класс II

Ибупрофен
Верапамил

БКС – класс III

Циметидин
Атенолол

БКС – класс IV

Фуросемид
Гидрохлортиазид

Биофармацевтическая классификация

БКС – класс I

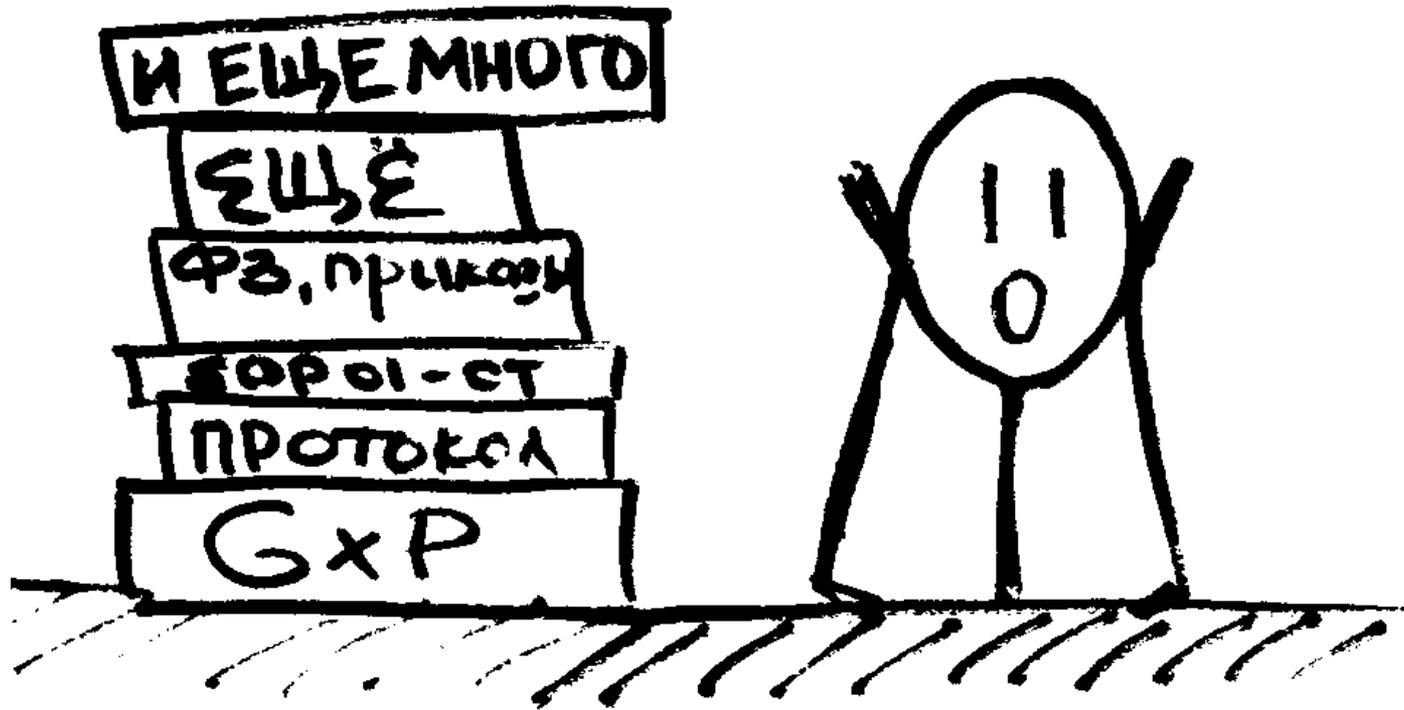
Высокая растворимость
Высокая проницаемость

БКС – класс III

Высокая растворимость
Низкая проницаемость

Применимо для
процедуры
«биовейвер»

Качество в клинических исследованиях (КИ)



Качество в КИ

Международные документы

- Нюрнбергский кодекс
- Хельсинкская декларация
- Стандарты GCP
- Стандарты GLP
- ISO 141155 (медицинские изделия)

Качество в КИ

Законодательная база России и ЕАЭС

- 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- ГОСТ Р 52397-2005. Надлежащая клиническая практика
- Приказ №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»
- Решение №78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»
- Решение №79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» **и другие нормативные документы**

Качество в КИ

Дополнительно

- СОПы компании-производителя и CRO
- Руководства
- Методические указания
- Протокол исследования

Качество в КИ

Документы исследования

Протокол исследования

Брошюра исследователя

Форма информированного
согласия

Индивидуальная
регистрационная карта

Качество в КИ

Протокол исследования

- Адекватный дизайн исследования
- Достаточность собираемой информации для оценки эффективности и безопасности
- Внутреннее соответствие в документе и др.



