



**ФГБУ «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Минздрава России**

ЭКСПЕРТИЗА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общие принципы планирования, проведения
клинических исследований различных категорий
лекарственных препаратов и оценки их
результатов

Васильев Андрей Никифорович



План презентации

- Определения
- Общие принципы клинической разработки
- Программа клинической разработки различных категорий ЛП
 - Оригинальные ЛП (ФС, полученные путем химического синтеза, или биологического происхождения)
 - Воспроизведенные ЛП
 - Биоаналоги
 - Изменения регистрационного досье
- Оформление документов



Клиническое исследование

Определения

- Изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств ЛП
 - 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.
- Всякое исследование у человека, направленное на
 - установление или подтверждение клинических, фармакологических и (или) фармакодинамических эффектов одного или более исследуемых лекарственных препаратов,
 - и (или) выявление нежелательных реакций к одному или более исследуемым лекарственным препаратам,
 - и (или) изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения одного или более исследуемых лекарственных препаратов
 - в целях установления его (их) безопасности и (или) эффективности.

ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств»

Директива 2001/20/ЕС





Предшествующие этапы

Общие принципы разработки

- **Подтверждение качества ЛП**
 - Подлинность, примеси, биологическая активность, количественное определение
 - Микробиологическая чистота, рН и др.
- **Доклинические исследования ЛП**
 - Фармакодинамические исследования
 - Фармакокинетические исследования
 - Токсикологические исследования

Этапы клинической разработки

Общие принципы разработки

- **Исследование фармакологических свойств у человека (I фаза)**
 - Оценка переносимости
 - Оценка/описание ФК и ФД
 - Исследование метаболизма лекарственного средства и лекарственных взаимодействий
 - Оценка активности
- **Поисковые терапевтические исследования (II фаза)**
 - Поисковое исследование по целевому показанию к применению
 - Подбор дозы для последующих исследований
 - Обеспечение основы для подтверждающих терапевтических исследований в части дизайна, конечных точек и методологий
- **Подтверждающие терапевтические исследования (III фаза)**
 - Подтверждение эффективности
 - Установление профиля безопасности
 - Обеспечение достаточной основы для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения с целью поддержки регистрации
 - Установление взаимосвязи между дозой и клиническими эффектами
- **Исследования терапевтического применения (IV фаза)**
 - Уточнение оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения для популяции в целом, отдельных ее групп или окружающей среды
 - Выявление менее частых нежелательных реакций
 - Оптимизация режима дозирования

Объем и характер исследований

Общие принципы разработки

- Количество фаз, как правило, не соответствует количеству исследований
- Чем более ранняя фаза, тем больше исследований этой фазы проводится
 - 15-20 исследований I фазы
 - 7-8 исследований II фазы
 - 2-3 исследования III фазы
- Цель и дизайн исследования определяется результатами предыдущих исследований



Оригинальные ЛП

Программа клинической разработки *оригинальных* ЛП

- Биофармацевтические исследования
 - Исследования биодоступности
 - Исследования сравнительной биодоступности и биоэквивалентности
 - Исследования зависимости между данными, полученными *in vitro* и *in vivo*
 - Изучение биоаналитических и аналитических методик для исследований у человека
- Исследования, затрагивающие фармакокинетику, с использованием биоматериалов человека
 - Исследования связи с белками плазмы
 - Исследования печеночного метаболизма и лекарственного взаимодействия
 - Исследования с использованием прочих биоматериалов человека
- Фармакокинетические (ФК) исследования у человека
 - ФК-исследования и исследования первичной переносимости у здоровых субъектов
 - ФК-исследования и исследования первичной переносимости у пациентов
 - Исследования внутренних факторов, влияющих на ФК
 - Исследования внешних факторов, влияющих на ФК
 - Исследования популяционной ФК
- Фармакодинамические (ФД) исследования у человека
 - ФД и ФД/ФК-исследования у здоровых субъектов
 - ФД и ФД/ФК-исследования у пациентов
- Исследования эффективности и безопасности
 - Контролируемые клинические исследования, относящиеся к заявленным показаниям
 - Неконтролируемые исследования
 - Анализ данных более чем одного исследования
 - Прочие исследования
- Пострегистрационный опыт применения





