

**КОДЕКСЫ РАЗРАБОТКИ И  
ПРИМЕНЕНИЯ ЛС. ЭТИЧЕСКИЕ  
АСПЕКТЫ КИ.  
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ В  
КИ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ И  
ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ**

**№4 для студентов 6 курса  
педиатрического факультета**

- 2012-13 учебный год

# ПЛАН

- **Исследования, посвященные методам диагностики.**
- **Этические аспекты клинических исследований**
- **Нежелательные явления в КИ**
- **Брэнды и дженерики**
- **Рекомендации по работе с представителями фармацевтического бизнеса**

# **ХЕЛЬСИНСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ЗАКРЕПЛЯЕТ:**

- **Этические принципы медицинских исследований на людях**
- **Признание необходимости таких исследований**
- **Обязанности врача-исследователя**
- **Права пациента**
- **Требования надлежащего планирования и проведения КИ**
- **Требования обязательного рассмотрения КИ независимым этическим комитетом**
- **Необходимость информированного согласия**

**Европейская конвенция, принятая Парламентской ассамблеей Совета Европы в 1996 г. о защите прав и достоинств человека в связи с использованием достижений биологии и медицины.**

**Проведения исследований на людях возможно только при соблюдении следующих условий:**

- **Не существует альтернативных методов исследования, сопоставимых по своей эффективности**
- **Риск, которому может быть подвергнут испытуемый, не превышает потенциальной выгоды от проведения данного исследования**
- **Проект предлагаемого исследования был утвержден компетентным органом, осуществляющим независимую экспертизу научной обоснованности и оценку этической приемлемости исследования**
- **Испытуемые проинформированы об имеющихся у них правах и гарантиях защиты**
- **Получено письменное согласие испытуемого, которое может быть беспрепятственно взято назад в любое время**

# КОДЕКСЫ, НАИБОЛЕЕ ПОЛНО ОТРАЖАЮЩИЕ РЕГЛАМЕНТАЦИЮ ПРОИЗВОДСТВА И ПРИМЕНЕНИЯ ЛС

**GLP** (Good Laboratory Practice – качественная лабораторная практика)  
– лабораторные исследования при планировании, проведении,  
мониторинге  
исследования на доклинической стадии

**GCP** (Good Clinical Practice) – основные принципы и требования  
к организации клинических исследований, гарантирующие  
надежность и достоверность полученных данных  
и обеспечивающие защиту прав испытуемых

**GMP** (Good Manufacturing Practice) – качественное производство,  
обеспечивающее выпуск ЛС, соответствующих утвержденным стандартам,  
его упаковка и хранение

# GMP (качественное производство)

- Правила GMP, принятые в настоящее время в 140 странах, являются общим руководством, устанавливающим порядок организации производственного процесса и проведения контроля <sup>1</sup>
- Россия не является участником данного соглашения, в частности из-за того, что не на всех предприятиях страны производство соответствует требованиям правил GMP <sup>1</sup>



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES  
PUBLIC HEALTH SERVICE  
FOOD AND DRUG ADMINISTRATION CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

Division of Manufacturing and Product Quality  
Foreign Inspection Team, HFD-324  
7520 Standish Place  
Rockville, Maryland 20855-2737

TELEPHONE: (301) 594-0095  
FAX: (301) 594-2202

SEP 5 1997

WARNING LETTER

Erik Bogsch, Managing Director  
Gedeon Richter, Ltd.  
Budapest, P.O.B. 27  
Hungary, H-1475

Dear Mr. Bogsch:

This is regarding an inspection of your Active Pharmaceutical Ingredient (API) manufacturing facility in Budapest, Hungary by Investigator Terri L. Dodds of the United States Food and Drug Administration (FDA) conducted April 14 - 17, 1997. The inspection revealed significant deviations from Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) in the manufacturing of active pharmaceutical ingredients. The deviations were presented to you on an FDA-483, Inspectional Observations form, at the close of the inspection. These CGMP deviations cause active pharmaceutical ingredients manufactured by your facility to be unacceptable for use in the United States, since under United States law, the CGMP deviations make these products adulterated within the meaning of Section 501(a)(2)(B) of the Federal Food, Drug and Cosmetic Act (the Act).

The written response submitted by your company dated, April 28, 1997, signed by Laszlo Godo, M.Sc., Director, Production, was also reviewed but was considered inadequate. The response to the FDA-483 Observations did not provide any documentation to demonstrate corrections and lacked sufficient detail to adequately address all the deviations noted during the inspection. The most significant observations and our comments, are shown below:

1. Failure to have written failure investigation procedures and to conduct investigations of batches that fail to meet specifications, for example:

There was no written procedure for conducting failure investigations, nor failure investigation reports assessing the cause for failure and the corrective actions for

<sup>1</sup> Стандарт отрасли «ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ» (GMP) ОСТ 42-510-98 (Введен в действие совместным приказом Минздрава РФ и Минэкономики РФ от 3 декабря 1999 г. N 432/512)

# **ВАЖНЕЙШИЕ ЭЛЕМЕНТЫ GMP**

**Важнейшими элементами концепции GMP являются:**

- **Соответствие всей технологической документации на производстве содержанию регистрационного досье на соответствующий препарат**
- **Жесткий контроль за соблюдением правил, предполагающий применение санкций к предприятиям-нарушителям**

# ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ КОДЕКСА GCP

- Клинические исследования должны проводиться в соответствии с этическими принципами, базирующимися на Хельсинской декларации, и соответствовать GCP и действующему законодательству.
- До начала КИ следует взвесить связанные с ним, с одной стороны, возможные риск и неудобства, а с другой — предполагаемую пользу и для испытуемого, и для общества. Клинические исследования следует начинать и продолжать только если предполагаемая польза оправдывает риск.
- Права, безопасность и здоровье испытуемых являются наиболее важными соображениями и должны превалировать над интересами науки и общества.
- Имеющейся неклинической и клинической информации об изучаемом медикаменте должно быть достаточно для адекватного обоснования предполагаемого КИ.
- Клинические исследования должны быть научно обоснованы и описаны в четком подробном протоколе.
- Клинические исследования следует проводить в соответствии с протоколом и поправками, которые должны предварительно получить одобрение независимого комитета по этике.
- Оказание медицинской помощи испытуемым и принятие в отношении последних медицинских решений должно осуществляться квалифицированными врачами.
- Лица, принимающие участие в проведении КИ, должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач.
- Добровольное информированное согласие испытуемого должно быть получено до его включения в КИ.
- Вся информация о клиническом исследовании должна быть записана, обработана и сохранена с возможностью ее точного описания, интерпретации и проверки.
- Конфиденциальные записи, которые могут идентифицировать испытуемого, должны быть защищены с учетом норм конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.
- Исследуемые продукты должны быть произведены, обработаны и сохранены в соответствии с требованиями качественной производственной практики (GMP) и должны использоваться в соответствии с утвержденным протоколом.
- Ответственность за все решения несет врач-исследователь

# **ПРЕИМУЩЕСТВА УЧАСТНИКОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

- **Доступность новых подходов к лечению и диагностике**
- **Изучаемые в КИ новые методы могут быть эффективнее стандартных**
- **Регулярное, качественное и высоко профессиональное медицинское обслуживание**
- **Участники КИ могут оказаться первыми, кто получил высокоэффективный метод лечения**
- **Результаты исследования в будущем могут помочь другим пациентам**

# **ВОЗМОЖНЫЕ НЕУДОБСТВА УЧАСТИЯ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ**

- Побочные эффекты при применении ЛС**
- Лечение может оказаться неэффективным**
- Протокол КИ может занять много времени**
- Режимы дозирования могут быть сложнее, чем при стандартном лечении**

# **ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ МЕТОДАМ ДИАГНОСТИКИ**

## **ВОПРОСЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПОСВЯЩЕННОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОМУ ТЕСТУ**

- Было ли сопоставление с «золотым стандартом»**
  - Применен ли слепой метод**
- Четко ли описан способ формирования изученной группы больных**
- Обоснован ли выбор «точки разделения» здоровых и больных**
- Достаточно ли детально описана тактика применения теста**

# ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ТЕСТА

<b>Характеристика теста</b>	<b>Другое название</b>	<b>Вопрос, на который отвечает данная характеристика теста</b>
<b>ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ</b>	<b>Показатель истинной положительности (положителен при заболевании)</b>	<b>Насколько хорош тест для выявления людей с данным состоянием?</b>
<b>СПЕЦИФИЧНОСТЬ</b>	<b>Показатель истинной отрицательности (отрицателен у здоровых)</b>	<b>Насколько хорош для исключения людей без данного состояния?</b>

# **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ**

- **Выбранный критерий отличия нормы от патологии**
- **Диагностический метод, используемый в качестве «золотого стандарта»**
- **Характеристика популяции, в которой используется тест**
- **Систематическая ошибка**
- **Случайная ошибка**

# РАСХОДЫ НА ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

## ***ПРЯМЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ РАСХОДЫ***

- *(издержки, понесенные системой здравоохранения)*
- Расходы на содержание пациента в ЛУ, включая затраты на содержание администрации и вспомогательного персонала
- Стоимость профессиональных медицинских услуг
- Стоимость медикаментов
- Стоимость обследования
- Стоимость процедур, включая хирургические вмешательства
- Стоимость транспортировки больного
- Плата за использование оборудования, площадей, средств
- Стоимость услуг, оказываемых на дому

## ***КОСВЕННЫЕ (НЕПРЯМЫЕ) ЗАТРАТЫ***

- *(связаны с производственными и другими потерями)*
- Затраты за период отсутствия пациента
- на его рабочем месте из-за болезни или раннего выхода на пенсию
- «Стоимость» времени отсутствия на работе членов семь (друзей)
- Экономические потери от снижения производительности на рабочем месте

# **ВОПРОСЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ОТВЕТА ПРИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ ЛЮБЫХ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

- **Если новое ЛС менее эффективно, чем уже известные, или чаще дает ПЭ, зачем его вообще применять?**
- **Если новое ЛС такое же по эффективности, как ранее известное, почему оно должно стоить дороже?**
- **Если новое ЛС эффективнее известного ранее, то соответствует ли положительный экономический эффект от его применения более высокой стоимости лекарства?**

# Что такое настоящий Фармакоэкономический анализ?

- Рассчитывается не стоимость лечения, а стоимость эффекта: **не сколько стоит пролечить, а сколько стоит вылечить**
- Определяют: может ли себе это позволить государство, регион, ЛПУ?

