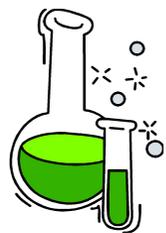


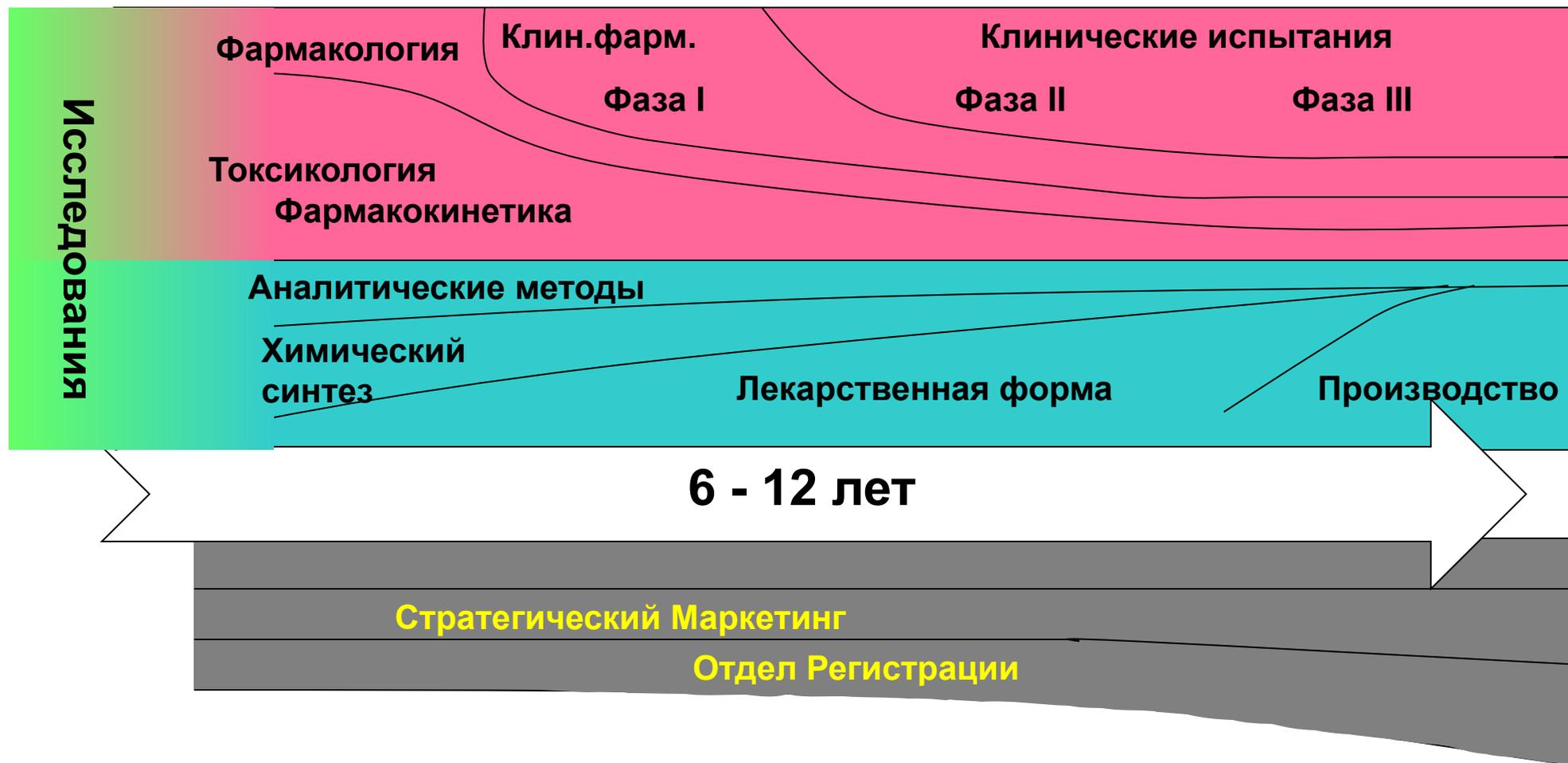
Этапы разработки лекарственных препаратов

Фазы и виды клинических
испытаний

Этапы разработки лекарственных препаратов



Процесс разработки лекарственного препарата



Зачем нужны клинические ИСПЫТАНИЯ

- Ряд заболеваний иначе протекает у ЖИВОТНЫХ
- В эксперименте невозможно оценить субъективные симптомы и жалобы
- Данные экспериментов на животных не могут быть экстраполированы на человека
- Отдельное наблюдение мало информативно

Популяция

Большая группа людей, проживающая в определенном географическом регионе
например, популяция жителей Москвы
или обладающих некоторым общим признаком

например, женщины старше 60 лет; пациенты, госпитализированные в определенную клинику; пациенты с определенным заболеванием).

