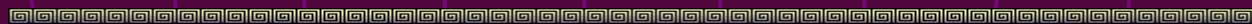


**GCP.**

**История создания и внедрения правил GCP.  
Законодательные и нормативные  
требования по проведению клинических  
испытаний лекарственных средств в  
Украине.**



**профессор Мальцев Владимир  
Иванович**

# Фармацевтическая промышленность ВЫЗОВ

- Инновационный результат
  - Появление новых препаратов подвержено увеличению времени на клиническую разработку.
  - Повысился интерес в направлении партнерства с биотехнологической промышленностью.

# Фармацевтическая промышленность новые реалии разработки (развития)

- **Большой риск и малая отдача**
  - **40% будут иметь успех в клинических разработках**
  - **меньше 10% попадут на рынок**
  - **50% новых лекарств не оправдают затрат**
  - **60% новых химических соединений не достигнут пика рыночных продаж больше 50 млн в год**
  - **30% имеют прибыль**
  - **2003 – расходы на R&D составляли \$16 млрд**
  - **2004 –рост R&D на 147% до \$40 млрд**

*Из доклада Уильяма Хирскорна, 2007*

*(William Hirschhorn, 2007)*

# Новые реалии развития - тратить больше, чтобы получить меньше

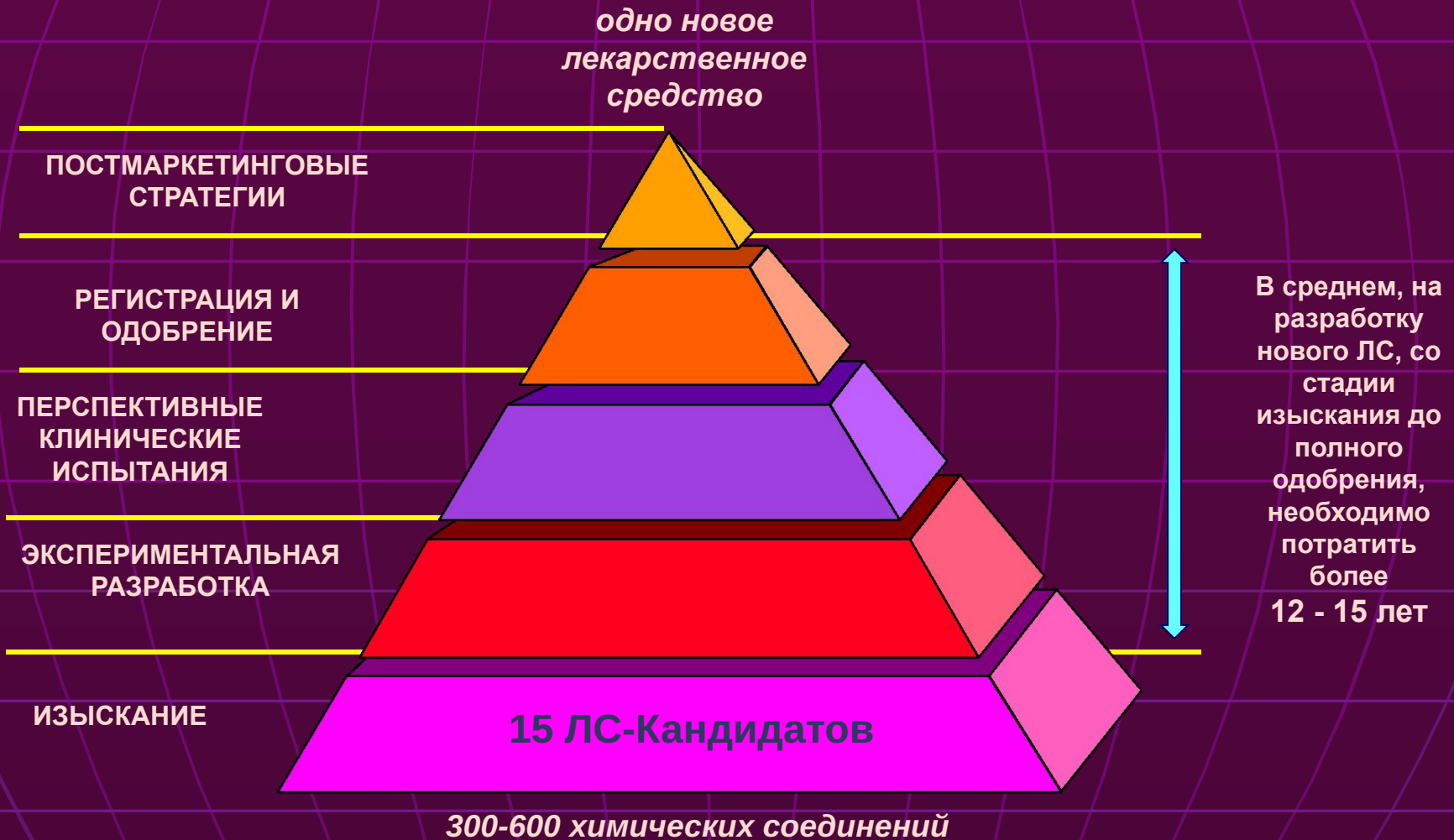
- Меньше новых лекарств одобрено в 2006
  - FDA одобрило только 18 новых лекарств

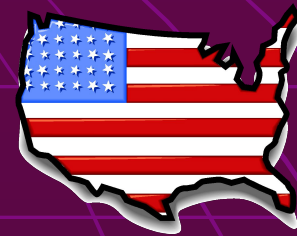


# Жизненный цикл препарата в R&D деятельности

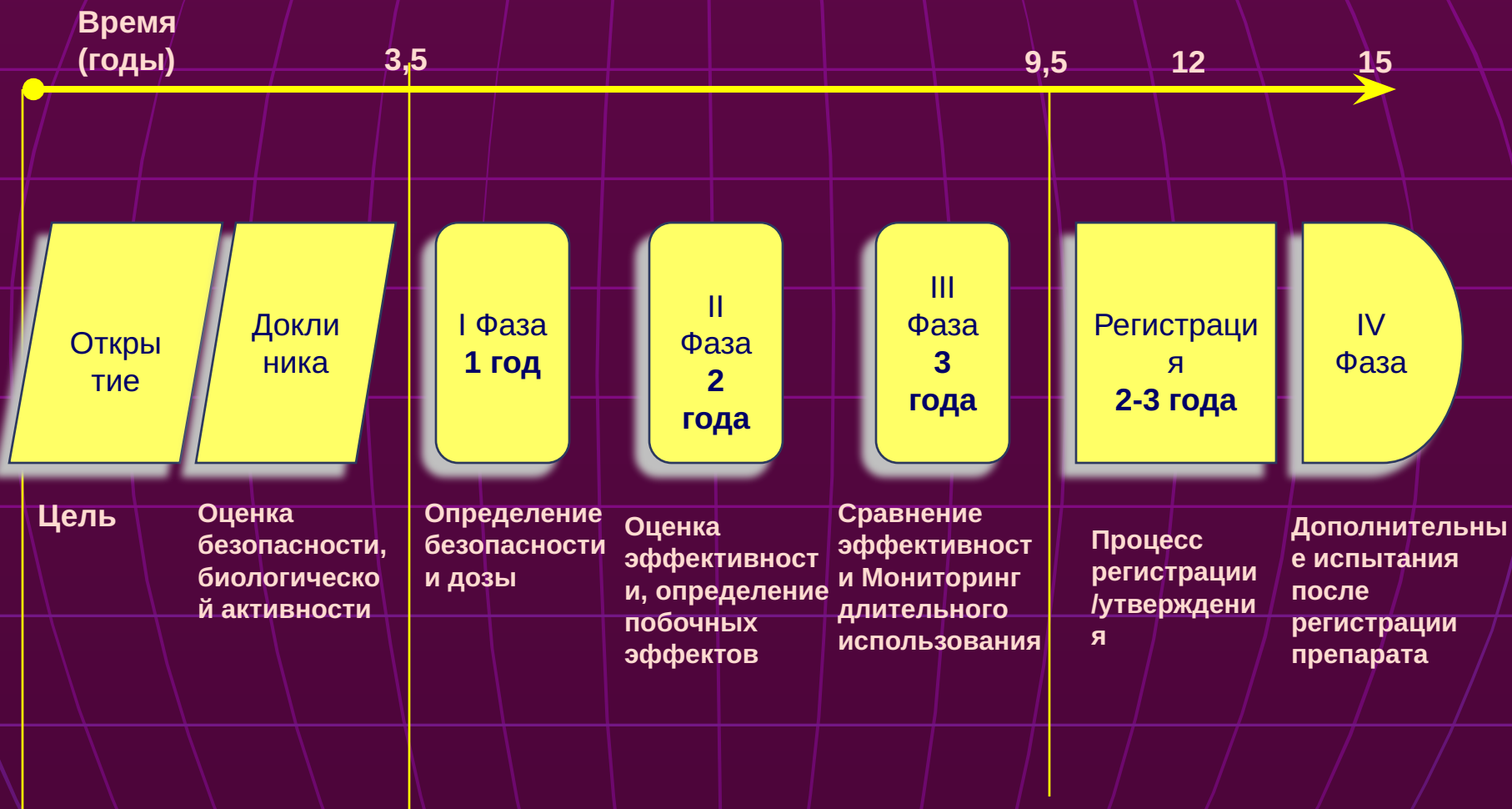
- Открытие препарата
- Начальные характеристики
- Доклиническое исследование
- Регуляторное одобрение **фазы I - III**
- Разрешение выводить препарат на рынок
- Пост-маркетинговый надзор