Все будет хорошо

Качество в КИ

Индивидуальная регистрационная карта (ИРК)

- Соответствие собираемой информации в ИРК требованиям протокола
- Отсутствие чрезмерной и дублирующейся информации



Все будет хорошо. Но это не
точно

Качество в КИ

Мониторинг

- **Оценка центра**
- Открытие и обеспечение центра материалами исследования
- Рутинные визиты: контроль первичной документации, файла исследователя, препаратов и расходных материалов
- Закрытие центра

Качество в КИ

Выбор центров исследования

Опыт, квалификация
исследовательской
команды

Наличие
необходимого
сертифицированного
оборудования

Поток пациентов с
изучаемой нозологией

Качество в КИ

Мониторинг

- ~~Оценка центра~~
- **Открытие и обеспечение центра материалами исследования**
- Рутинные визиты: контроль первичной документации, файла исследователя, препаратов и расходных материалов
- **Заккрытие центра**

Качество в КИ

Набор пациентов

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

	Критерий	
	Да	нет
1. Возраст 18 - 45 лет.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Верифицированный диагноз «здоров» по данным стандартных клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, т.е. на момент скринингового обследования отсутствие явных нарушений функции сердечно – сосудистой, дыхательной, нервной, кроветворной, эндокринной, желудочно-кишечной систем, печени и почек.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Индекс массы тела от 18,5 до 30 кг/м ² , при массе тела свыше 45 кг	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Наличие подписанного и датированного Информированного согласия добровольца на участие в исследовании.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Способность добровольца, по мнению исследователя, выполнять требования Протокола.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Готовность добровольцев и их половых партнеров с сохраненной репродуктивной функцией использовать надежные методы контрацепции на протяжении исследования: гормональный метод (например, имплантат, комбинированное контрацептивное средство; мини-пили; гормональный пластырь); Двойной барьерный метод (например, презерватив плюс спермицид; колпачок со спермицидом плюс презерватив; диафрагма со спермицидом плюс презерватив); Внутриматочные устройства (например, внутриматочная спираль); Полное половое воздержание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Примечание: если хотя бы один из перечисленных критериев отсутствует, добровольцу не можно применять участие в исследовании.</i>		

КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ

	Критерий	
	да	нет
1. Отягощенный аллергологический анамнез	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Гиперчувствительность к метилдопе или другим веществам, входящим в состав препарата	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Депрессия и/или прием любых антидепрессантов в течение последних 6 месяцев	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Прием препаратов ингибиторов моноаминоксидазы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Острые и хронические заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной, иммунной систем, а также заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Заболевания печени в анамнезе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Заболевания системы крови в анамнезе	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте (за исключением аппендэктомии)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Острые инфекционные заболевания (грипп, ОРВИ) менее чем за 4 недели до включения в исследование	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Прием любых лекарственных препаратов менее чем за 2 недели до начала исследования	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Прием веществ, существенно влияющих на активность микросомальных ферментов печени, гемодинамику и функцию пищеварительной системы за последние 2 месяца (в том числе барбитуратов, ингибиторов желудочной секреции и препаратов зверобоя и т.п.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Выявление на скрининге отклонений от норм показателей клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Донорская сдача или потеря более 450 мл крови менее чем за 2 месяца до начала исследования	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Систолическое давление менее 110 мм рт. ст. или выше 139 мм рт. ст.; диастолическое давление менее 70 мм рт. ст. или выше 89 мм рт. ст.; частота пульса менее 60 уд/мин или более 90 уд/мин	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Прием в анамнезе более чем 5 ед. алкоголя в неделю (1 ед. алкоголя эквивалентна ¼ л пива, 200 мл вина или 50 мл спирта)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Анамнестические сведения об алкоголизме, наркомании, злоупотреблении лекарственными препаратами	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Качество в КИ

Комплаентность пациентов

(от англ. *compliance*)



