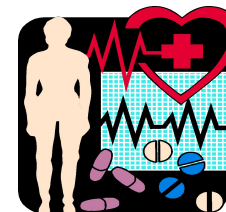
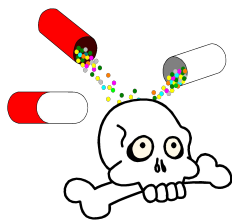
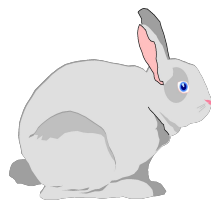
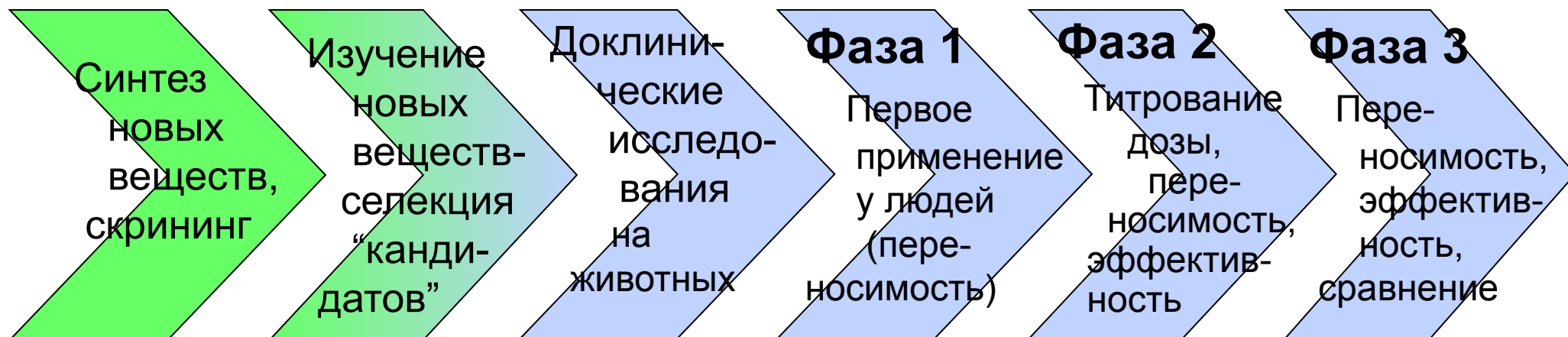