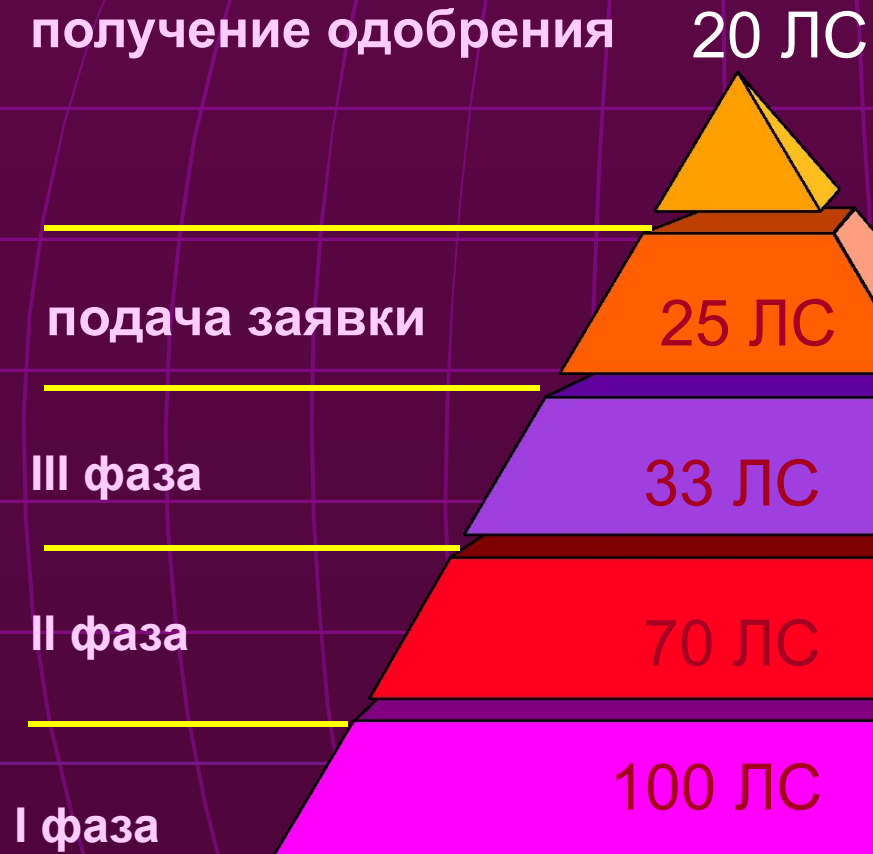
# Процесс изыскания нового ЛС





## Этапы разработки ЛП (по данным FDA)







## ***Клиническое испытание –***

**любое систематическое изучение ЛП на человеке (на пациентах или здоровых добровольцах) в целях обнаружения или подтверждения его воздействия на организм и/или выявления любой ПР на исследуемый препарат, и/или в целях изучения его всасывания, распределения, метаболизма и выведения для установления эффективности и безопасности ЛП**

*Директива 2001/83/ЕС,  
Приложение I, часть IV*

# Что такое клиническое испытание?

Цель клинического испытания заключается в:  
определении терапевтической пользы путем  
демонстрации ...

безопасности, приемлемости, размера  
дозировки, действенности, соотношения  
выгоды и риска, и определения  
индивидуального качества жизни.

**Регуляторные органы полагаются на  
чистоту испытания и качество данных,  
прежде чем принять решение о выдаче  
разрешения на продвижения нового  
лекарства на рынке.**

## Клинические испытания обеспечивают достаточную информацию, которая базируется на ...

- Клинической фармакологии
- Биодоступность
- Фармакокинетика
- фармакодинамика
- Показания
- Противопоказания
- Предупреждения

- Предосторожности
- Использовании в специальных группах
- Неблагоприятные случаи
- Передозировка
- Дозировка

# ВОСЕМЬ ШАГОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

1. Оценка и передача доклинических данных
2. Разработка протокола и исследования
3. Определение подходящих исследователей
4. Проведение исследования
5. Обработка данных
6. Статистический анализ данных
7. Интерпретация данных
8. Сообщение данных

*Из доклада Уильяма Хирскорна, 2007*

*(William Hirschhorn, 2007)*

# Хорошая практика клинических исследований

- **Этические принципы, на которых основано GCP**
  - Нюрнбергский Кодекс
  - Хельсинская декларация
  - Бельмонтский Отчет

## Нюрнбергский кодекс, 1947г.

Первый международный документ, в котором определены принципы медицинских и других исследований, проводящихся на человеке. В нем особо подчеркивается, что согласие испытуемого должно быть информированным, то есть исходить из его осведомленности.

# Хельсинская Декларация

- Хельсинская Декларация является наиболее известным политическим заявлением Всемирной Медицинской Ассоциации.
- Первоначально принятая в 1964, пять раз подвергалась поправкам, последний раз в 2004.
- Настоящая, (2004) версия является официальной; все прочие версии были пересмотрены, и не должны использоваться в ссылках, за исключением исторических целей.

# Хельсинкская Декларация

- При проведении исследования, забота о состоянии испытуемого должна превалировать над интересами науки и общества
- Этические стандарты, вовлекаемые в исследование
  - Уважение личности
  - Защита прав и здоровья испытуемых

- Некоторые группы ранимы и требуют особого отношения



# Хельсинская Декларация, права испытуемых

- Испытуемыми должны быть добровольцы
- Должно уважаться право на защиту собственной безопасности

- Испытуемые должны знать о:
  - Целях, методах, источниках финансирования, неблагоприятных результатах и рисках.
  - Праве отказаться от участия и праве уйти в любой момент без штрафных санкций на любой стадии проведения исследования

# Бельмонтский отчет, 1974

## *(Belmont Report)*

В 1974г. Национальный комитет США по защите прав участников биомедицинских и поведенческих исследований получил задание определить основополагающие этические критерии этих исследований.

В 1979г. результатом работы специалистов стал «Бельмонтский отчет», основными положениями которого являются:

1. **Уважение к человеку**
2. **Милосердие**
3. **Справедливость**

И в настоящее время «Бельмонтский отчет» служит в качестве фундаментальных принципов научно-исследовательской работы в США

В 1977 году FDA предложила правила, определяющие обязанности исследователей и спонсоров, которые вскоре были внедрены в практику.

Разработанную систему назвали – *GCP – Good Clinical Practice.*



Многие страны создали свои правила GCP (США, страны ЕС, Япония...)



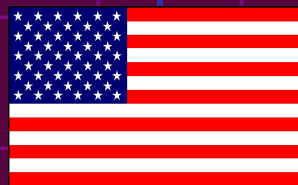
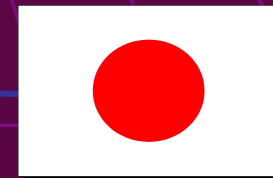
В 1990 году в ЕС приняты единые правила Надлежащей Клинической Практики (GCP), - закреплены в последующем положении ВОЗ.