Выборка

- Часть популяции, полученная путем отбора
- Выборка должна быть репрезентативна, т.е. отражать значимые признаки популяции, частью которых она является
- Данные, полученные на выборке, экстраполируются на популяцию

Плацебо

- Лекарственная форма, неотличимая от исследуемого препарата по внешнему виду, цвету, вкусу и т.п., но не содержащая активного вещества и не оказывающая специфического воздействия

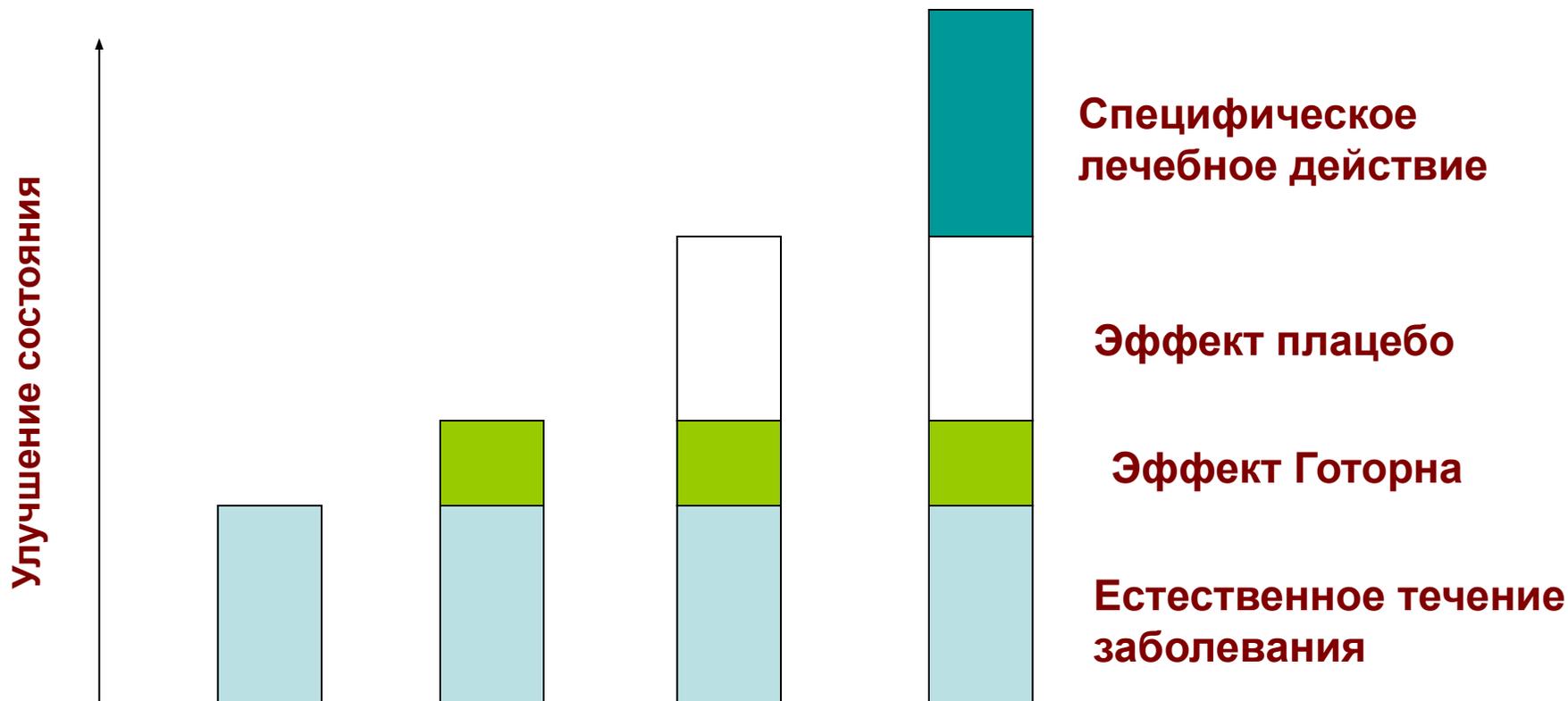
Плацебо-эффект

Изменение состояния пациента (отмечаемое сами пациентом или лечащим врачом), связанное с фактом лечения, а не с биологическим действием препарата.

Выражен у седативных, снотворных, противозудных, болеутоляющих препаратов.

Минимален у антимикробных препаратов, антиметаболитов, контрацептивов