# VEN – анализ распределение

## ЛС по значимости:

**V – Vital – «жизненно необходимые»** ЛС, для которых доказано, что они снижают смертность

**E – Essential – «необходимые»** ЛС для которых доказано, что они повышают качество жизни пациентов

**N - Non-essential – «второстепенные»** ЛС, не имеющие доказательной базы ни в отношении продолжительности жизни, ни в отношении ее качества и не включенные в клинические рекомендации

# АВС анализ – разделение Препаратов по стоимости

**А** – дорогостоящие препараты, стоимость которых составляет 70% от стоимости всего закупаемого перечня ЛС

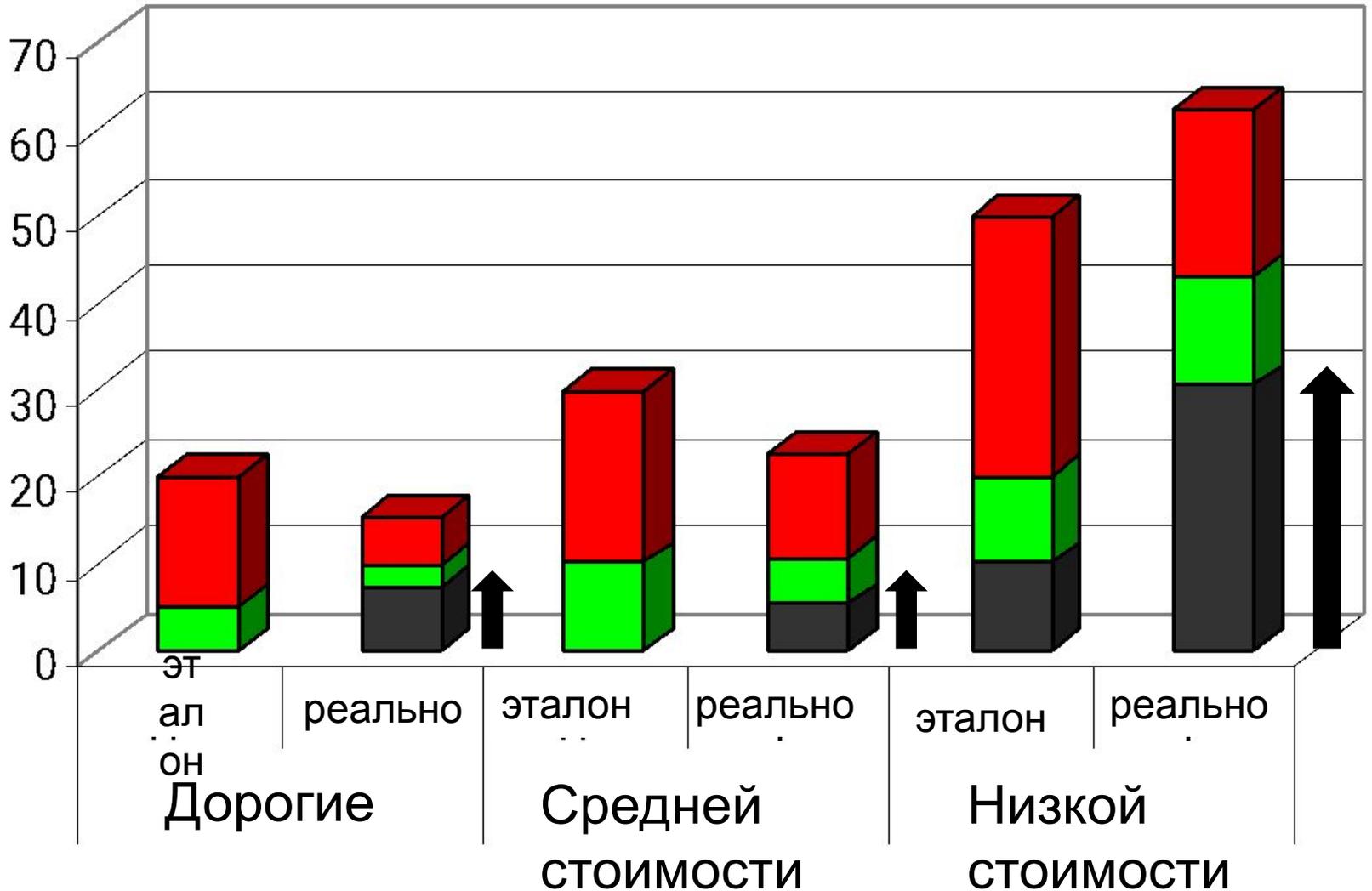
**В** – препараты средней стоимости, составляющей 10 - 20% от стоимости всего перечня