# Гармонизация GCP



Брюссель, 1991



Международная конференция по гармонизации  
технических требований к регистрации  
лекарственных препаратов для человека - **ICH**

## Основными членами ИСН являются:

- Комиссия ЕС – Европейский Союз (EU);
- Европейская федерация ассоциаций фармацевтической промышленности (EFPIA);
- Министерство здравоохранения Японии (MHW);
- Ассоциация фармацевтических производителей Японии (JPMA);
- FDA (США);
- Ассоциация исследовательских и производственных фармацевтических предприятий США (PhRMA).

## 6 Международных конференций по гармонизации (ICH):

- **Первая** (ICH 1), Брюссель (Бельгия), ноябрь 1991г. Более 1200 участников.
- **Вторая** (ICH 2), Орlando (США), октябрь 1993г. Более 1500 участников.
- **Третья** (ICH 3) Йокогама (Япония) ноябрь 1995г. Более 2500 участников.
- **Четвертая** (ICH 4), Брюссель (Бельгия), июль 1997г. Более 1600 участников.
- **Пятая** (ICH 5), Сан-Диего (США), ноябрь 2000г. Более 1400 участников.
- **Шестая** (ICH 6), Осака (Япония), ноябрь 2003г. Более 1500 участников.

*За 16 лет существования в рамках ICH согласовано:*

- 50 отраслевых нормативов и методических рекомендаций по трем основным разделам:
  - ❖ «Качество» (индекс Q – “Quality”)
  - ❖ «Безопасность» (индекс S – “Safety”)
  - ❖ «Эффективность» (индекс E – “Efficacy”)
- общий технический документ (CTD, индекс M<sub>4</sub>)
- терминология, касающаяся мониторинга ПР

## ***Good Clinical Practice (GCP)***

### **Надлежащая клиническая практика -**

стандарт планирования, проведения, выполнения, мониторинга, аудита и документального оформления клинических испытаний, а также обработки и представления их результатов, служит для общества гарантией достоверности полученных данных и защищенности прав, здоровья и анонимности испытуемых.



## GCP ICH :

Введение

1. Терминология
2. Принципы GCP
3. Экспертный совет/Этический комитет
4. Исследователь
5. Спонсор
6. Протокол КИ и поправки к протоколу
7. Брошюра исследователя
8. Основные документы КИ

# Принципы ICH GCP

1. **КИ следует проводить в соответствии с этическими принципами Хельсинской декларации, правилами GCP и действующими нормативными требованиями.**
2. **До начала КИ должна быть проведена оценка соотношения предполагаемого риска и пользы для испытуемого и общества.**  
КИ может быть начато и продолжено только в том случае, если **ожидаемая польза оправдывает риск.**

# Принципы ICH GCP

3. **Права, безопасность и благополучие испытуемых важнее интересов науки и общества.**
4. **Данные доклинического и клинического изучения исследуемого ЛС должны быть достаточными для обоснования планируемого КИ.**
5. **КИ должно быть научно обосновано, подробно и ясно описано в протоколе исследования.**
6. **КИ следует проводить согласно протоколу, одобренному Этическим комитетом.**

# Принципы ICH GCP

7. Только **квалифицированный врач** может взять на себя **ответственность** за оказание испытуемым медицинской помощи и принятие решений медицинского характера.
8. Все участвующие в проведении КИ **лица** должны иметь **образование, профессиональную подготовку и опыт**, соответствующие выполняемым функциям.

# Принципы ISN GSR

9. До включения испытуемого в КИ должно быть получено его **добровольное информированное согласие**.
10. **Регистрация, обработка и хранение** получаемой в ходе КИ информации должны обеспечивать корректное представление, интерпретацию и верификацию данных.
11. Необходимо обеспечить **конфиденциальность документов**, позволяющих установить личность испытуемого, при соблюдении прав на неприкосновенность частной жизни и конфиденциальность, гарантированные действующими нормативными требованиями.

# Принципы ИСН GCP

12. Производство и хранение исследуемого ЛС, а также обращение с ним осуществляется в соответствии с правилами Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice - **GMP**). Препарат должен **использоваться согласно протоколу КИ**.
13. Должна использоваться **система процедур, обеспечивающих качество КИ** во всех его аспектах.

# Клинический протокол

- **Всегда следует помнить ...**
  - “в хорошо контролируемых условиях люди делают то, что они должны делать.”

*университет законов человеческого поведения Гарварда*
- Задачей клинического протокола является ограничение отклонений, но разрешение естественного порядка вещей.

## Клинический исследователь?

физическое лицо, ответственное за проведение клинического испытания в медицинском учреждении. Если испытание проводится коллективом сотрудников медицинского учреждения, исследователем является руководитель коллектива, и он может именоваться главным исследователем (PI).



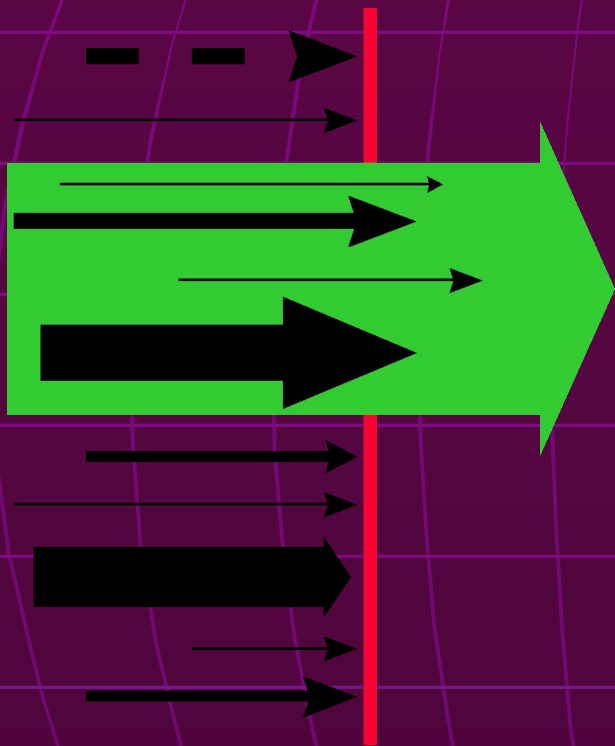
## **Исследователь должен:**

- **Представить свои квалификации в подписанном CV с датой**
- **Быть знакомым с правильным использованием экспериментального препарата**
- **Сотрудничать со спонсором и регуляторным органом в мониторинге исследования**
- **Вести список полномочий и обязанностей персонала для**
- **Выполнять все этические и регуляторные стандарты**

# Критерии к качественному выбору клинического исследователя

Вот Ваш список:

- ✓ Квалифицированный
- ✓ Понимает протокол
- ✓ Интерес
- ✓ Мотивация
- ✓ Вовлекаемое количество людей
  - ✓ Стеснение во времени
- ✓ Время для проведения испытания
- ✓ Персонал поддержки
  - ✓ Координатор
  - ✓ Со-исследователи
  - ✓ Другие
- ✓ Предварительный опыт, хорошо, но не необходимо
- ✓ Ответственный и подотчетный
- ✓ Отсутствие конкурирующих КИ
- ✓ Оборудование и условия
- ✓ Финансовое вознаграждение
- ✓ Этический комитет
- ✓ Поддержка администрации
- ✓ Инспекция
- ✓ Прочее ....



Внедрение GCP в Украине началось в 1996 году. В составе Фармакологического комитета МЗ (ныне – **Государственный фармакологический центр МЗ Украины**) было создано подразделение, занимающееся вопросами КИ.