Вклад различных причин в суммарный лечебный эффект



Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.
Клиническая эпидемиология. М., 1998

Рандомизация

- Распределение пациентов по группам случайным путём, благодаря чему достигается отсутствие различий между двумя сравниваемыми группами и снижается вероятность систематической ошибки в исследовании вследствие различия групп по каким-либо признакам

Открытые и «слепые» исследования

Слепой/маскированный метод - метод, при котором одной или более участвующим в клиническом испытании сторонам не известно, какой из исследуемых препаратов назначен испытуемому

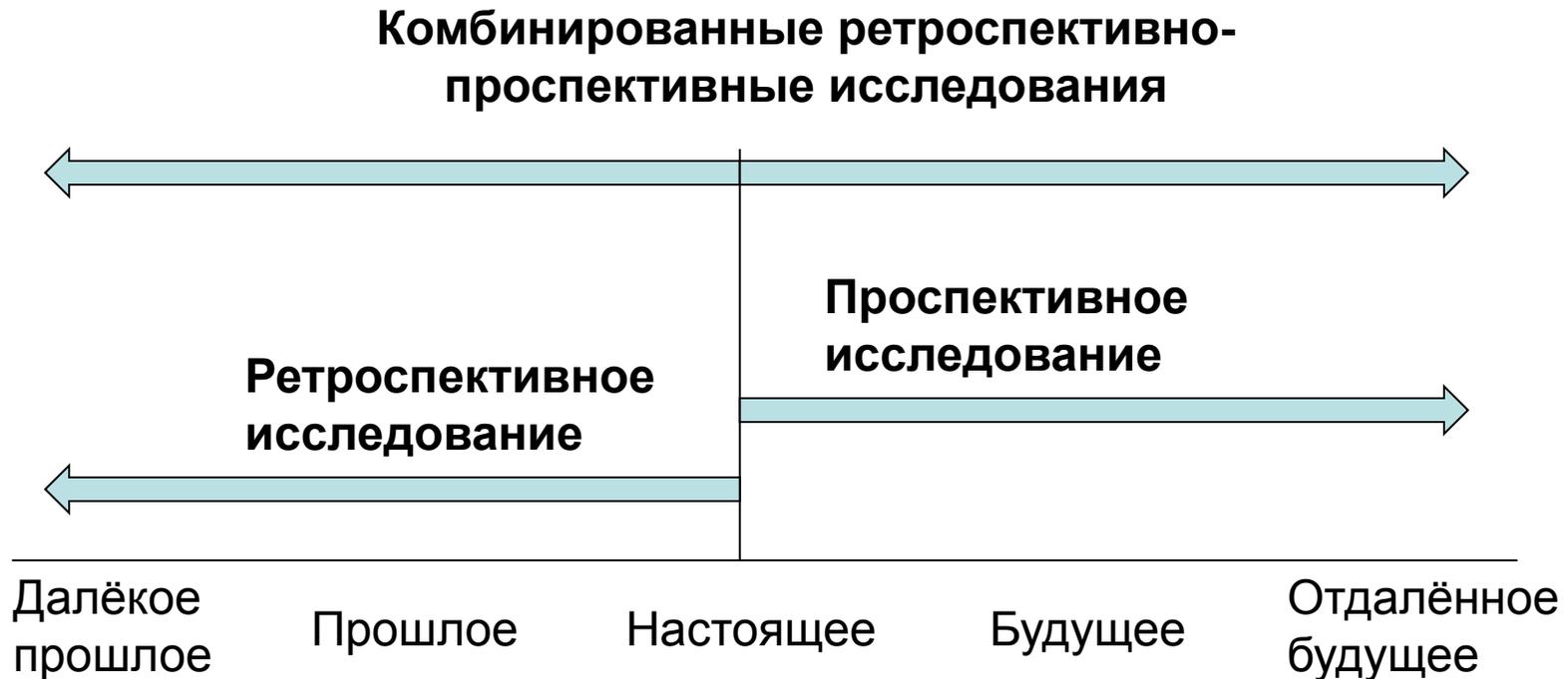
Правила проведения качественных
клинических испытаний в РФ