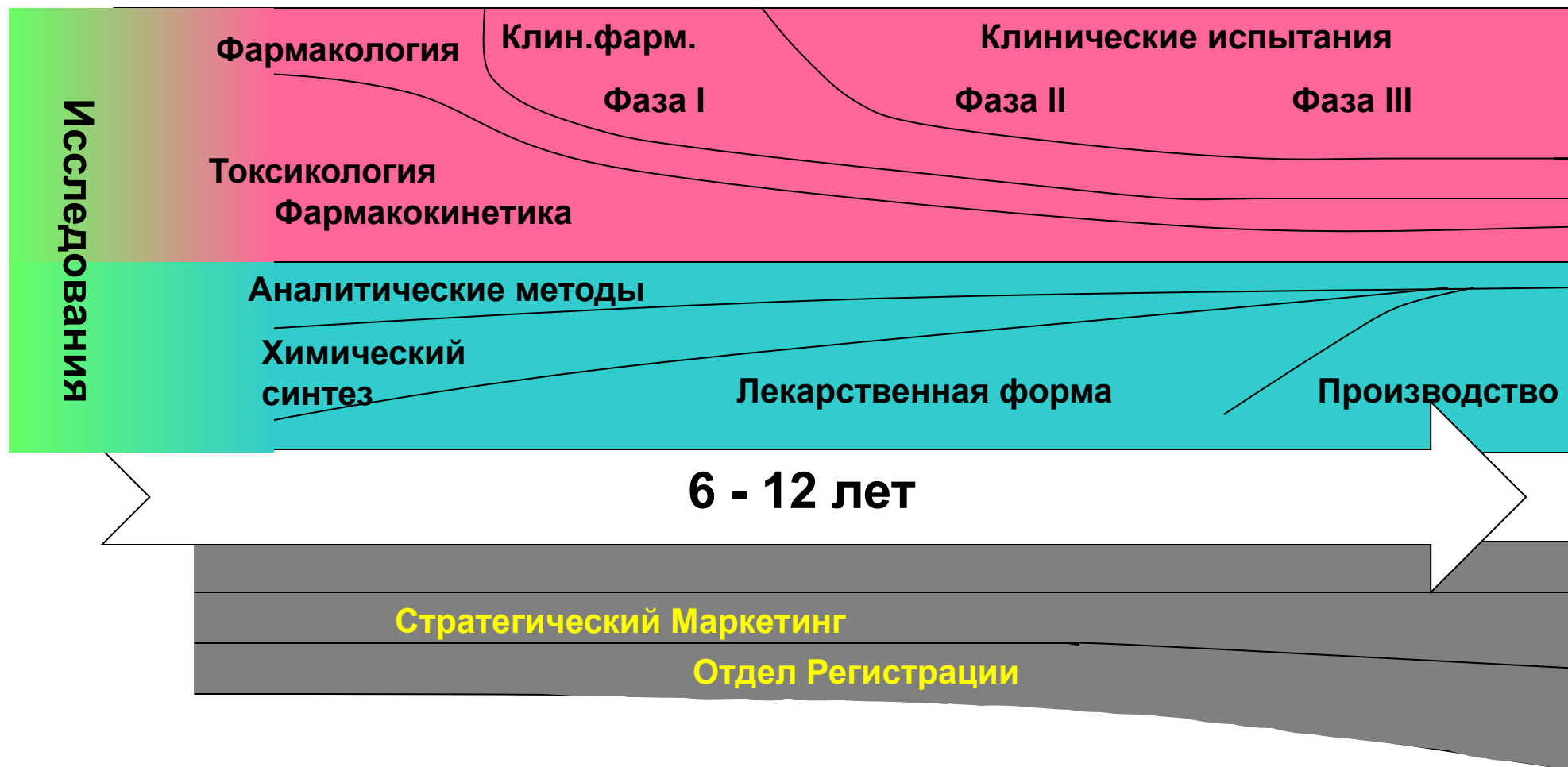
# Этапы разработки лекарственных препаратов