Законодательная и нормативная база проведения КИ в Украине

**Закон Украины**

**“О лекарственных средствах”, 1996**

**Порядок проведения КИ ЛС и экспертизы материалов КИ**

*Приказ МЗ Украины от 13.02.2006, № 66*

*(Зарегистрирован в Мин.Юстиции 10.03.2006 № 252/12126)*

**Порядок проведения дополнительных испытаний лекарственных средств при проведении экспертизы регистрационных материалов**

*(Приказ МЗ Украины № 190 от 17.04.2007, зарегистрирован в Министерстве Юстиции 17.08.2007 № 949/14216 )*

**Порядок определения специализированных лечебно-профилактических учреждений, в которых могут проводиться клинические испытания лекарственных средств**

*(Приказ МЗ Украины № 245 от 17.05.2007, зарегистрирован в Министерстве Юстиции 17.08.2007 № 950/14217 )*



Закон Украины “О лекарственных средствах”,  
ст. 7 (1996)

**«КИ ЛС могут проводиться в  
специализированных лечебно-  
профилактических учреждениях,  
которые определяются МЗ Украины  
или уполномоченным им органом»**

*- в случае проведения международных многоцентровых КИ  
ЛС, существует процедура одноразового утверждения  
клинических баз*

*(приказ МЗ Украины от 13.02.2006 №  
66)*



**Закон Украины “О лекарственных средствах”,  
ст. 7 (1996)**

**«...Решение об утверждении  
программы КИ и их проведения  
принимается МЗ Украины или  
уполномоченным им органом...»**

*- ГФЦ МЗ Украины (утверждение на НЭС или НТС после экспертизы)*



**Закон Украины “О лекарственных средствах”,  
ст. 8 (1996)**

«КИ ЛС проводятся при наличии

**письменного согласия пациента (добровольца) на участие в проведении КИ**

или

**письменного согласия его законного представителя на проведение КИ с участием несовершеннолетнего или недееспособного пациента...»**



# Порядок проведения КИ ЛС и экспертизы материалов КИ

## Разделы:

- Общие положения
- Определение терминов
- Общие принципы проведения КИ
- Получение заключения ГФЦ относительно проведения КИ
- Получение одобрения Этического комитета
- Проведение КИ
- Сообщения о побочных явлениях и реакциях
- Проведение инспекционной проверки КИ
- Остановка КИ

*(приказ МЗ Украины от 13.02.2006, № 66)*





# Порядок проведения КИ ЛС и экспертизы материалов КИ

## Приложения:

- Защита испытуемых КИ (*дети, недееспособные, получение информированного согласия*)
- Заявка на получение заключения ГФЦ и Этического комитета (разрешение КИ)
- Заявка на внесение изменений и перечень аспектов КИ, по отношению к которым могут быть внесены существенные поправки
- Карта аттестации КБ



# Порядок проведения КИ ЛС и экспертизы материалов КИ

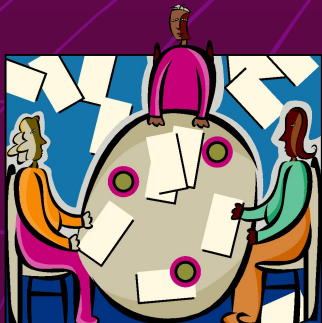
## Приложения:

- Формы сообщения о начале, завершении или временной остановке КИ
- Требования к отчетности по безопасности (срочные сообщения, периодические отчеты)
- Основные требования к маркировке ИЛС
- Структуры протокола, брошюры исследователя, отчета
- Перечень основных документов (*хранение на КБ и у спонсора*)

(приказ МЗ Украины от 13.02.2006, № 66)

## Общие принципы проведения КИ в Украине

- Перечень КБ (устанавливает МЗ). Процедура одноразового включения
- КИ - в соответствии с Хельсинской декларацией
- Одобрение Этическим комитетом
- Соблюдение GCP
- Хранение документации
- GMP для ИЛС
- Спонсор может делегировать полномочия, но остается ответственным за проведение КИ
- ГФЦ проводит инспекцию



# Одобрение КИ

- Начало КИ только после положительного заключения ГФЦ и Этического комитета
- Возможность параллельного рассмотрения в ГФЦ и Этическом комитете
- Для многоцентровых исследований – заключение одного Этического комитета
- Сроки рассмотрения – 60 дней с момента принятия заявки
- Подробный перечень необходимых документов
- Единая заявка

*(приказ МЗ Украины от 13.02.2006, № 66)*

**Основные  
этапы  
рассмотрения  
КИ в ГФЦ**





# Проведение КИ

- Порядок внесения изменений (поправок)
- Сроки рассмотрения поправок – 35 дней с момента принятия заявки
- Информирование ГФЦ о начале КИ – включение первого пациента на территории Украины
- Информирование об окончании КИ – последний визит последнего пациента на территории Украины, а также КИ в целом (и в других странах)

*(приказ МЗ Украины от 13.02.2006, № 66)*

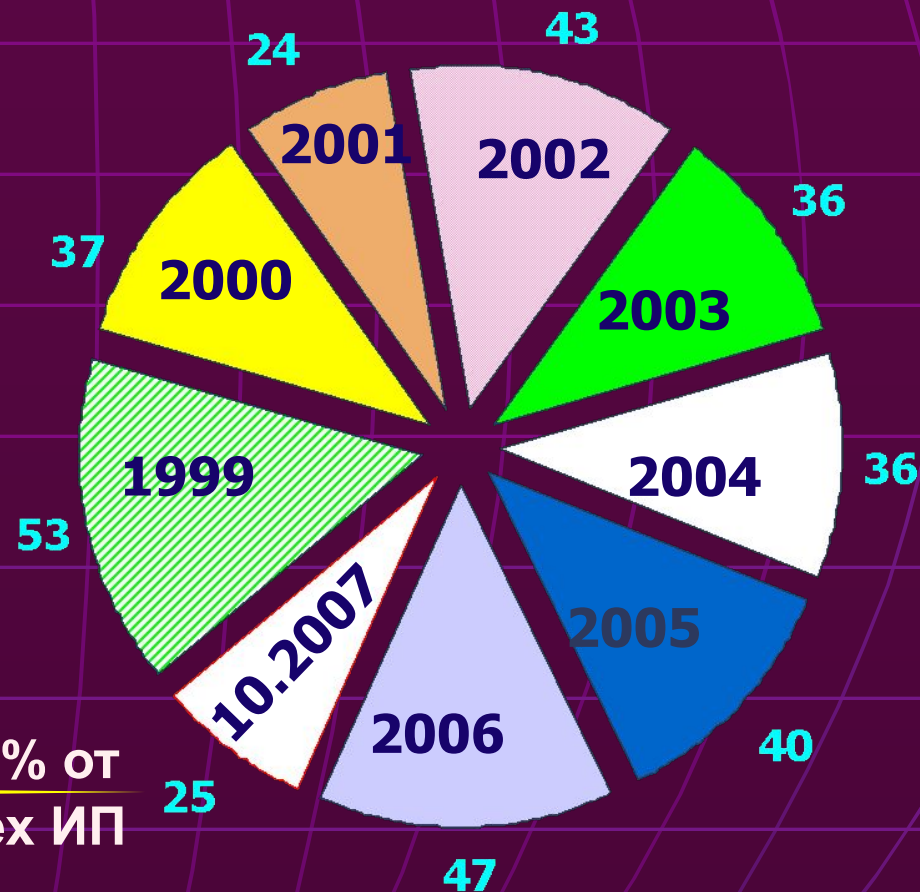
## Инспекционные проверки КИ в Украине

- **Плановая, ретроспективная и целенаправленная**
- **Уведомление спонсора и исследователя (за 14 дней). План инспекционной проверки**
- **Акт инспекционной проверки:**
  - Если нарушения не влияют на результаты КИ – в акте указываются замечания и график их устранения; предоставляется исследователю и спонсору
  - Если нарушения значительные – приостановка КИ и информирование спонсора
  - Повторная инспекция

## Инспекционные проверки КИ в Украине

1999г. Создано отделение аттестации и инспекции клинических баз в составе отдела координации КИ

Всего: 341 ИП



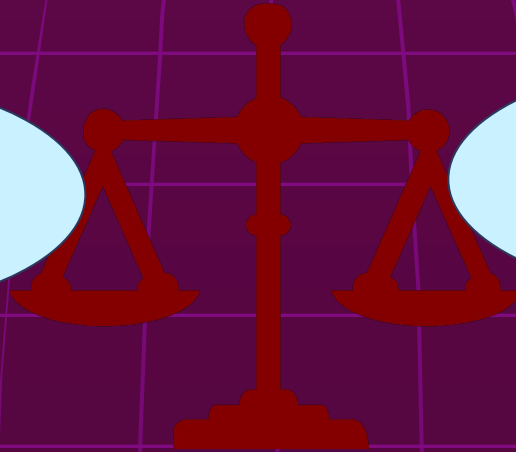
Результаты инспекций:

18 КИ приостановлено,  
2 КИ остановлено полностью }  $\approx 6\%$  от  
всех ИП



## Этические комиссии (ЭК)

Центральная ЭК



Локальная ЭК

Локальные ЭК при  
396 КБ (204 ЛПУ)