**ВЫДАНО
ПАЦИЕНТУ**



**ВОЗВРАЩЕНО
ПАЦИЕНТОМ**

Качество в КИ

Комплаентность пациентов



Качество в КИ

Мониторинг

- ~~Оценка центра~~
- ~~Открытие и обеспечение центра материалами исследования~~
- **Рутинные визиты: контроль первичной документации, файла исследователя, препаратов и расходных материалов**
- ~~Заккрытие центра~~

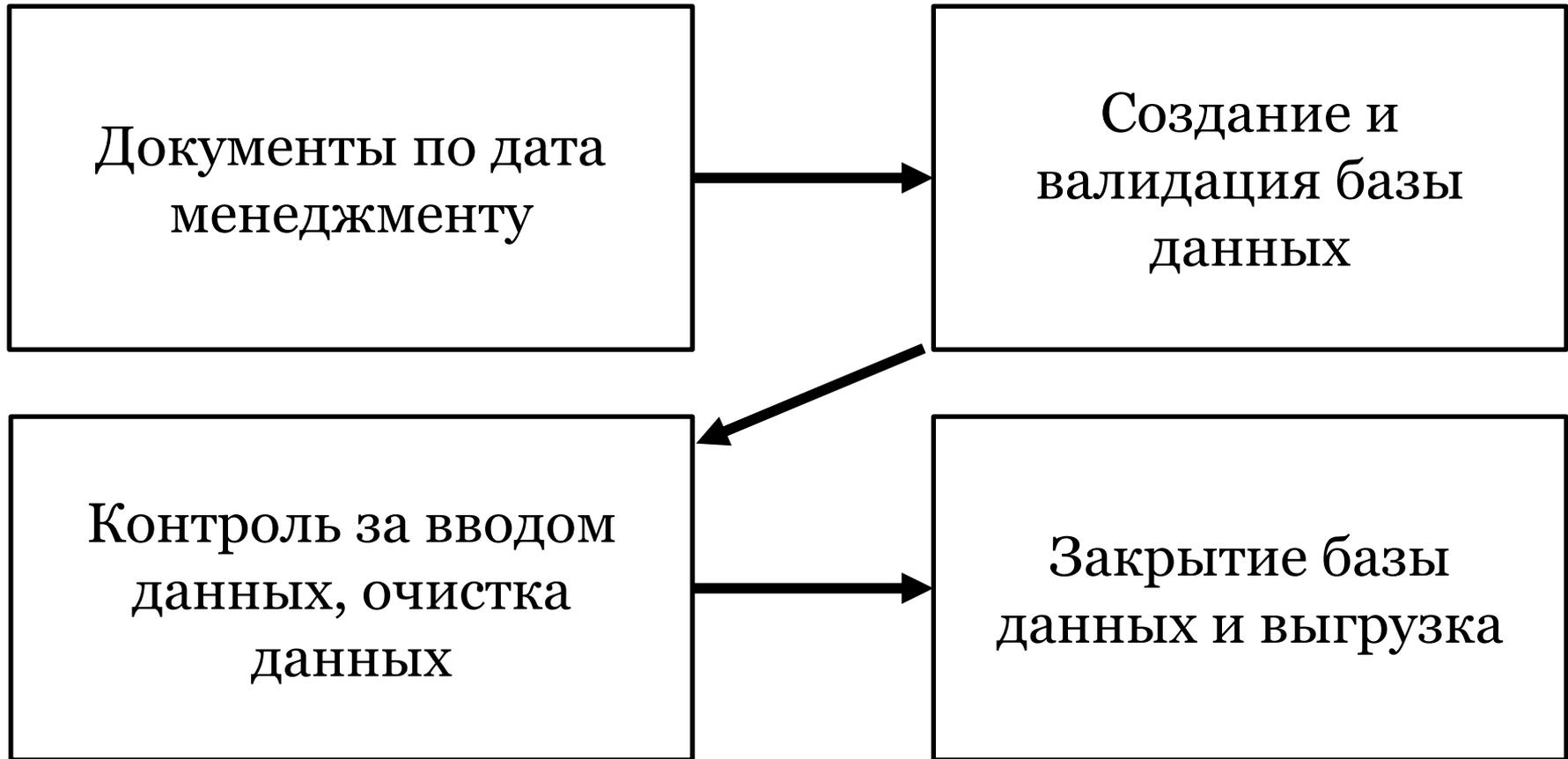
Качество в КИ

Мониторинг

- ~~Оценка центра~~
- ~~Открытие и обеспечение центра материалами исследования~~
- ~~Рутинные визиты: контроль первичной документации, файла исследователя, препаратов и расходных материалов~~
- **Заккрытие центра**