«Слепой» метод

- «Простой слепой метод» - у пациента отсутствует информация о том, какой препарат - исследуемый или контрольный - он получает
- «Двойной слепой метод» - информация отсутствует у пациента и исследователя

«Двойной слепой метод» позволяет избегать субъективности при распределении пациентов по группам и при оценке результатов лечения

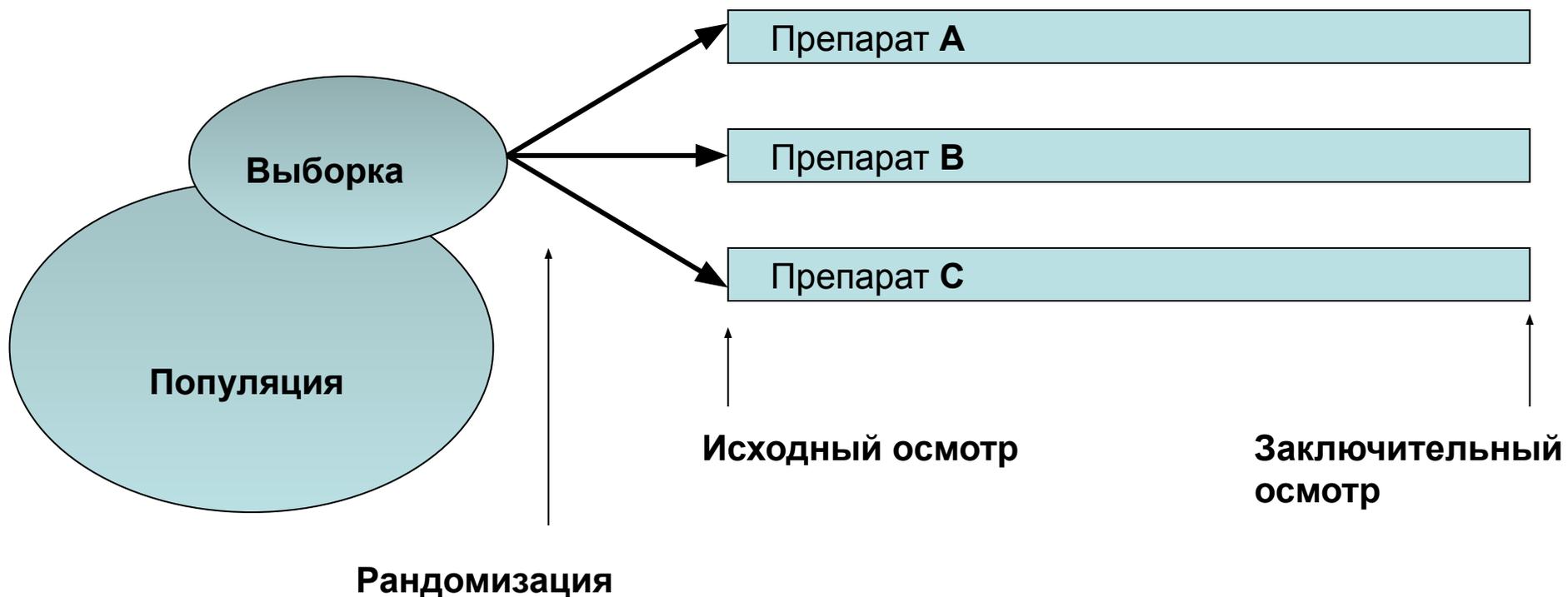
Типы исследований во времени



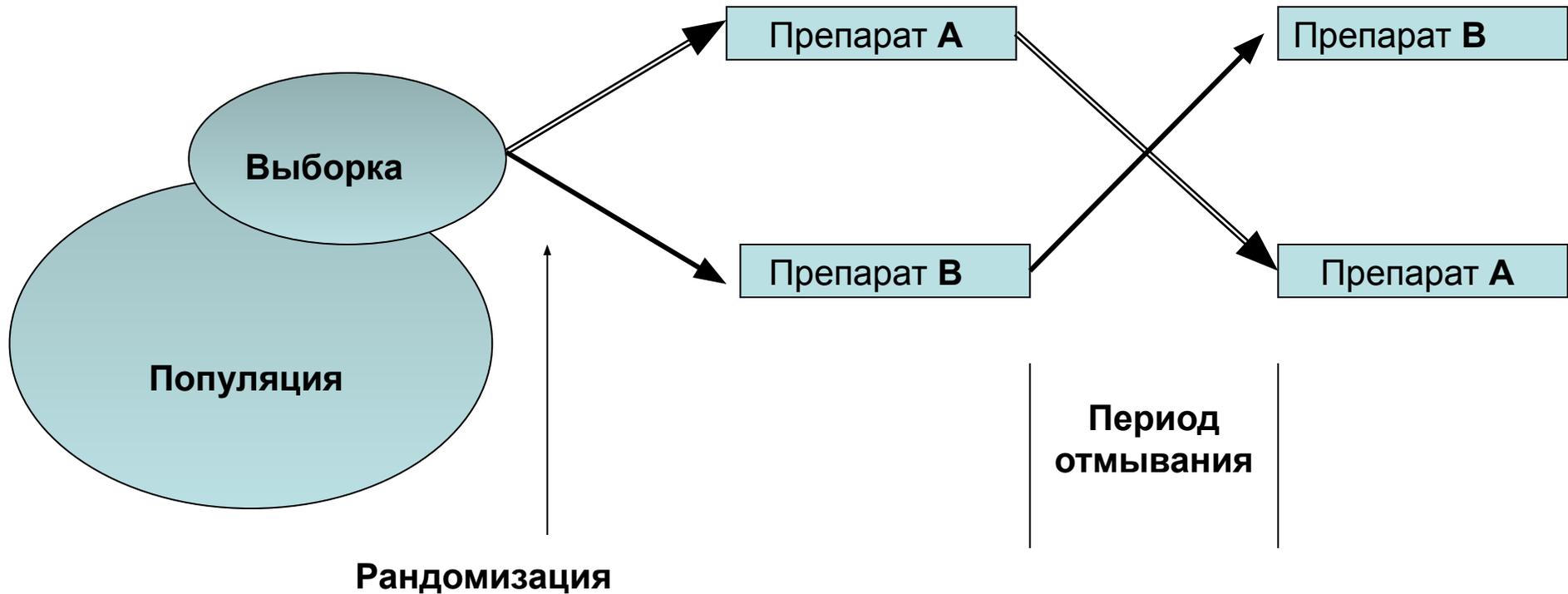
Дизайн клинических испытаний

- Несравнительные исследования
- Сравнительные исследования
 - параллельный (дизайн параллельных групп)
 - перекрёстный дизайн
 - последовательный
 - соответствующих пар

Параллельный дизайн



Перекрёстный дизайн



Типы клинических испытаний в зависимости от цели

- Фармакологические исследования у человека
- Установление терапевтической эффективности
- Подтверждение терапевтической эффективности
- Терапевтическое применение

I фаза - фармакологические исследования

- Переносимость повышающихся доз
- Фармакокинетика и фармакодинамика
 - при однократном введении
 - при многократном введении
- Лекарственные взаимодействия

Обычно исследования I фазы проводятся на взрослых здоровых добровольцах, реже - на больных

Исследования I фазы **ПОЗВОЛЯЮТ**

- Установить переносимость
- Оценить/описать фармакокинетику и фармакодинамику
- Исследовать лекарственные взаимодействия
- Оценить активность препарата

II фаза - установление терапевтической эффективности

- Оценка эффективности, используя суррогатные, фармакологические маркёры или клинические измерения
- Исследования взаимосвязи доза - эффект