**С** – препараты низкой стоимости, которая составляет менее 10% от стоимости перечня препаратов

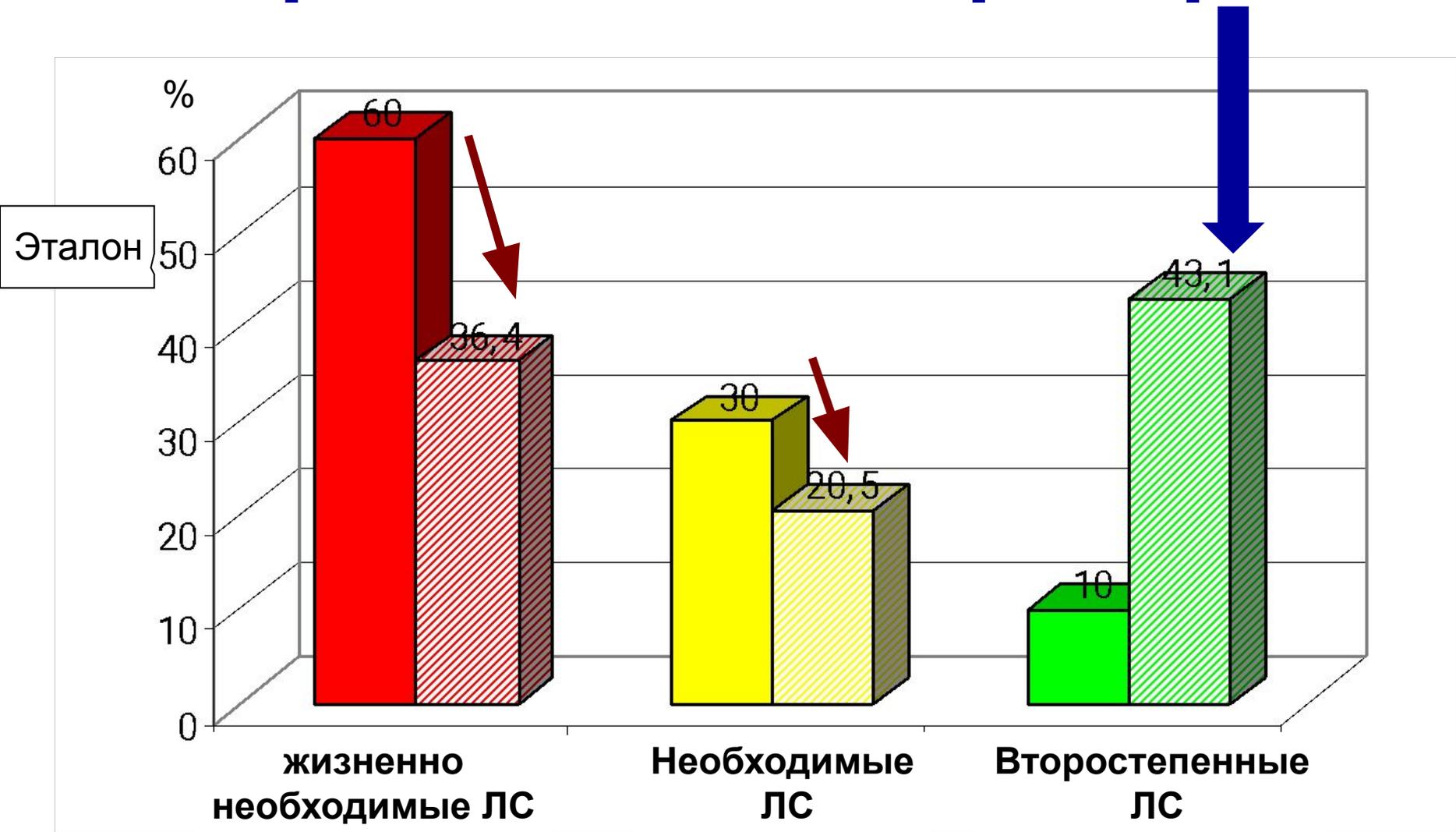
## Принципы формирования закупа ЛС

VEN – анализ ABC - анализ	<b>V Vital</b> – жизненно необходимы е	<b>E Essential</b> – необходимые	<b>N</b> <b>Non-essential</b> – второстепенн ые	Распредел ение по стоимости
<b>A</b> – дорогостоящие препараты	15%	5%	-	20%
<b>B</b> – препараты средней стоимости	20%	10%	-	30%
<b>C</b> – препараты низкой стоимости	30%	10%	10%	50%
Желательный % обеспечения препаратами VEN групп	Не менее 60%	Не менее 30%	Не более 10%	

# VEN анализ – много второстепенных ЛС



# В структуре затрат лидируют второстепенные препараты



# **ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ (КОМПЛАЙЕНС)**

- **Приверженность – степень соблюдения больным назначенной схемы лечения (препарат, дозы, интервалы между приемами)**
- **Удержание на терапии – продолжительность времени, в течение которого больной продолжает принимать препарат**

# **ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ**

- **Связанные с больным**
- **Связанные с заболеванием**
- **Связанные с терапией**
- **Связанные с взаимоотношением больного и врача**
- **Связанные с системой здравоохранения**

# ЧТО КОНКРЕТНО ВЛИЯЕТ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ?

- Длительность терапии
- Кратность приема
- Количество препаратов
- Сложность схемы приема
- Размер и вкус таблеток
- Характер упаковки
- Побочные эффекты
- Трудности в понимании аннотации, что может пугать больного

# ОТСУТСТВИЕ КОМПЛАЙЕНСА

- **Отсутствие комплайенса снижает статистическую значимость исследования и соответственно достоверность результатов**
- **Степень отсутствия комплайенса прямо пропорциональна продолжительности и сложности исследования**
- **Комплајенс сложен, когда конечные точки достигаются в течение длительного времени (например случаи рака или смерти)**

# **НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПРИЧИНЫ НИЗКОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ БОЛЬНЫХ К ЛЕЧЕНИЮ**

- **Пожилой возраст**
- **Расстройства психики, особенно депрессия**
- **Бессимптомные заболевания и состояния (например ГЛП)**
- **Побочные эффекты лечения**
- **Недостаточное понимание больным сущности болезни**
- **Недостаточное понимание больным соотношения пользы и риска лечения**
- **Недоверие больного лечению**
- **Плохой контакт больного с врачом**
- **Наличие барьеров экономического и другого характера**
- **Недостаточная эффективность лечения**
- **Многокомпонентное лечение и трудноприемлемый режим приема препаратов**
- **Пожилой возраст врача**
- **Низкая мотивация врача и низкий уровень удовлетворенности работой**