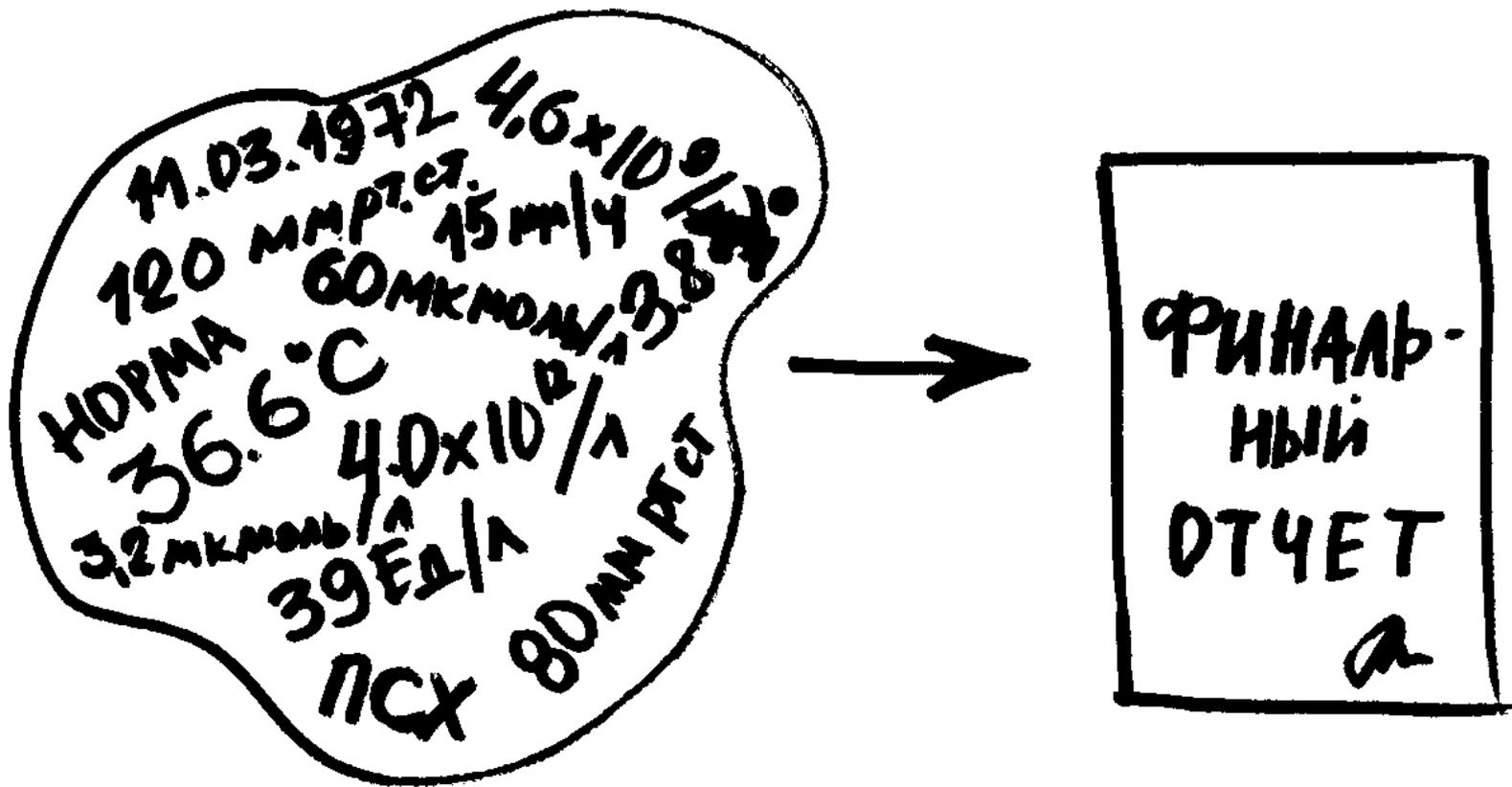
Качество в КИ

Дата менеджмент и качество данных



Качество в КИ

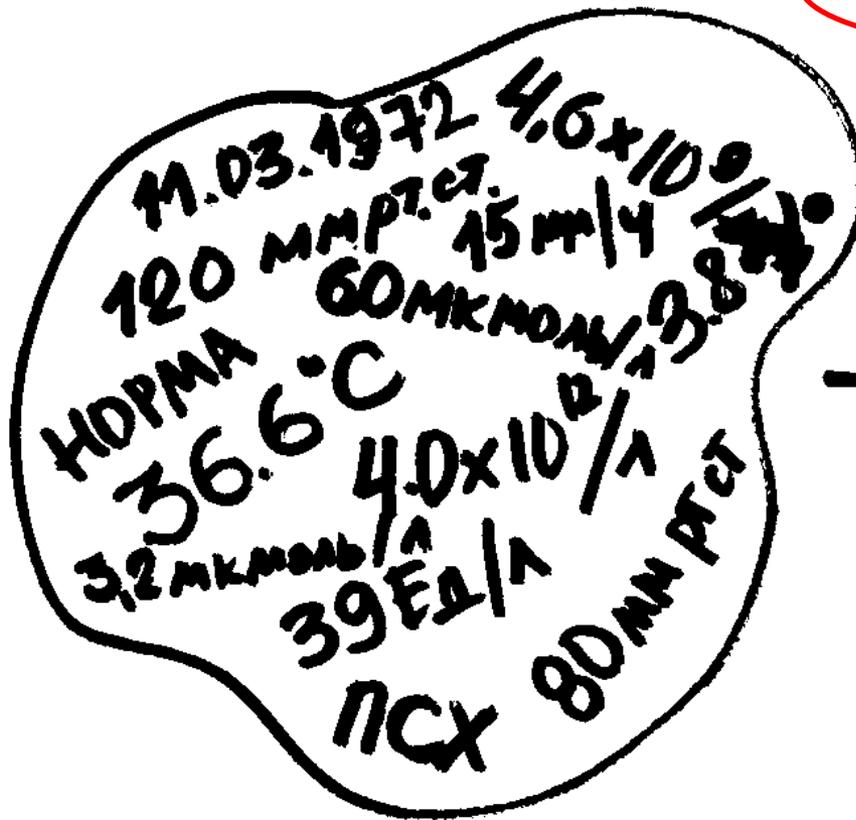
Статистика, финальный отчет



Качество в КИ

Статистика, финальный отчет

Будет ли конвертация данных?



Практическая часть

Практическая часть

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Препарат:	«Препарат №», таблетки 125 мг
Исследование №:	TR-MW-01
Название исследования:	Открытое, рандомизированное , перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов «Препарат №», таблетки 125 мг (Компания N) и «Препарата В», таблетки 125 мг (Компания В).
Дата протокола исследования:	

КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Номер протокола: TR-MW-01

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Скрининговый номер добровольца	□ □ □ □
Рандомизационный номер добровольца	□ □ □ □
Инициалы добровольца	□ □ □ □

1. ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1.1. Скрининг

Для участия в исследовании до начала любых процедур скрининга доброволец должен подписать Форму Информированного согласия.

Обследование добровольцев при скрининге включает:

