

ФГБОУ ВПО МГАВМиБ им. К.И. Скрябина
Кафедра физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.
Н. Голикова и И.Е. Мозгова



КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Докладывает: студентка 3 группы 4 курса факультета очно-заочного образования, отделения ветеринарной медицины
Моисеева Г.В**

Москва 2015

◆ **Клиническое исследование лекарственного препарата** - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, 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, животного** на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами.

Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»

Этапы введения лекарственных средств (ЛС) в обращение

Поиск перспективных соединений



Доклинические исследования ЛС



Клинические исследования ЛС



Заявка на регистрацию ЛС



Выдача регистрационного свидетельства и внесение
ЛС в государственный реестр ЛС для животных

Нормативно-правовая основа государственной регистрации лекарственных средств для ветеринарного применения

- ❖ ФЗ от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»;
- ❖ Приказ МСХ РФ от 1 апреля 2005 г. № 48
«Об утверждении правил государственной регистрации лекарственных средств для животных и кормовых добавок».

- ❖ Ни один лекарственный препарат не может быть выведен на рынок, если он не прошел этап клинических исследований.
- ❖ В зависимости от результатов исследований заявка на регистрацию может быть отклонена или одобрена.
- ❖ Препарату будет отказано в регистрации, если он оказался недостаточно эффективным или безопасным.

- ❖ Федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по контролю и надзору за обращением лекарственных средств для ветеринарного применения является **Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору**, которая находится в ведении Министерства сельского хозяйства Российской Федерации

Основные участники клинических исследований

- ❖ **Заказчик** – подает заявку на проведение клинического исследования
- ❖ **Спонсор** – инициирует исследование и осуществляет его финансирование (как правило, фармацевтическая компания)
- ❖ **Исследователь** – несет ответственность за проведение клинического исследования в исследовательском центре.
- ❖ **Испытуемый** (субъект исследования) – пациент (здоровый доброволец, животное), принимающий участие в клиническом исследовании

Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Выдержки.

- ❖ Клиническое исследование лекарственного препарата для ветеринарного применения проводится по утвержденному разработчиком лекарственного средства **плану** с ведением **протоколов** этих исследований и составлением **отчетов**, в которых содержатся результаты этих исследований.

Протокол клинического исследования лекарственного препарата - документ, в котором определяются цели, формы организации и методология проведения клинического исследования, статистические методы обработки результатов такого исследования и меры по обеспечению безопасности физических лиц, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата;

Брошюра исследователя - сводное изложение результатов клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения.

- ❖ Клиническое исследование лекарственного препарата для ветеринарного применения осуществляется **за счет средств разработчика лекарственного средства.**
- ❖ Отчеты о результатах клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения составляются разработчиком лекарственного средства с учетом **заключений** организаций, принимавших участие в организации и проведении этих исследований.

- ❖ Клинические исследования лекарственных препаратов для ветеринарного применения проводятся в ветеринарных организациях и в организациях, осуществляющих разведение, выращивание и содержание животных, в целях:
- 1) установления переносимости лекарственных препаратов **здоровыми животными;**
 - 2) подбора оптимальных дозировок лекарственных препаратов и курса лечения на конкретной группе животных с **определенным заболеванием;**
 - 3) установления безопасности и эффективности лекарственного препарата, предназначенного для лечения определенных заболеваний животных, или эффективности лекарственного препарата для профилактики заболеваний здоровых животных;
 - 4) изучения возможностей расширения показаний к применению зарегистрированного лекарственного препарата и выявления ранее неизвестных побочных действий.

Фазы клинических исследований

Фаза I

- Это **первый опыт** применения нового активного вещества у **целевых животных** или **человека**;
- Исследования начинаются на **здоровых** животных или добровольцах (взрослые здоровые мужчины);
- Они проходят с участием небольшого числа (в среднем от 4 до 24, до 80 в течение всей фазы) животных или добровольцев;
- Каждое из исследований проводится в одном центре;
- Каждое исследование длится несколько дней, максимум несколько недель;
- Тщательно контролируются, обычно исследуемые находятся под наблюдением 24 ч в сутки.

В ходе испытаний I фазы исследуют:

1. Безопасность, переносимость, фармакокинетику (ФК) и фармакодинамику (ФД) одной дозы (в том числе определение максимально переносимой дозы);
2. Безопасность, переносимость, ФК и ФД множественных доз.
3. Биодоступность;
4. Пропорциональную ФК и ФД одной дозы и множественных доз при различных путях введения;
5. Метаболизм лекарственного средства и его взаимосвязь с массой тела;
6. Влияние возраста, пола, пищи, функции печени и почек на ФК и ФД одной дозы и множественных доз;
7. Лекарственные взаимодействия;
8. Идентифицировать побочные эффекты и решить, стоит ли продолжать работу над новым препаратом и, если удастся, установить дозы, которые впоследствии будут использованы во время II фазы испытаний.