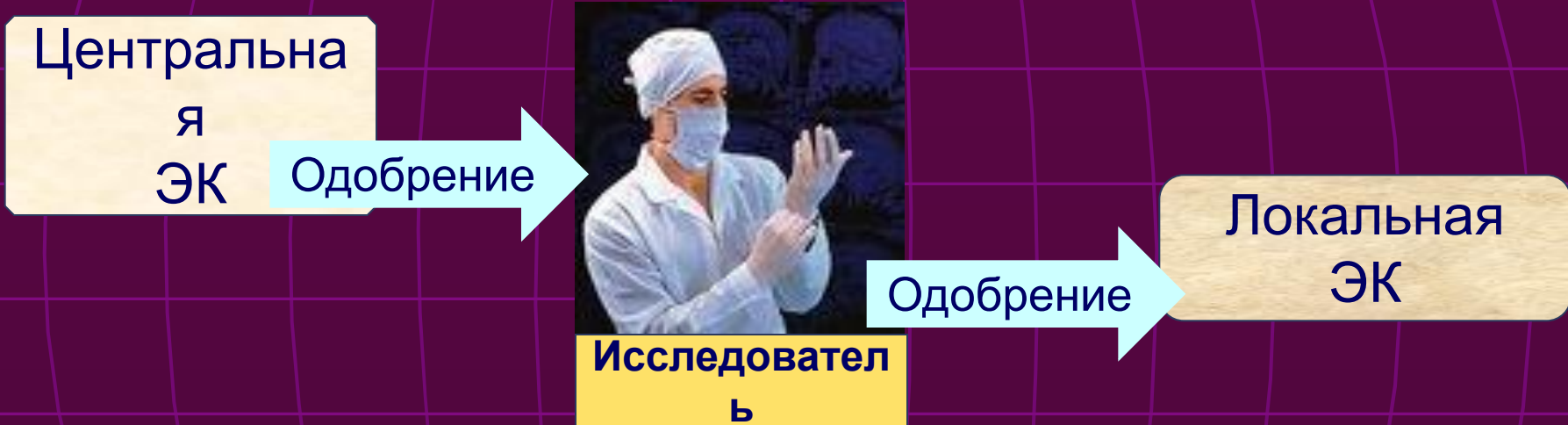
**ЭК равны по отношению к своим полномочиям в одобрении КИ**

## Этические комиссии (ЭК)

В ЕС, до вступления 1 мая 2004 г. в силу Директивы 2001/20/ЕС, для проведения многоцентровых КИ необходимо было получение одобрение каждого локального ЭК. В ст.7 Директивы 2001/20/ЕС оговорено, что каждое из государств-членов ЕС должно обеспечить вынесение единого заключения о котором необходимо проинформировать локальные ЭК при клинических базах.

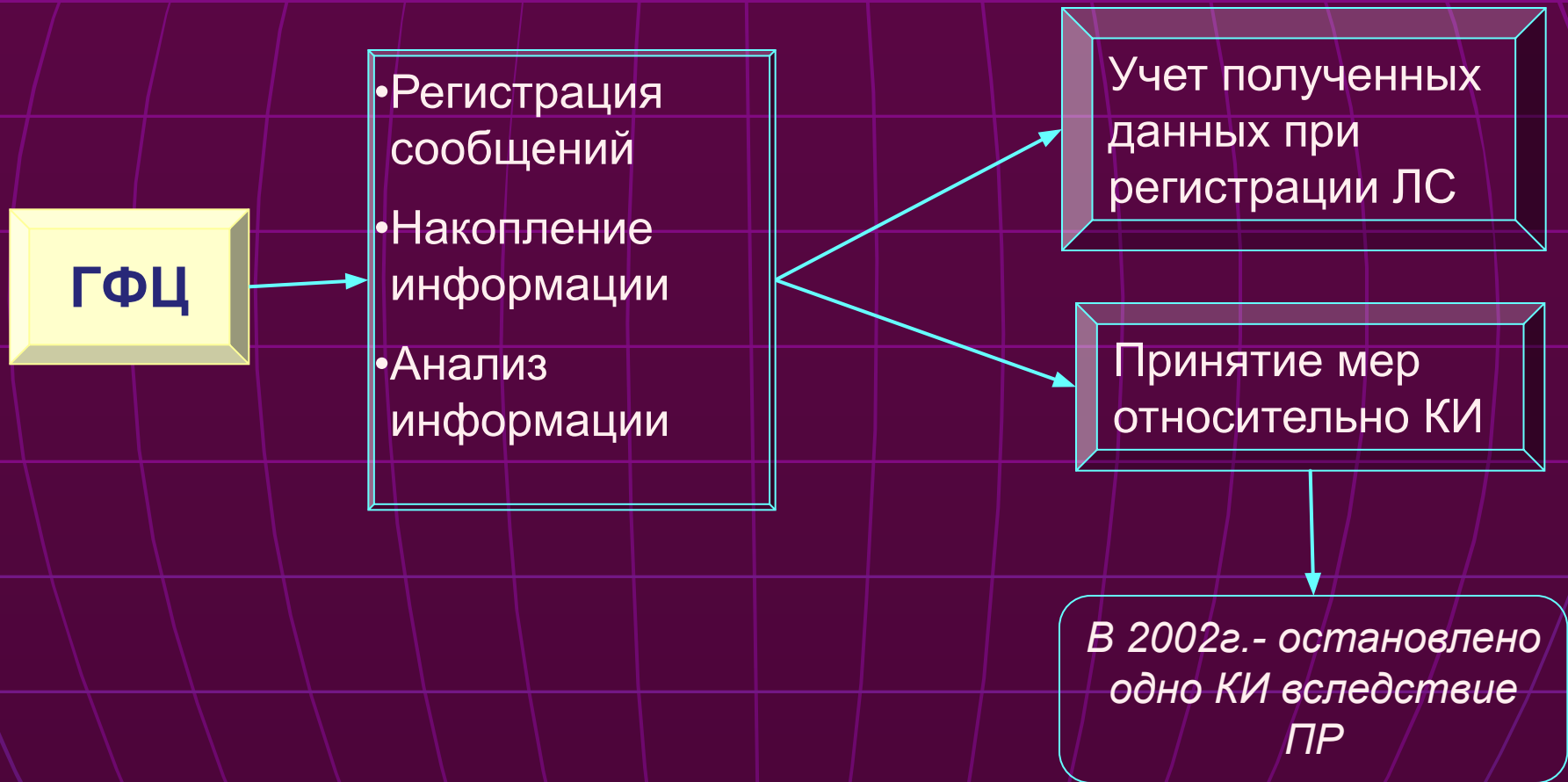
## Этические комиссии (ЭК)

При проведении многоцентровых КИ, заявитель обращается за одобрением КИ в Центральную ЭК.



Если КИ было одобрено центральной ЭК, то в случае наличия действующей локальной ЭК, исследователь предоставляет одобрение центральной ЭК в локальную ЭК.

## Мониторинг побочных реакций при проведении КИ



(приказ МЗ Украины от 13.02.2006, № 66)

## Сообщения о ПЯ/ПР во время КИ

- **Сообщения исследователя (спонсору) :**
  - Серьезные побочные явления, в соответствии с протоколом
- **Сообщения исследователя (в ГФЦ,ЭК):**
  - Серьезные побочные реакции – 48 часов с момента выявления (кроме МКИ)
- **Сообщения спонсора (в ГФЦ,ЭК):**
  - О подозреваемых непредвиденных серьезных побочных реакциях:
    - угроза жизни или смерть - 7 дней,
    - все другие– 15 дней;
  - Периодические отчеты: не позже 1 года с момента утверждения КИ

КИ ЛС проводятся в специализированном лечебно-профилактическом учреждении (ЛПУ).