**Исследования II фазы проводятся на маленькой выборке хорошо отобранной узкой популяции больных в относительно короткие сроки
Как правило - открытые несравнительные исследования**

Исследования II фазы **ПОЗВОЛЯЮТ**

- Оценить применения для целевой популяции (больных)
- Оценить дозы для последующих исследований
- Обеспечить основу для подтверждающих исследований (дизайн, размер выборки)

III фаза - подтверждение терапевтической эффективности

- Контролируемые исследования эффективности и безопасности с истинными итоговыми маркерами (смертность, частота выздоровления)
- Рандомизированные параллельные исследования взаимосвязи доза-эффект

Исследования III фазы проводятся на больших выборках

Как правило - рандомизированные сравнительные исследования

Исследования III фазы **ПОЗВОЛЯЮТ**

- Продемонстрировать/подтвердить эффективность
- Установить профиль безопасности
- Адекватно оценить соотношение польза/риск
- Установить взаимосвязь доза-эффект
- **Обеспечивают основу для регистрации препарата по определённым показаниям**

IV фаза - терапевтическое применение

- Сравнительные исследования эффективности, безопасности
- Исследования с истинными итоговыми маркерами
- Исследования с дополнительными итоговыми маркерами
- Фармакоэкономические исследования

Часто проводятся на большой выборке

Проводятся после регистрации в соответствии с утверждёнными показаниями/противопоказаниями

Исследования IV фазы **ПОЗВОЛЯЮТ**

- Окончательно установить соотношение польза/риск для всей или специальной популяции
- Выявить редкие побочные эффекты
- Окончательно определить дозировки препарата, в т.ч. для специальных популяций
- Оценить качество жизни на фоне применения препарата

Постмаркетинговые наблюдательные исследования

- Анкеты, наблюдательные исследования, в отличие от контролируемых испытаний IV фазы, не являются в строгом смысле клиническими испытаниями

Тем не менее они позволяют

- выявлять редкие побочные эффекты,
- определять предпочтения врачей и больных,
- ознакомить широкий круг врачей с новым препаратом

Протокол испытания

- Документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты и организацию исследования.

Правила проведения качественных
клинических испытаний в РФ

Основные элементы протокола

(I)

Элемент

Цель

- **Цель исследования**
 - **Значимость (исходные данные)**
 - **План исследования**
 - Дизайн исследования
 - Сроки
 - **Субъекты исследования**
 - Критерии включения
 - Критерии исключения
 - План отбора пациентов
- **На какие вопросы должно ответить исследование?**
 - **Почему эти вопросы являются важными?**
 - **Как будет проводиться исследование? Когда?**
 - **Кто будет являться субъектами исследования?**

Основные элементы протокола

(II) **Цель**

Элемент

- **Исследуемое лечение**
 - Исследуемый препарат
 - Препарат(ы) сравнения
- **Переменные интересы**
- **Статистические вопросы**
 - Гипотеза
 - Размер выборки
 - Аналитический подход

- **Какой препарат будет применяться? Доза? введения? **Путь****
- **Какие измерения будут сделаны?**
- **Сколько пациентов необходимо включить? Как будет анализироваться исследование?**

Структура протокола

- Титульный лист
- Клинический раздел
- Организационно-административный раздел
 - Этические и правовые вопросы
 - Мониторинг исследования
 - Регистрация данных
 - Статистический анализ
 - Конфиденциальность
 - Публикация результатов
- Приложения

Многоцентровое клиническое испытание

Клиническое испытание, проводимое **по единому протоколу** более чем в одном исследовательском центре и, следовательно, более чем одним исследователем

Правила проведения качественных
клинических испытаний в РФ

Good Clinical Practice (GCP)

«Качественная клиническая практика»

Стандарты, в соответствии с которыми планируются, проводятся клинические результаты и представляются их результаты. Следование этим правилам гарантирует обществу достоверность полученных результатов и защиту прав, благополучия и конфиденциальности субъектов исследования.

European GCP Guidelines, 1991

Мета-анализ

Количественный анализ объединённых результатов нескольких клинических испытаний одного и того же вмешательства.