Фаза II

- Проверяется эффективность ЛС при определенном заболевании и подробно оцениваются риски применения;
- **Важная цель** этих исследований — определить уровень дозирования и схему приёма препарата для исследований фазы III.
- Дозы препарата, которые получают пациенты в исследованиях фазы II, обычно (хотя и не всегда) ниже, чем самые высокие дозы, которые вводились участникам в ходе фазы I.
- **Дополнительной задачей** в ходе исследований фазы II является оценка возможных конечных точек, терапевтической схемы приёма (включая сопутствующие препараты) и определение целевой группы (например, лёгкая форма против тяжёлой) для дальнейших исследований в ходе фазы II или III.

Фаза IIa

- Это **первый опыт** применения у **пациентов с заболеванием**, для лечения которого предполагается использовать препарат.
- Иногда подобные исследования называют **пилотными (pilot)**, так как полученные результаты обеспечивают оптимальное планирование более обширных и дорогих **базовых (pivotal)** исследований IIb фазы.
- В ходе IIa фазы необходимо убедиться в активности исследуемого вещества, оценить краткосрочную безопасность, установить популяцию пациентов, режим дозирования, выяснить зависимость эффекта от дозы, определить критерии оценки эффективности и т.д.
- Испытания проводятся на ограниченном числе пациентов (100-300), за которыми осуществляется тщательное наблюдение, иногда в стационаре.

Фаза IIb

- Более обширные исследования у пациентов с заболеванием, которое является основным предполагаемым показанием к назначению лекарственного средства (для лечения, диагностики или профилактики);
- **Главная цель** – доказать эффективность и безопасность нового препарата;
- Результаты базовых исследований служат основой для планирования исследований III фазы и в значительной степени влияют на решение о регистрации препарата;
- **Наиболее важным моментом в создании нового лекарства.**

- В некоторых исследованиях фазы I и II объединены, так тестируются как эффективность, так и безопасность препарата.
- В фазе II обязательно наличие **контрольной группы**, которая по составу и количеству пациентов не отличается от группы, получающей изучаемый препарат.
- Пациенты в двух группах должны быть сопоставимы по полу, возрасту и предшествующему фоновому лечению.
- Эффективность и переносимость нового препарата сравнивают либо с плацебо, либо с другим активным препаратом, который является «золотым стандартом» в лечении данного заболевания

Фаза III

- Многоцентровые испытания с участием больших (и, по возможности, разнообразных) групп пациентов (в среднем, 1000-3000 животных или человек);
- **Цель** - получение дополнительных данных о безопасности и эффективности различных форм препарата;
- Изучают характер наиболее частых нежелательных реакций, клинически значимые лекарственные взаимодействия, влияние возраста, сопутствующих состояний и т.д.;
- Обычно клинические испытания этой фазы являются **двойными слепыми контролируруемыми рандомизированными исследованиями.**
- Условия исследований максимально приближены к нормальным условиям применения препарата.

- Данные, полученные в клинических испытаниях III фазы, являются основой для создания **инструкции** по применению препарата и важным фактором для принятия официальными инстанциями решения о регистрации лекарственного средства и возможности его медицинского использования.
- Выделяют **IIIb** фазу клинических испытаний, к которой относят исследования, проходящие **в период от подачи материалов для регистрации** препарата в официальные инстанции **до момента регистрации и получения разрешения** на медицинское применение. Они проводятся для того, чтобы получить некоторые дополнительные сведения о препарате, оценить качество жизни, положение будущего препарата на рынке и т.д.

❖ Подтвердив эффективность и безопасность препарата в ходе исследований фазы III, компания формирует так называемое **регистрационное досье** препарата, в котором описываются методология и результаты доклинических и клинических исследований препарата, особенности производства, его состав, срок годности.

❖ Условия для широкого клинического применения препарата:

- препарат **более эффективен**, чем известные препараты аналогичного действия;
- обладает **лучшей переносимостью** при сравнимой с уже известными препаратами;
- эффективен в тех случаях, когда лечение уже известными препаратами безуспешно;
- экономически **более выгоден**;
- **прост** в применении;
- имеет более удобную лекарственную форму;
- обладает синергичным действием при комбинированной терапии, не повышая токсичности.

Фаза IV

- Исследования проводятся **после начала продажи препарата** с целью получить более подробную информацию о безопасности и эффективности, различных лекарственных формах и дозах, длительном применении в различных группах пациентов и при различных факторах риска и т.д., и, таким образом, **более полно оценить стратегию применения лекарственного средства.**
- В исследованиях принимает участие большое число пациентов, что позволяет выявить ранее неизвестные и редко встречающиеся нежелательные явления.
- Существует понятие постмаркетингового наблюдения (postmarketing surveillance); эти неэкспериментальные исследования-наблюдения иногда относят к **V фазе** клинических испытаний.
- После регистрации препарата клинические испытания, целью которых является **изучение новых, незарегистрированных показаний**, методов применения или комбинаций, **рассматриваются как испытания нового лекарственного средства**, т.е. считаются исследованиями ранних фаз.