**Определение специализированных ЛПУ проводит  
ГФЦ МЗ Украины:**

- *заявление (письмо ходатайство) руководителя ЛПУ. В случае привлечения кафедры медицинского вуза необходимо дополнительно предоставить заявление от руководителя вуза*
- *карта аттестации клинической базы установленной формы*
- *подписанные и датированные текущие версии профессиональных автобиографий исследователей*

## Требования к специализированному ЛПУ, в котором могут проводиться КИ ЛС:

- *создана и действует локальная Комиссия по вопросам этики*
- *аккредитационный сертификат МЗ Украины*
- *возможность привлечь необходимое количество профильных пациентов*
- *возможность наблюдения за пациентами*
- *современное инструментально-диагностическое и лабораторное оборудование*
- *ведение первичной документации в соответствии с действующим законодательством*

## Требования к специализированному ЛПУ, в котором могут проводиться КИ ЛС:

*(продолжение)*

- исследователи должны иметь необходимую квалификацию и стаж работы не менее 3 лет, работать в данном ЛПУ, быть ознакомленными с принципами GCP и национальными требованиями*
- регулярный метрологический контроль соответствующего оборудования. Аттестат аккредитации лаборатории.*
- документы, относящиеся к клиническому испытанию, должны храниться на клинической базе не менее 15 лет после его завершения*



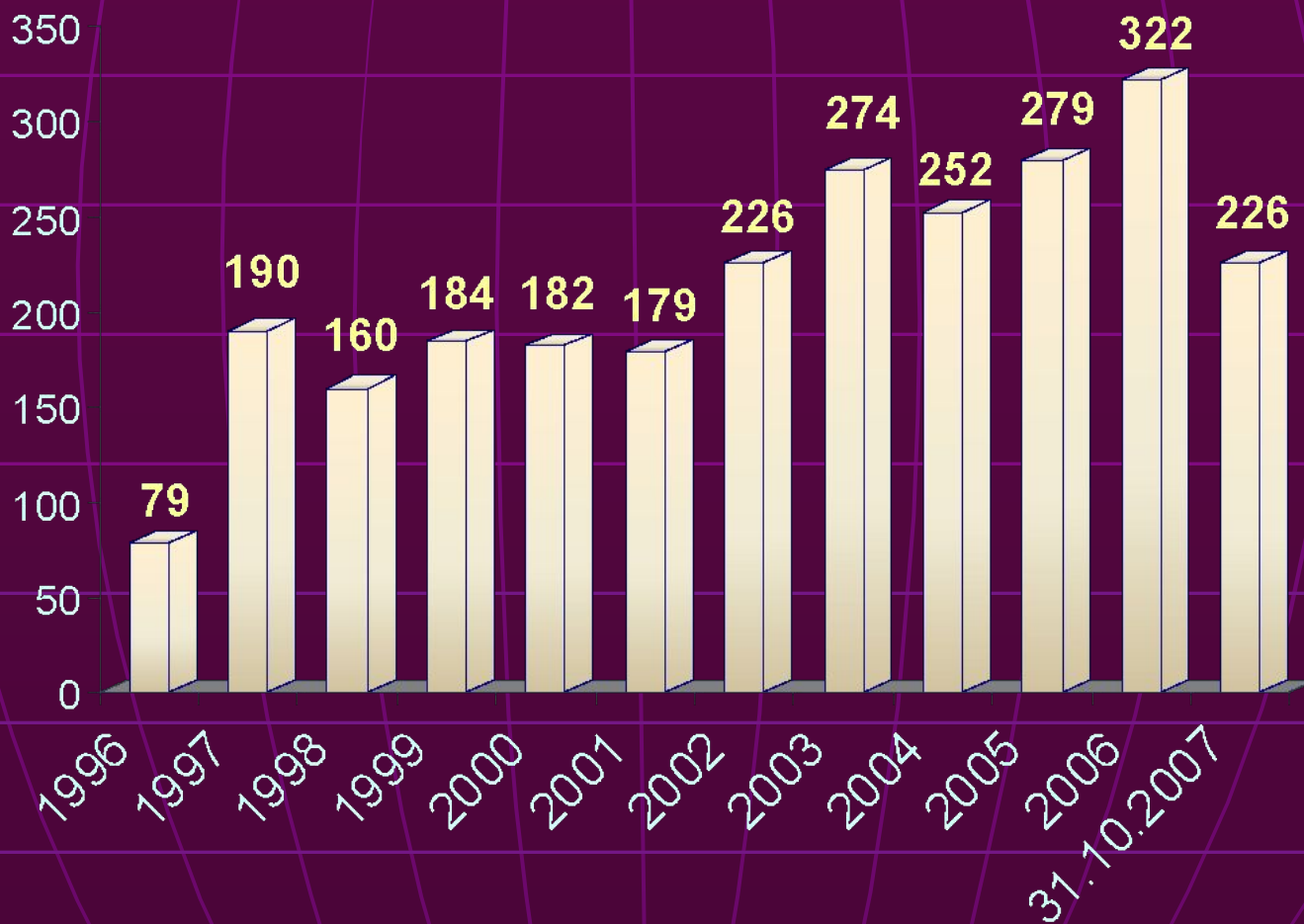
# Количество КИ на 1 млн. населения



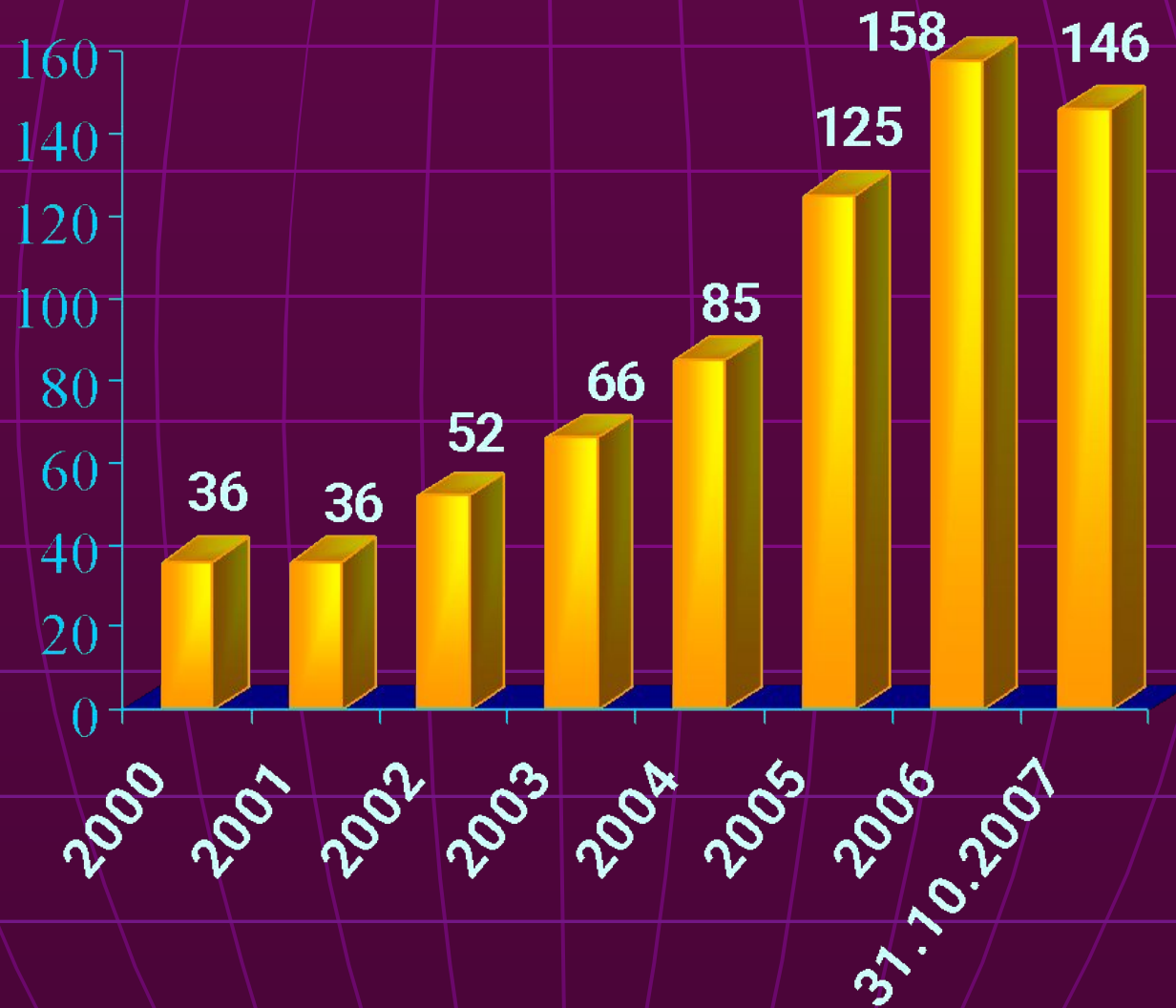
# Количество КИ в Украине по годам

с 1996г. по 31.10.2007г.