# **ЧТО ДОЛЖЕН ДЕЛАТЬ ВРАЧ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ БОЛЬНОГО**

- **Говорить с больным о приверженности**
- **Мониторировать лечение**
- **Контактировать с больными, длительно не являющимися на визиты**
- **Назначать визиты в удобное время**
- **Упростить и адаптировать лечение**
- **Привязать прием препаратов к повседневной активности больного**

# ЭТИЧЕСКИЕ КОМИТЕТЫ

**ЭК** – независимый орган, в чьи обязанности входит обеспечение защиты прав, безопасности и благополучия субъектов исследования и гарантирование этой защиты посредством рассмотрения и одобрения протокола КИ, приемлемости исследователей, оборудования, методов и материалов исследования

# **ПРИНЦИПЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЭТИЧЕСКИХ КОМИТЕТОВ**

- **Независимость**
- **Компетентность**
- **Открытость**
- **Плюрализм**
- **Объективность,  
конфиденциальность,  
коллегиальность**

# **ОБЯЗАННОСТИ ЭТИЧЕСКИХ КОМИТЕТОВ**

- **Защищать права, безопасность и здоровье испытуемых**
- **В разумные сроки рассматривать представленные документы и давать письменное заключение**
- **Давать заключение о квалификации исследователя планируемого КИ**
- **Не реже раза в год проверять каждое идущее КИ**

# СОСТАВ ЭТИЧЕСКОГО КОМИТЕТА

- **ЭК должен состоять по крайней мере из пяти членов**
- **Один член ЭК по роду своей деятельности не должен иметь отношения к научной сфере**
- **Все члены ЭК должны быть независимы от исследователя и спонсора**
- **По крайней мере один член ЭК должен быть независим от исследовательского центра**
- **Список членов ЭК и их квалификация должны быть документированы**

# ПОЛНОМОЧИЯ ЭК

- Проводит независимую экспертизу документов исследования
- Независимо и объективно оценивает безопасность и соблюдение прав человека по отношению к испытуемым как на стадии планирования, так и на стадии проведения исследования
- Оценивает соответствие программы проведения исследования, квалификации исследователей и технического оснащения центра правилам кодекса GCP
- Осуществляет мониторинг соблюдения международных и национальных этических норм при проведении исследований
- Предмет экспертизы ЭК – все биомедицинские исследования с участием людей в качестве испытуемых

# **ВОЗМОЖНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РЕШЕНИЙ ЭК**

- **Одобрить проведение исследования без замечаний**
- **Одобрить проведение исследования с несущественными замечаниями, после исправления которых выписка о решении ЭК может быть выдана исследователю без повторного рассмотрения**
- **Внести изменения в процедуры и материалы исследования и вновь представить на рассмотрение**
- **Не разрешить проведение исследования с указанием причин отказа**

# **ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОЦЕНКЕ СООТНОШЕНИЯ РИСК/ПОЛЬЗА**

- 1. Жестокое (негуманное) отношение к участникам исследований никогда не может быть нравственно оправданным**
- 2. Риск должен быть минимизирован**
- 3. Необходимо требовать достаточного обоснования проведения исследований с риском серьезного ущерба**
- 4. Необходимость привлечения уязвимых групп населения должна быть доказана**
- 5. Пациенты должны быть полностью информированы обо всех возможных рисках и преимуществах участия в исследовании**

# **ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ (ИС)**

- **ИС – процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования**
- **ИС документируется с помощью письменной подписанной и датированной формы ИС**

# ОСНОВНЫЕ ПУНКТЫ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ

- **Цель КИ**
- **Исследуемые препараты**
- **Процедуры, в т.ч. инвазивные, применяемые в ходе КИ**
- **Какая часть КИ содержит в себе новизну**
- **Предполагаемые риск и неудобства для испытуемого**
- **Ожидаемая польза, или ее отсутствие**
- **Компенсация, предоставляемая испытуемому, в случае нанесения ему ущерба, связанного с КИ**
- **Предполагаемые выплаты испытуемым, если таковые предусмотрены**
- **Предполагаемые расходы испытуемого на участие в КИ**
- **Участие в КИ является добровольным и испытуемый может отказаться от него в любой момент без каких-либо потерь**
- **Конфиденциальность данных, позволяющих идентифицировать личность испытуемого, будет соблюдена**
- **В случае появления новых сведений о КИ, испытуемые будут своевременно проинформированы**
- **Предполагаемая длительность участия испытуемых в КИ**
- **Испытуемые или его официальный представитель должны получить подписанный и датированный экземпляр письменной формы ИС**

# **ПРОЦЕДУРА ЭТИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ**

**Соискатель подает в ЭК в определенный срок следующие документы:**

- Аннотацию диссертации
- Протокол планируемого исследования
- Краткую аннотацию на используемые ЛС (если есть)
- Профессиональную автобиографию соискателя и его руководителя
- Форму информированного согласия для пациента (если необходимо)
- ИРК пациента (если необходимо)
- Сертификаты соискателя по GCP и/или GLP – если таковые имеются; если их нет, соискатель должен их получить в каком-либо образовательном учреждении

# **ОСНОВНЫЕ ВИДЫ НЕРАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛС (документы ВОЗ)**

- **Использование ЛС, когда лекарственная терапия не показана**
- **Неправильный выбор ЛС**
- **Назначение неэффективных и сомнительно эффективных ЛС**
- **Назначение небезопасных ЛС без учета соотношения польза/вред**
- **Недостаточная дозировка эффективных ЛС**
- **Использование ЛС в течение неверного времени**
- **Полипрагмазия**
- **Назначение ЛС без учета их взаимодействия**