Дизайн исследования

схема, шаблон, общий план исследования,
его организационный каркас

- ❖ **Наблюдение и эксперимент.** Исследователь не вмешивается в события, как бы со стороны анализирует их естественное течение. Большинство клинических испытаний являются экспериментальными;
- ❖ **Ретроспективные и проспективные исследования.** В ретроспективных исследованиях оценивают уже произошедшие события;

Сегодня почти все клинические испытания являются **проспективными**. Ретроспективное исследование следует проводить только в том случае, если невозможно проспективное.

- ❖ **Исследования методом "поперечного среза"** (cross-sectional studies) - каждого участника обследуют один раз;
- ❖ **Продленные исследования** (longitudinal studies) - участников обследуют более одного раза, т.е. наблюдают на протяжении определенного периода времени;

Большинство клинических испытаний относятся к **продленным** исследованиям и иногда длятся много лет.

- ❖ **Несравнительные и сравнительные исследования.** В несравнительных клинических испытаниях исследуемое лечение ни с чем не сравнивается. При этом используют либо методы описательной статистики, констатирующие наблюдения, либо анализируют динамику какого-либо критерия в одной группе пациентов.
- ❖ **Слепые исследования.** В сравнительных исследованиях как можно меньше участвующих сторон должны знать, какое лечение получает каждый конкретный пациент. Тем самым значительно снижается возможность преднамеренных искажений, а непреднамеренные распределяются между группами примерно в равной пропорции и нивелируют друг друга.
- ❖ **Контролируемые исследования.** Исследуемый препарат сравнивают с контролем (лечением с уже известной эффективностью и переносимостью). Кроме того, бывают **плацебоконтролируемые исследования.**

❖ Одна, две и более групп пациентов.

В исследовании с одной группой пациентов все участники получают одну и ту же терапию. Если установлены критерии для изменения терапии при определенных условиях, то в конце исследования одна группа может оказаться разбитой на две и более.

❖ Для исследований с участием двух групп пациентов наиболее распространены параллельный и перекрестный дизайны.

❖ В параллельном исследовании одна группа пациентов от начала и до конца исследования получает одну терапию, а вторая группа другую.

❖ При перекрестном исследовании каждая группа получает в разное время оба вида терапии, например, первая группа пациентов вначале получает препарат А, затем препарат В, а вторая группа - вначале препарат В, затем препарат А.

Контрольные группы

Группу сравнения в сравнительных клинических испытаниях называют контрольной группой.

Контролем может быть:

- ❖ Плацебо.
- ❖ Другое активное лечение.
- ❖ Группа, не получающая никакого лечения.
- ❖ Другая доза того же препарата.
- ❖ Группа, получающая "обычное лечение" (usual care); это лечение строго не оговаривается протоколом; в этом состоит отличие от группы "другое активное лечение", где сравнительная терапия четко определена протоколом.
- ❖ Сравнение с анамнестическими данными этих же пациентов.
- ❖ Сравнение с анамнестическими данными других пациентов.

В зависимости от широты круга, находящегося в неведении относительно терапии у конкретного пациента, выделяют следующие исследования:

- ❖ **Открытые (open)** - врач и пациент знают, какая терапия назначена.
- ❖ **Простые слепые (single-blind)** - пациент не знает, какое лечение ему назначено, а исследователь располагает такой информацией.
- ❖ **Двойные слепые (double-blind)** - ни врач, ни пациент не знают назначенной терапии.
- ❖ **Тройные слепые (triple-blind)** - ни врач, ни пациент, ни те, кто организует исследование и обрабатывает данные не знают назначенной терапии у конкретного пациента.
- ❖ **Полные слепые исследования (total blind)**, когда в неведении относительно лечения находятся все, кто взаимодействует напрямую с пациентом, исследователем и данными, например, рентгенологи, патологоанатомы, статистики и т.д.; при этом все стороны не имеют информации о типе лечения до завершения анализа данных.

Рандомизация

- ❖ Если в сравнительном клиническом испытании несколько групп получают различное лечение, задача организаторов исследования правильно распределить пациентов между ними. Группы должны быть эквивалентны по продолжительности и тяжести заболевания, полу, возрасту, сопутствующим состояниям и терапии и т.д. - тогда клиническое испытание будет сбалансированным.
- ❖ В настоящее время единственным признанным методом рандомизации является использование **компьютерных кодов**.

Специальная компьютерная программа на основании случайных чисел генерирует последовательность распределения пациентов по группам.

Фактически, процесс собственно рандомизации в большинстве современных двойных слепых исследований выполняется далеко от исследовательского подразделения.

Так же выделяют:

- ❖ **Многоцентровое клиническое исследование** лекарственного препарата для медицинского применения - 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 лекарственного препарата для медицинского применения - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в различных странах по единому протоколу клинического исследования лекарственного препарата;
- ❖ **Пострегистрационное клиническое исследование** лекарственного препарата для медицинского применения - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие.

❖ **Исследование биоэквивалентности** лекарственного препарата - 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** лекарственных препаратов - 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.



СПАСИБО
ЗА
ВНИМАНИЕ!