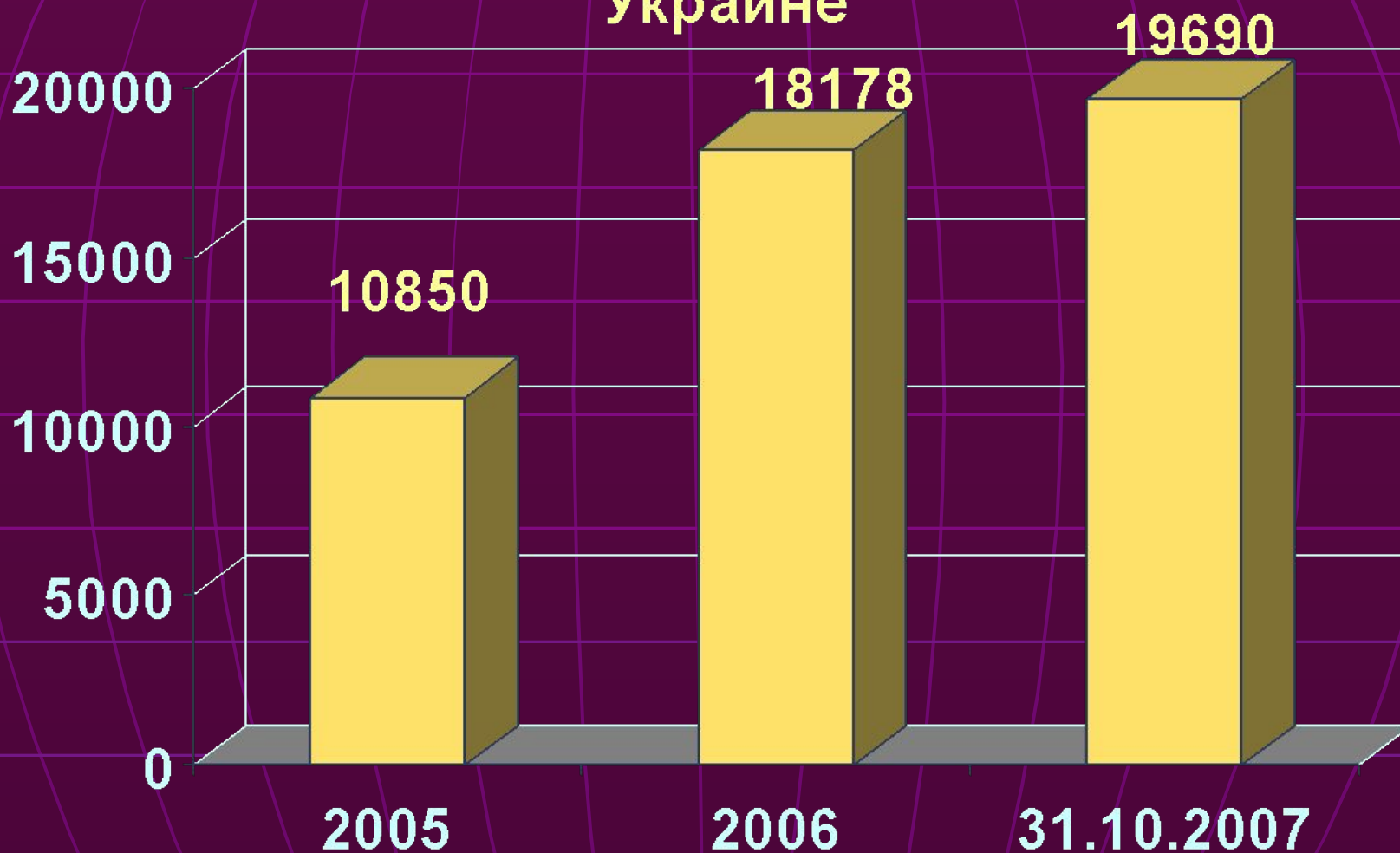
**Всего: 2563 КИ**



## Международные многоцентровые КИ (2000г.–31.10.2007г.)

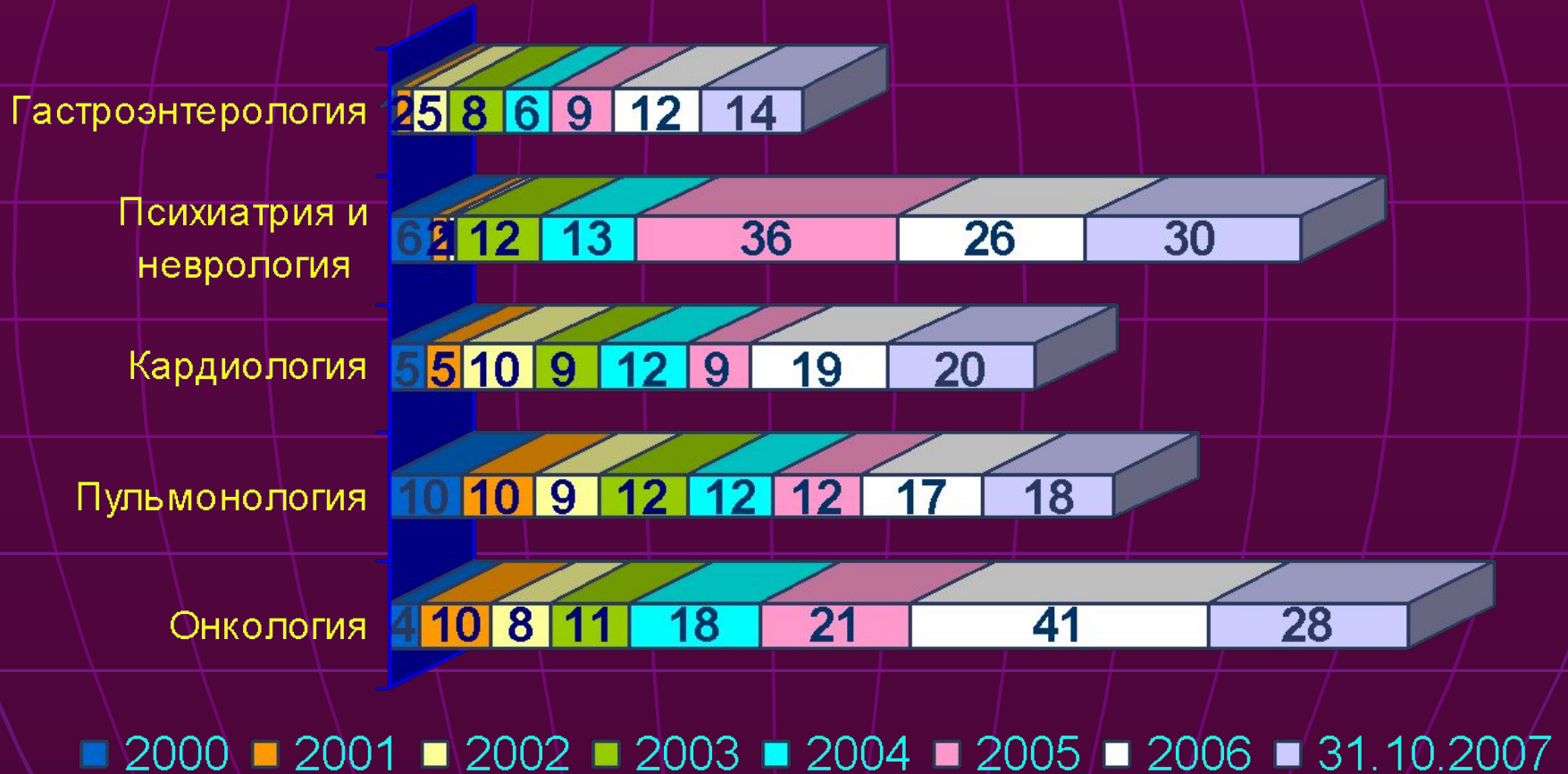


**Количество пациентов, которых  
планировалось включить в ММКИ в  
Украине**

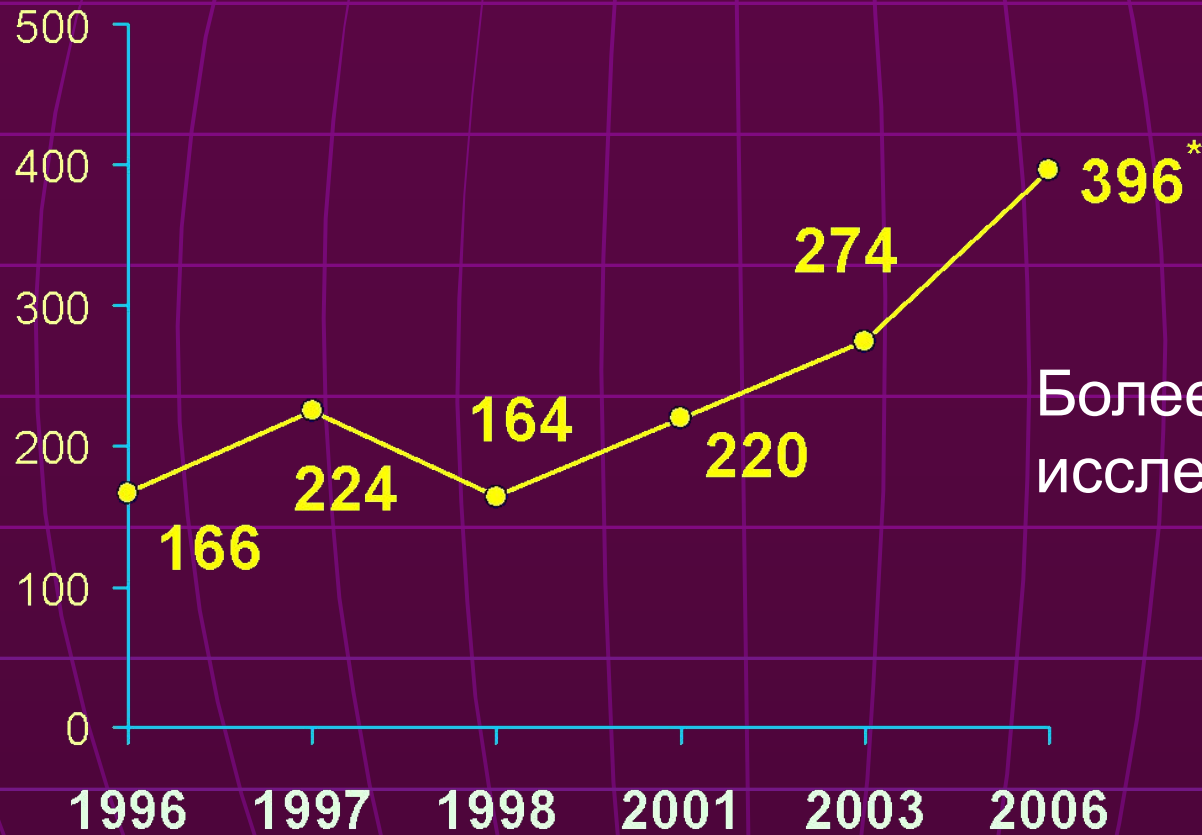


Международные многоцентровые КИ  
2000г. – 31.10.2007г.

**Области медицины (основные)**



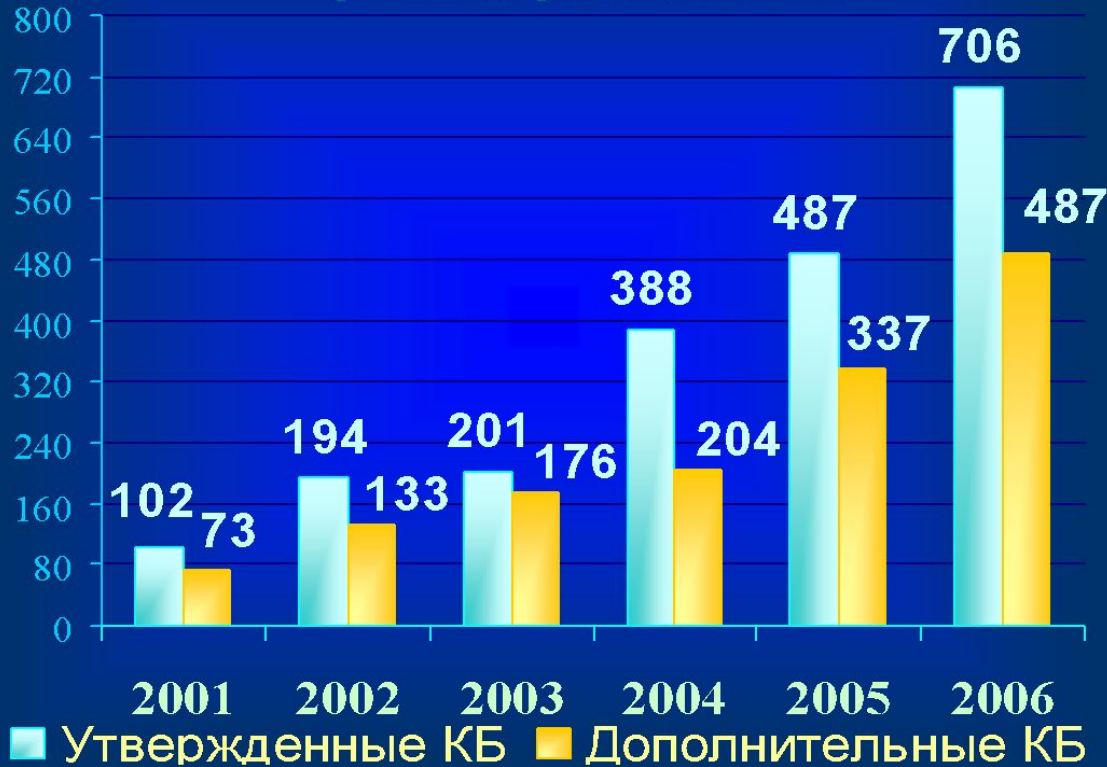
## Количество утвержденных клинических баз



Более 1500  
исследователей

\* - Приказ МЗ Украины от 11.08.2006г. № 560

## Соотношение КБ, участвующих в КИ



Если ЛПУ не входит в утвержденный МЗ перечень, КИ в таком ЛПУ возможно в случае позитивных выводов ГФЦ по результатам экспертизы материалов КБ

*Порядок проведения КИ ЛС и экспертизы материалов КИ  
(приказ МЗ Украины от 13.02.2006, № 66)*



## Количество клинических баз участвующих в ММКИ по регионам Украины (основные)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>Киев</b>	<b>75</b>	<b>118</b>	<b>135</b>	<b>243</b>	<b>318</b>	<b>350</b>
<b>Харьков</b>	<b>22</b>	<b>29</b>	<b>55</b>	<b>69</b>	<b>96</b>	<b>180</b>