## **ОСНОВНЫЕ ВИДЫ НЕРАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛС (продолжение)**

- **Необоснованное применение АБ при небактериальных инфекциях**
- **Неоправданное парентеральное введение ЛС, когда возможен их пероральный прием**
- **Применение ЛС с недоказанной эффективностью**
- **Самолечение с помощью безрецептурных ЛС как следствие недобросовестной рекламы**

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ЛС

- Любое вещество, способное оказать терапевтическое воздействие, также может вызвать нежелательные явления

*I.Edwards ea. Lancet, 2000; 356: 1255-9*

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- ***AE (adverse event)*** – неблагоприятное явление, нежелательное событие
- ***SE (side effect)*** – побочный эффект
- ***SAE (serious adverse event)*** – серьезное нежелательное явление
- ***UAE (unexpected adverse event)*** – неожиданное нежелательное явление
- ***SUSAR (suspected unexpected serious adverse event)*** – подозреваемое неожиданное серьезное нежелательное явление

# **ADVERSE EVENT – НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ЯВЛЕНИЕ**

- **Любая неблагоприятная с медицинской точки зрения реакция испытуемого, которому было назначено ЛС и не обязательно имеющая причинно-следственную связь с этим ЛС. Может проявляться лабораторными изменениями, симптомами или заболеванием**

# **ДЛЯ ОЦЕНКИ СВЯЗИ АЕ С ПРИЕМОМ ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ:**

- **Временной интервал между началом АЕ и приемом исследуемого препарата**
- **Возможное влияние других препаратов или вмешательств**
- **Терапевтический эффект приема исследуемого препарата**
- **Влияние сопутствующих состояний пациента**

# **SERIOUS ADVERSE EVENTS – СЕРЬЕЗНОЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ СОБЫТИЕ**

**Любое неблагоприятное медицинское событие,  
которое вне зависимости от дозы ЛС:**

- Привело к смерти
- Представляет угрозу для жизни
- Требуется госпитализации или ее продления
- Привело к стойкой или значительной нетрудоспособности или инвалидности
- Представляет собой врожденную аномалию или дефект рождения
- Привело к возникновению опухоли

# **РОЛЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ**

- **Правильно сообщать информацию о AE/SAE**
- **Правильно хранить сообщения о SAE**
- **Извещать этический комитет о SAE**
- **Информация обо всех SAE должна быть передана спонсору в течение 24 часов, а спонсор должен в минимальный срок сообщать всем участникам исследования обо всех серьезных и непредвиденных реакциях**

# МОНИТОРИНГ И АУДИТ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

- **МОНИТОРИНГ КИ** - действия по надзору за ходом КИ и по обеспечению гарантии того, что его проведение осуществляется в соответствии с протоколом, требованиями GCP и соответствующими регулятивными требованиями

# МОНИТОР ПРОВЕРЯЕТ

- Точность следования протоколу и правилам GCP
- Соответствие данных CRF первичной документации
- Правильность обращения с исследуемым препаратом
- Правильность хранения необходимой документации
- Правильность оформления информированного согласия пациента
- После каждого визита в исследовательский центр или связанного с исследованием контакта монитор должен представить спонсору письменный отчет

## АУДИТОРСКАЯ ПРОВЕРКА

- Систематическая и независимая проверка с целью определения соответствия КИ протоколу, GCP и соответствующим регулятивным требованиям, а также полностью ли отражают исследовательские отчеты проведенные мероприятия и полученные данные

# ВОЗМОЖНЫЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЯВЛЯЕМЫЕ ПРИ МОНИТОРИНГЕ И АУДИТЕ

При мониторинге и аудите могут быть выявлены обман  
и нарушения в проведении КИ

***Нарушения в проведении КИ (misconduct);  
умышленные и непреднамеренные –  
несоответствие стандартам проведения КИ***