Воспроизведенные ЛП

Программа клинической разработки *воспроизведенных* ЛП

- Проведение исследования биоэквивалентности (БЭ) возможно
 - Проводится исследование биоэквивалентности
- Проведение исследования БЭ невозможно, <20 лет
 - Исследование «терапевтической» эквивалентности
- Проведение исследования БЭ невозможно, >20 лет
 - Регистрация



Исследование биоэквивалентности

Программа клинической разработки *воспроизведенных* ЛП

- Два ЛП, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными,
 - если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными
 - и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе укладывается в заранее установленные допустимые пределы.Эти пределы установлены для обеспечения сравнимости поведения [лекарственной формы] *in vivo*, то есть сопоставимости по эффективности и безопасности.
- Принципы проведения исследования изложены в главе 7 Руководства по экспертизе

Guideline on The Investigation of Bioequivalence, EMA
Руководство по экспертизе ЛС, ФГБУ «НЦЭСМП»

Проблема выбора препарата сравнения



Программа клинической разработки *воспроизведенных* ЛП

- Исследование «терапевтической эквивалентности» понимается разработчиком буквально
 - Выбор препарата сравнения проводится без учета доказательной базы о его эффекте, который должен превосходить плацебо. Факт регистрации в России воспринимается в качестве подтверждения превосходства препарата сравнения над плацебо
 - Отечественная интерпретация исследования «эквивалентности» или «не меньшей эффективности» – ошибочное применение стандартных статистических тестов (t-тест, Манна-Уитни)
 - На основании невозможности отвергнуть гипотезу об отсутствии различий между группами, разработчик делает **неправильный** вывод об эквивалентности сравниваемых ЛП