Используется для обобщенного представления результатов многих испытаний и для увеличения доказательности результатов испытаний

Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.
Клиническая эпидемиология. М., 1998

Мета-анализ (II)

Отдельные исследования должны быть сходны между собой по характеристикам пациентов, вмешательствам, показателям исходов.

Мета-анализ исследований с недостаточным размером выборки может суммировать их случайные ошибки!

Ошибки в интерпретации результатов исследований

- Экстраполяция данных *in vitro* на человека
- Экстраполяция данных узкой выборки на общую или иную популяцию
- Статистические ошибки (например, недостаточный размер выборки)
- Применение суррогатных маркёров в качестве переменных интереса (например, лабораторный показатель в отрыве от клинической картины)

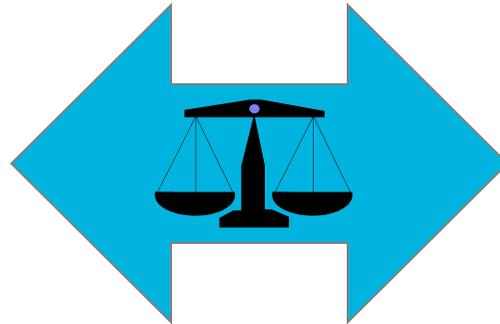
Ошибки в интерпретации результатов исследований (II)

- В малых исследованиях могут быть получены впечатляющие, но статистически не достоверные результаты
- «Выпячивание» статистически достоверных, но клинически мало значимых различий

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лекарственные препараты

- **Терапевтические
эффекты**



- **Побочные
эффекты**

Возникающие эффекты

- Желательные (терапевтические)
- Нежелательные (токсические)
- Немедленные
- Отсроченные
- Кумулятивные

Данные о побочных эффектах

- **Безопасность больного**
- **Предупреждения для врача**
- **Информация для пациента**
- **Информация для органов здравоохранения и контроля**
- **Требование законодательства РФ**

Выявление побочных эффектов

- | Ожидаемая частота ПЭ | Требуемое число больных для выявления 1 – 3 случаев ПЭ | | |
|----------------------|--------------------------------------------------------|-------|-------|
| | 1 | 2 | 3 |
| 1 на 100 | 300 | 480 | 650 |
| 1 на 200 | 600 | 960 | 1300 |
| 1 на 1000 | 3000 | 4800 | 6500 |
| 1 на 2000 | 6000 | 9600 | 13000 |
| 1 на 10000 | 30000 | 48000 | 65000 |

D.Laurence, P.Bennet, Clinical Pharmacology

Частота сообщений

=

число сообщений о ПЭ

**число пациентов,
принимающих препарат**

Термины

- Нежелательные явления
- Побочные эффекты лекарств
- Серьезные нежелательные явления
- Непредвиденные побочные эффекты

Нежелательные явления

- Любые выявленные у пациента, получающего лекарственное средство, или субъекта клинического исследования, нежелательные симптомы (включая патологические изменения лабораторных показателей), жалобы или заболевания, которые **связаны во времени с** использованием лекарственного (исследуемого) препарата независимо от наличия причинно-следственной связи с проводимой терапией.

Побочные эффекты лекарств

- *Любая неблагоприятная реакция, связанная с применением лекарственного средства в дозах, обычно используемых для профилактики, диагностики, лечения заболевания, анестезии, предотвращения беременности, восстановления, коррекции физиологических функций.*
- *Применительно к клиническим исследованиям этот термин означает все негативные реакции, связанные с использованием любой дозы исследуемого лекарственного средства.*

Серьезные нежелательные явления

- Любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы препарата
 - - приводят к смерти
 - - представляют угрозу жизни
 - - требуют госпитализации или ее продления
 - - приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности / инвалидности
 - - являются врожденной аномалией / пороком развития

Непредвиденный побочный эффект лекарства

- *Нежелательная реакция, характер или тяжесть которой **не согласуется** с имеющейся информацией о препарате (например, с листком-вкладышем / инструкцией по применению в случае зарегистрированного препарата или с брошюрой исследователя для незарегистрированного исследуемого продукта).*

**Человек имеет врожденную тягу
к лекарствам.**

**Стремление принимать
лекарство это признак, который
отличает человека
от других животных.**

Уильям Ослер Teaching and Thinking, 1895