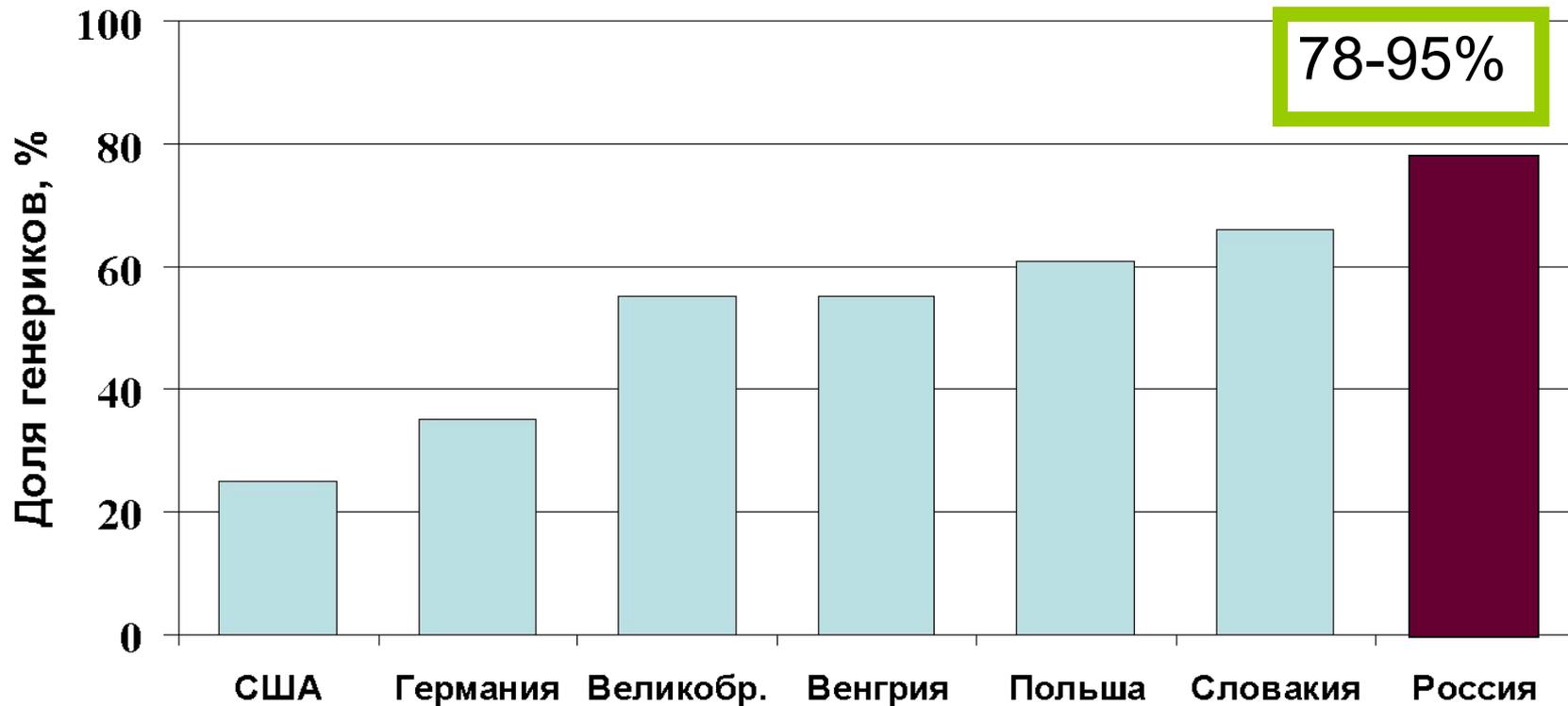
***Обман (falsification),***

***Подлог (fraud)*** – представление неправильной информации, скрывание важной информации, внесение преднамеренных изменений в незначительное количество данных, приводящее к полной фальсификации целого КИ (измененные данные; пропущенные данные; сфабрикованные данные)

# **ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ЗАВЕРШЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

- **Регистрация серьезных побочных эффектов**
  - **Невозможность включить или проследить во времени необходимое количество больных**
    - **Невозможность достижения статистически значимых результатов**
- **Выявление новых данных, отрицательно влияющих на соотношение польза/риск**
- **Отсутствие реализации участниками стандартов GCP или пунктов разработанного протокола**
- **Неприемлемые изменения в составе персонала или оборудования со стороны исследователя**

# В РФ – самая большая доля генериков на фарм. рынке



Среднее количество лекарств, которое употребляет европеец в течение своей жизни – **14 000 таблеток!**

# ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЖЕНЕРИКОВ

## ПЕРВОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЖЕНЕРИКОВ (Франция, 1986):

... - «копии оригинального лекарственного препарата, производство и сбыт которого возможны по истечении срока действия патента, защищающего препарат»

## СОВРЕМЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЖЕНЕРИКОВ (ВОЗ):

Дженерик – лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью (биоэквивалентностью) с оригиналом аналогичного состава, выпускаемый иным производителем, под иным названием, без лицензии разработчика.  
Допускается в обращение после истечения срока патентной защиты оригинала.

# БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

**ВИДЫ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ, КОТОРЫЕ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ДОКАЗАНЫ:**

- **Фармацевтическая**  
(воспроизведение состава и лекарственной формы)
- **Фармакокинетическая (собственно биоэквивалентность)**  
– сходство фармакокинетических параметров  
и биодоступности (допустимые различия в пределах 20%)
- **Терапевтическая - аналогичная эффективность и безопасность**

# **ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ДЖЕНЕРИКАМ**

- **Тот же активный ингредиент**
- **Тот же путь введения**
- **Та же дозировка**
- **Та же эффективность**
- **Те же показания и противопоказания**
- **Доказанность эффективности и безопасности имеющих изменений**

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

---

- Оригинальный препарат – впервые синтезированное и прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований ЛС с доказанной эффективностью и безопасностью и защищенное патентом на определенный срок
- Разрабатываются относительно небольшим числом крупных компаний

## Свойства оригинального препарата:

- Стабильность физико-химических свойств действующего вещества
- Высококачественные наполнители и оболочка
- Патентование химической формулы и основных моментов производства ЛС

# Преимущества оригинальных препаратов

**Доказанная эффективность**

- **Evidence-based medicine**

**Доказанная безопасность**

- **Evidence-based medicine**

**Инновационность**

**Воспроизводимость эффекта**

**Жесткий контроль качества**

# **ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ДЖЕНЕРИКОВ**

- **Снизить стоимость лечения и профилактики осложнений**
- **Обеспечить безопасность, эффективность, экономичность, доступность и правовые нормы лечения**
- **Обеспечить удовлетворенность врача и пациента проводимым лечением**
- **Быть источником данных для последующего анализа**

# **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ ДЖЕНЕРИКОВ**

- **В большинстве случаев дешевле оригиналов из-за отсутствия затрат на разработку и исследования**
- **Расширение выбора врача и доступность современных препаратов для большинства пациентов**
- **Сдерживание роста цен на брэнды**
- **Стимуляция компаний, производящих оригинальные препараты, к внедрению новых разработок**

# **ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ ДЖЕНЕРИКОВ**

- **Значительные различия по качеству в зависимости от производителя субстанции**
- **Отсутствие текущего контроля качества**
- **Отсутствие доказательств терапевтической эквивалентности для большинства препаратов, зарегистрированных в РФ**
- **Отсутствие доказательств долгосрочной эффективности и безопасности**