- Демографические и антропометрические данные (возраст, пол, раса, рост, вес, подсчет индекса массы тела (ИМТ), который осуществляется по формуле: $\text{вес (кг)} / (\text{рост (м)})^2$).

Главный исследователь: 01

Исследовательский центр: 01

Практическая часть. Ответы

- Неверный порядок процедур в ИРК
- В жизненно-важных показателях в ИРК отсутствует частота дыхания (ЧД)
- В Общем анализе крови в ИРК отсутствует параметр «Цветовой показатель»
- В Общем анализе мочи в ИРК лишний параметр «Кровь», а также вместо параметра «Соли», как в протоколе, указано «Нитриты»
- В форме Отбор крови в условиях стационара:
 - Отсутствует параметр частота дыхания (ЧД)
 - Отсутствует точка забора крови через 2,5 часа после приема ЛП
 - Лишняя точка заборка крови через 5 часов после приема ЛП
 - По протоколу температура должна фиксироваться только утром, в ИРК она фиксируется в каждой точке забора крови

Благодарю за внимание!

Динара Хисямова

dinara.khisyamova@veropharm.ru

khisyamovad@gmail.com

Еще немного

Coursera.org

Drug Discovery

Drug Development

Drug Commercialization

Pharmfm.com

А2В: Академия для бизнеса

academy@veropharm.ru