<b>Днепропетровск</b>	<b>13</b>	<b>20</b>	<b>34</b>	<b>42</b>	<b>81</b>	<b>102</b>
<b>Львов</b>	<b>15</b>	<b>15</b>	<b>32</b>	<b>56</b>	<b>57</b>	<b>64</b>
<b>Одесса</b>	<b>6</b>	<b>18</b>	<b>26</b>	<b>44</b>	<b>55</b>	<b>55</b>
<b>Донецк</b>	<b>4</b>	<b>17</b>	<b>24</b>	<b>37</b>	<b>58</b>	<b>60</b>
<b>Запорожье</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>10</b>	<b>31</b>	<b>33</b>	<b>56</b>
<b>АР Крым</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>35</b>	<b>38</b>	<b>29</b>
<b>Луганск</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>29</b>	<b>25</b>
<b>Ивано-Франковск</b>	<b>-</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>20</b>	<b>36</b>	<b>16</b>
<b>Винница</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>23</b>	<b>25</b>

### Всего:

2001 – 156 КБ

2002 – 270 КБ

2003 – 311 КБ

2004 – 612 КБ

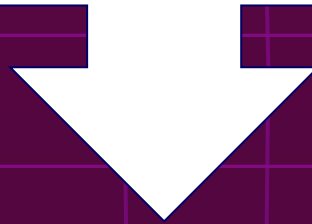
2005 – 824 КБ

2006 – 1193 КБ



# Будущее КИ в Украине

Стратегия интеграции Украины в ЕС требует проведение мероприятий по гармонизации системы регламентации в отношении ЛС в Украине со стандартами и директивами ЕС



Дальнейшее усовершенствование регуляторной базы проведения КИ