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

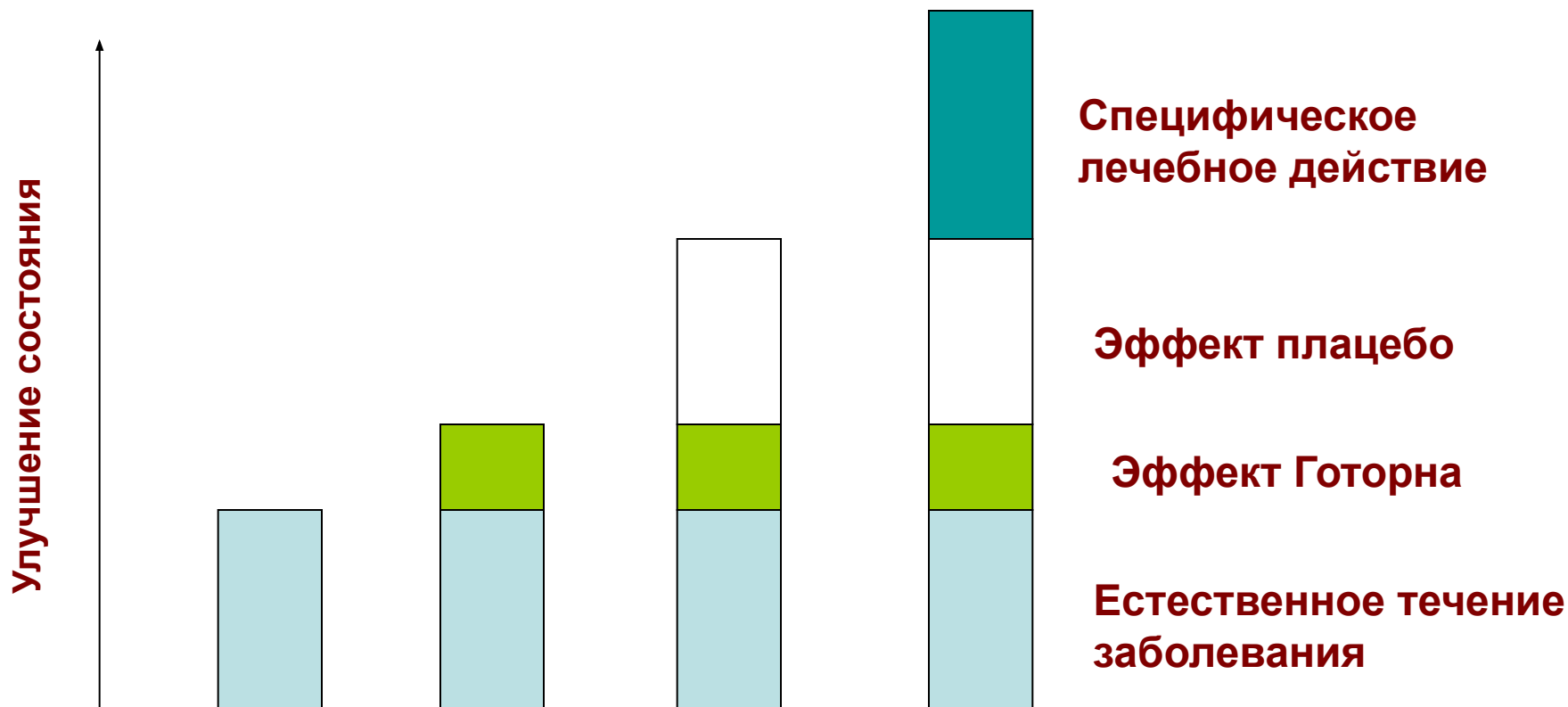
Изменение состояния пациента (отмечаемое сами пациентом или лечащим врачом), связанное с фактом лечения, а