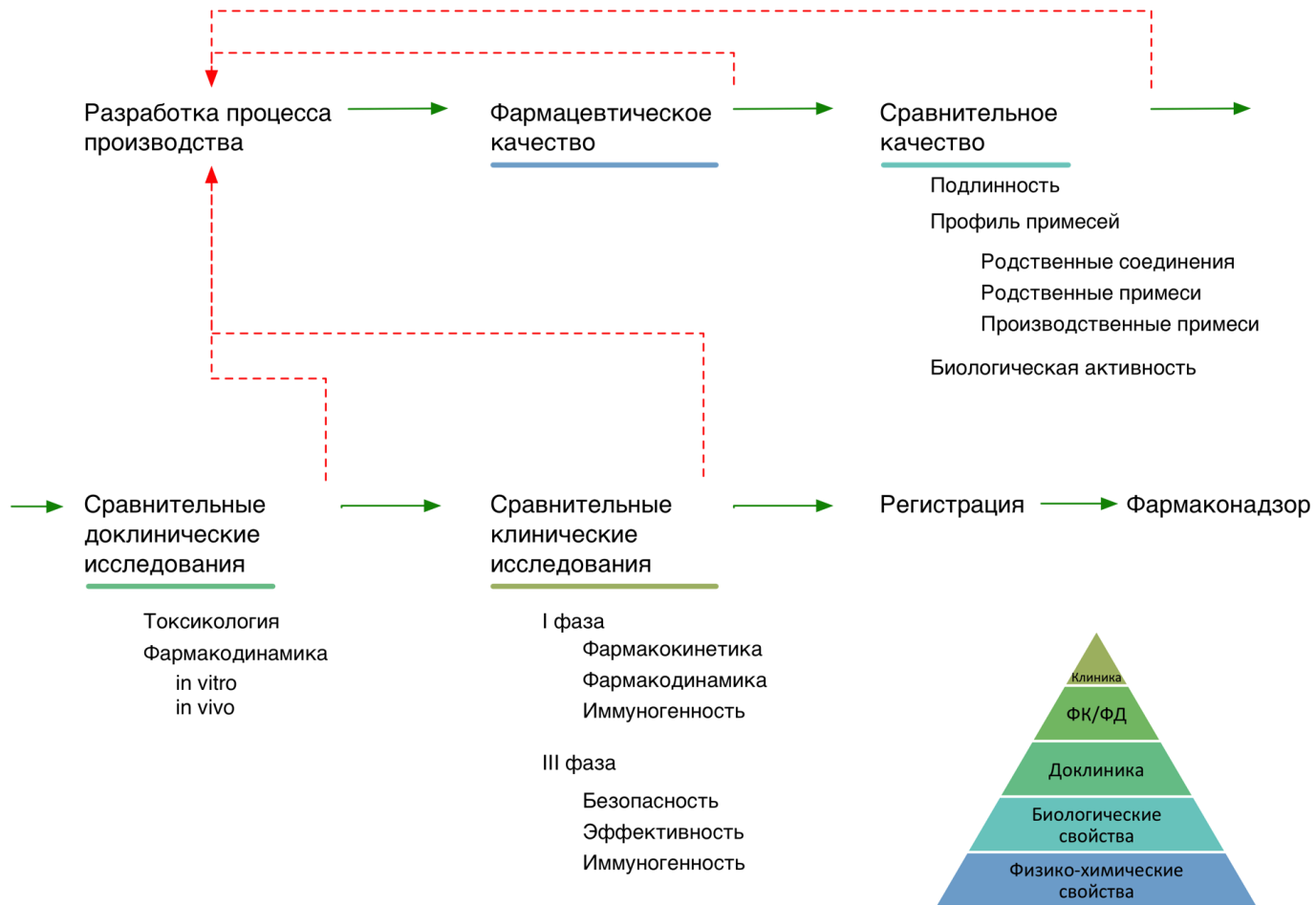
Биоаналоги

Программа клинической разработки *биоаналогов*

- Биоаналогичный (биоподобный) лекарственный препарат – биологический лекарственный препарат,
 - при разработке и/или производстве которого используются методы генной инженерии и/или биотехнологии,
 - сходный с лекарственным препаратом сравнения (оригинальным лекарственным препаратом) по качеству, безопасности и эффективности, а выявленные различия не имеют клинической значимости,
 - и не подпадающий под определение воспроизведенного лекарственного препарата.
- В настоящее время в России рассматривается вопрос законодательного закрепления определения биоаналогичного (биоподобного) лекарственного препарата.

Программа разработки

Программа клинической разработки *биоаналогов*





Принципы проведения исследований

Программа клинической разработки *биоаналогов*

- Объем исследований зависит от степени биоаналогичности, подтвержденной на предыдущих этапах
- Изучение фармакокинетических и фармакодинамических свойств (I фаза) обязательно
- В ходе исследований III фазы следует изучать конечные точки, наиболее чувствительные в отношении потенциальных различий между сравниваемыми препаратами.
 - Могут не совпадать с конечными точками эффективности, изученными в отношении препарата сравнения
- Базу данных по безопасности, включая иммуногенность, следует накапливать на протяжении, по меньшей мере, 12 месяцев

Общие положения

Программа клинической разработки *при внесении изменений*

- При изменении:

- состава
- технологии и (или) места производства
- упаковки
- пути введения
- показаний к применению (включение, исключение)
- условий отпуска
- иных изменениях

необходимо представить результаты соответствующих клинических исследований (в т.ч. исследований биоэквивалентности), подтверждающих улучшение или отсутствие ухудшения профиля эффективности и безопасности, или убедительное научное обоснование в отсутствии необходимости проведения таких исследований.



Биологические препараты

Программа клинической разработки *при внесении изменений*

- Изменения процесса производства биотехнологических/ биологических ЛС (ФС и ЛП), способные повлиять на безопасность и эффективность, могут не выявляться с помощью *сравнительных* аналитических и биологических испытаний.
- Если производитель в силах подтвердить сопоставимость исключительно по результатам аналитических исследований, то доклинические и клинические исследования с измененным ЛС не требуются.
- Если зависимость между отдельными показателями качества и безопасностью и эффективностью не установлена и выявлены различия в показателях качества ЛС до и после изменений, то в исследования сопоставимости целесообразно включить исследования качества, доклинические и (или) клинические исследования*.



**Например, в соответствии с ICH Q5E*

Типичные ошибки

Оформление документации

- Представляется неполный комплект документов и данных*
- Состав ЛП во всех документах должен быть одинаковым, либо должны быть представлены обоснования различий состава и (или) лекарственной формы.
- Некачественный перевод документов.
- На документах отсутствуют все необходимые реквизиты (подписи, печати, апостили и т.д.), что не позволяет установить подлинность документов
- Отсутствуют убедительные научные обоснования вносимых изменений с позиций эффективности и безопасности, а также убедительные научные обоснования отсутствия необходимости проведения клинических исследований.
- Отсутствует подробное статистическое обоснование проведения исследования, включая расчет размера выборки, выбор границы эквивалентности (не меньшей эффективности), вычисление статистической мощности исследования и др.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!