# **В КАКИХ СЛУЧАЯХ ДЖЕНЕРИКУ МОЖНО ДОВЕРЯТЬ?**

- **Соответствие требованиям GMP**
- **Регистрация в западных странах и в США**
- **Наличие данных по фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригиналу**
- **Наличие проведенных грамотно спланированных КИ**

# **В КАКИХ СЛУЧАЯХ КАЧЕСТВО ДЖЕНЕРИКА ВЫЗЫВАЕТ СОМНЕНИЕ?**

- **Различия в путях введения дженерика и оригинала**
- **Необычно низкая цена**
- **Различие в описании свойств, показаний, побочного действия и сроков годности с оригиналом**

# Как решается проблема генериков в развитых странах?

Отрицательное отношение к биоэквивалентности как к единственному способу оценки равнозначности лекарств

Обязательность **клинических испытаний** по правилам GCP

Классификация генериков:

коды **"А"** и **"В"**

***Недопустимо переносить  
данные по эффективности и  
безопасности, полученные на  
оригинальных препаратах, на их  
копии***

**Ю.Б.Белоусов. Ремедиум 7-8, 2003.  
4-9**

# КАК ПОЛУЧИТЬ ДОСТОВЕРНУЮ ИНФОРМАЦИЮ ОТ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ

- Встречайтесь с представителем компании в назначенное время
- Выбирайте фирму, продукты которой вам интересны
- Ограничьте разговор только этим продуктом
- Не выслушивайте заранее отрепетированные фразы, а сразу просите нужную вам информацию
- Требуйте предоставления независимых сведений, опубликованных в рецензируемых журналах
  - Игнорируйте такие «доказательства» как использование данного препарата известным уважаемым специалистом
  - Требуйте обоснованных сведений по:
    - Безопасности (вероятность отдаленных или серьезных ПЭ)
    - Переносимости (сравнение частоты прекращения приема данного препарата и его популярного конкурента)
    - Эффективности (сравнение препарата с наиболее распространенными в настоящее время)
    - Стоимости (в т.ч. прямых и не прямых затрат)
  - Не принимайте теоретических доводов в пользу препарата без прямых доказательств клинической пользы
- Не принимайте новизну продукта как довод к его использованию

# **КОГДА МОЖНО НЕ ЧИТАТЬ МЕДИЦИНСКУЮ СТАТЬЮ?**

- **Если в названии и тексте стоит торговое название препарата**
- **Если нет контрольной группы**
- **Если не указан метод распределения больных в группы**
- **Если исследование не проспективное**
- **Если не описаны статистические методы и/или нет данных о статистической значимости различий**

# Критические заметки к статьям

- **Общие**

- Не сообщаются цели исследования
- Концепция исследования не оригинальна
- Исследование лишено практической пользы
- Возможны этические возражения по поводу дизайна или представления результатов исследования

# Критические заметки к статьям (продолжение)

- **Метод**

- Дизайн исследования не сочетается с целями
- Приведенные примеры не репрезентативны с популяцией, относящейся к данному вопросу в целом
- Не используется контрольная группа там, где она необходима, или она не соответствует экспериментальной
- Методы отбора в экспериментальную / контрольную группу неясно объяснены
- Другие детали не понятны и не последовательны
- Опросники не понятны и не соответствуют проблематике

# Критические заметки к статьям (продолжение)

- **Результаты**

- Пропущены результаты, в т.ч. больных, не явившихся на визиты
- Цифры, проценты, значения «р» непонятны
- Статистические методы не использовались, или использовались несоответствующие статистические методы
- Размер группы столь мал, что не достигается статистическая достоверность

# Критические заметки к статьям (продолжение)

- **Обсуждение**

- В исследовании не было критического обсуждения
- Результаты не обсуждались в аспекте важнейших литературных данных по проблеме
- Обсуждение и выводы спекулятивны и далеки от того, что продемонстрировано в исследовании

## Сколько времени вы уделите чтению материалов по вашим пациентам в последнюю неделю?

<b>Профессиональный статус</b>	<b>Среднее время на чтение (минуты)</b>	<b>% нечитавших в последнюю неделю</b>
<b>Студенты-медики</b>	<b>60 –120</b>	<b>0 %</b>
<b>Интерны</b>	<b>0 – 20</b>	<b>до 75 %</b>
<b>Резидентура</b>	<b>10 –30</b>	<b>до 15 %</b>
<b>Консультант &lt;15 лет</b>	<b>15 – 60</b>	<b>до 30 %</b>
<b>Консультант &gt;15 лет</b>	<b>10 - 45</b>	<b>до 40 %</b>

# **ЧТО ДАЕТ ВРАЧУ УЧАСТИЕ В МНОГОЦЕНТРОВОМ КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ?**

- **Лидирующая позиция в профессиональном сообществе**
- **Внедрение современных технологий в лечебно-диагностический процесс**
- **Обогащение научного и врачебного мировоззрения**
- **Навыки партнерских отношений с пациентом**
- **Навыки выявления и регистрации НЯ**
- **Навыки общения с представителями страховых компаний**
- **Сокращение использования препаратов без доказанной клинической эффективности**
- **Критическая оценка исторических стандартов и новых рекомендаций**
- **Улучшение реальной клинической практики и исходов**
- **Дополнительные финансы без отвлечения от профессиональной деятельности**
- **Качественное постдипломное образование**