не с биологическим действием препарата.

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

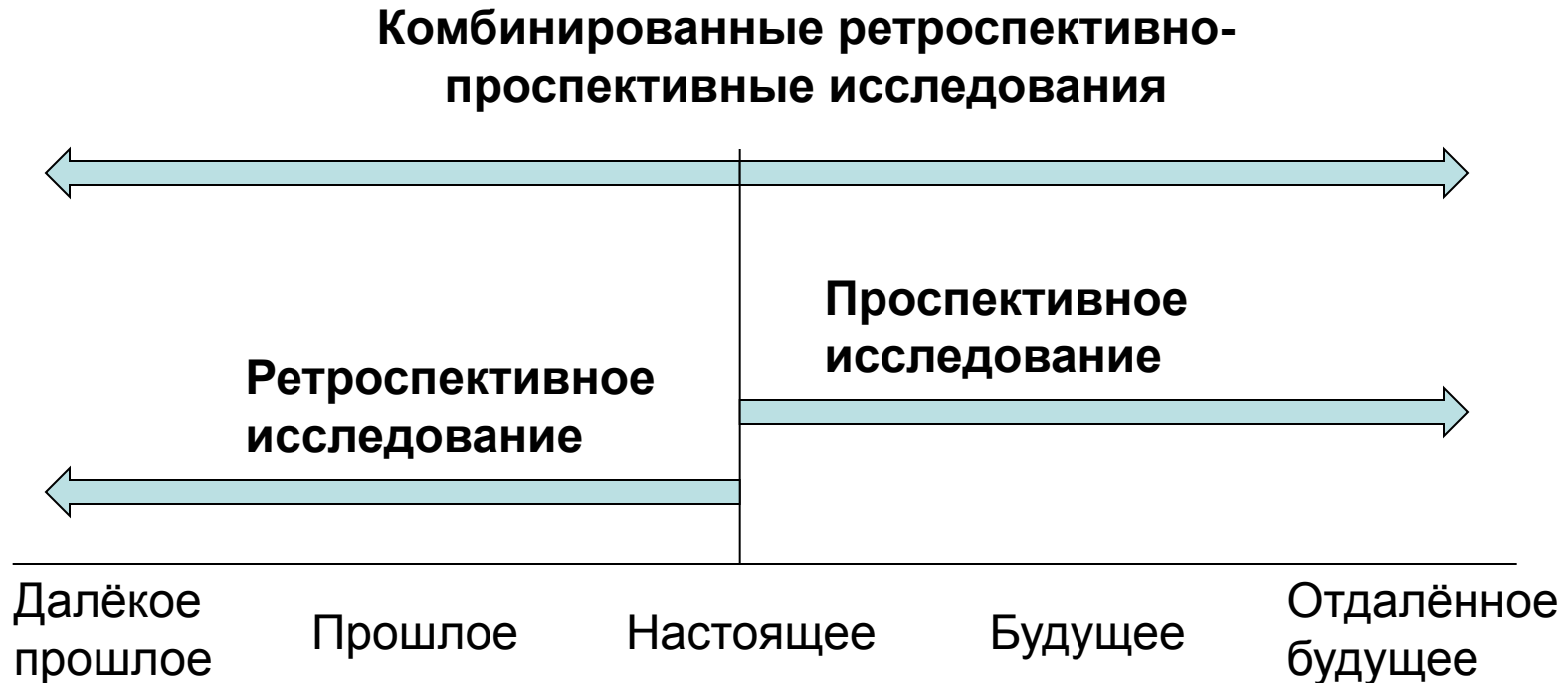
Правила проведения качественных  
клинических испытаний в РФ

# «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**

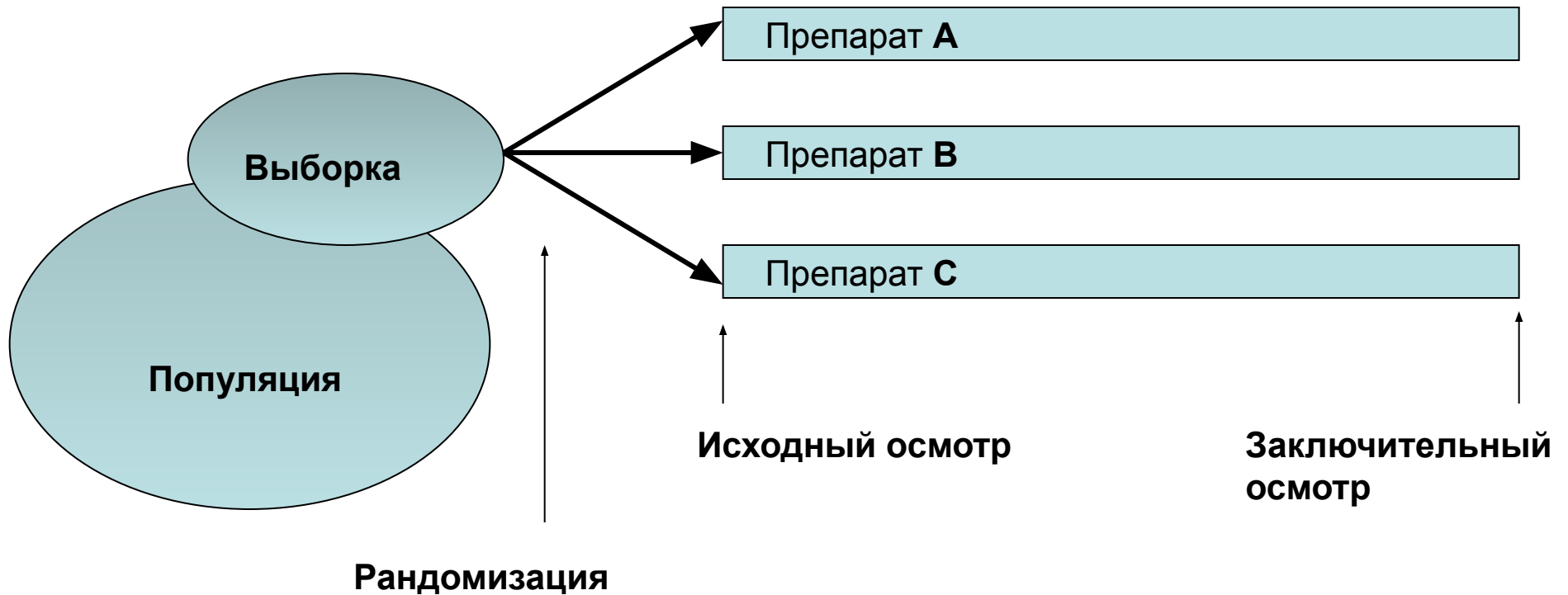
# Типы исследований во времени



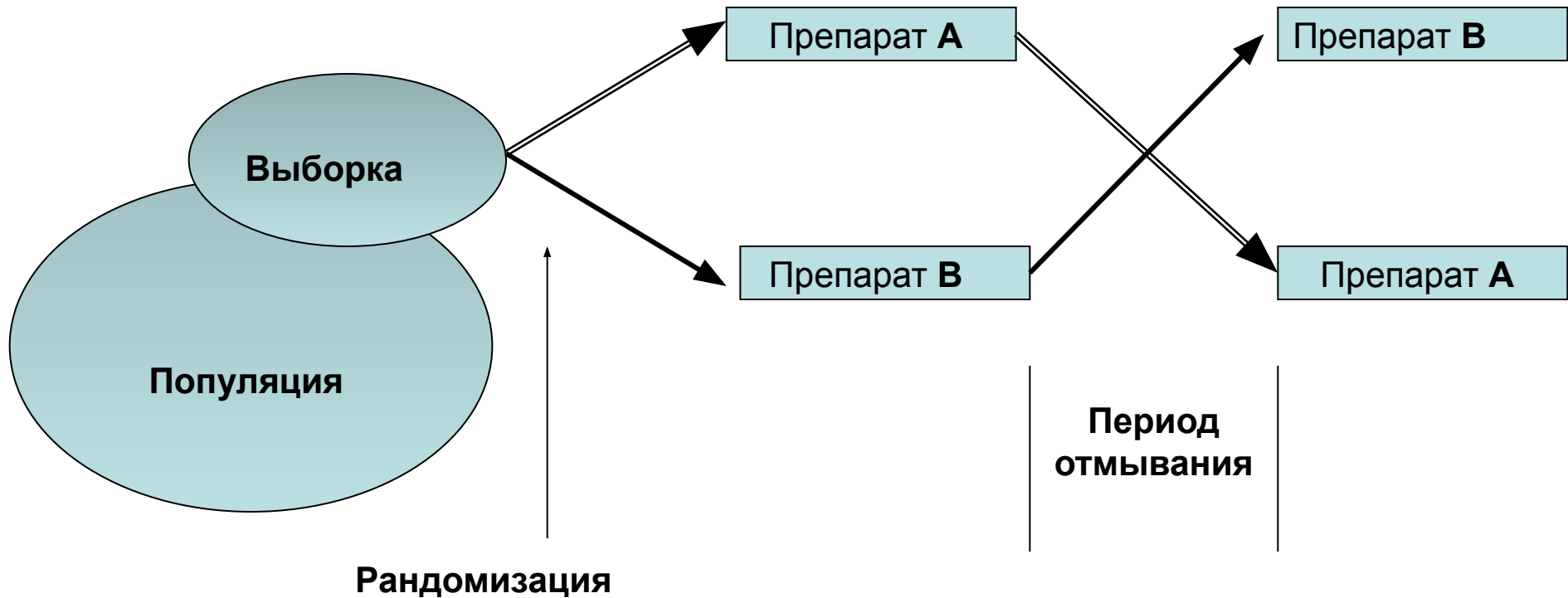
# Дизайн клинических испытаний

- 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)

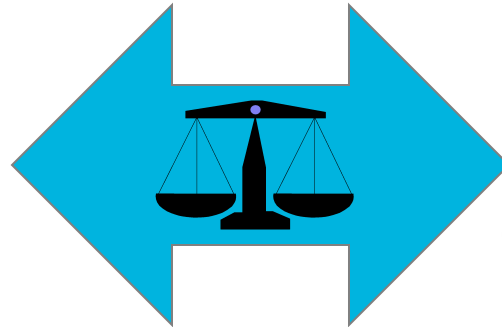
# Ошибки в интерпретации результатов исследований (II)

- 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