

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

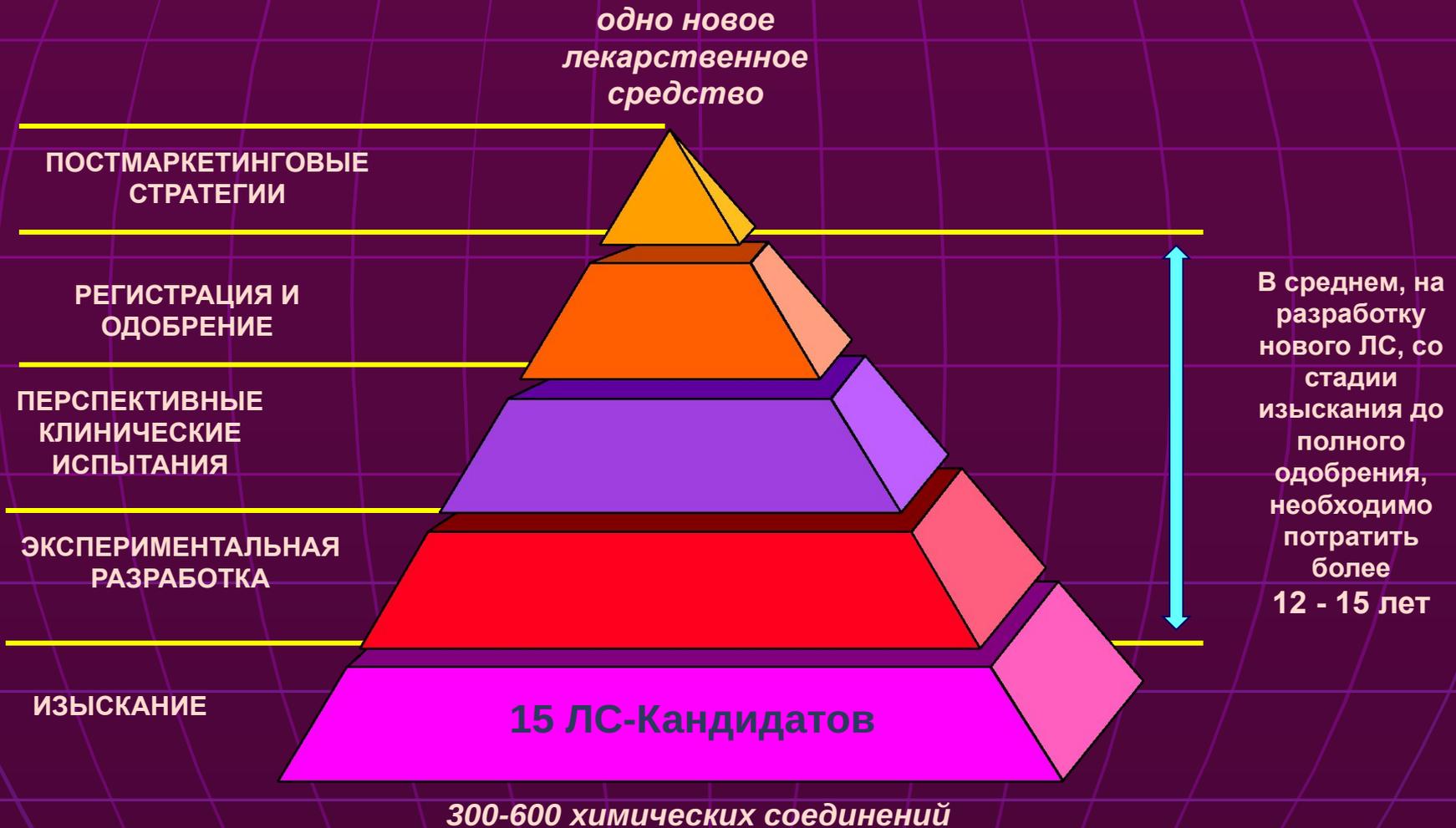
- Менее новых лекарств одобрено в 2006
 - FDA одобрило только 18 новых лекарств



Жизненный цикл препарата в R&D деятельности

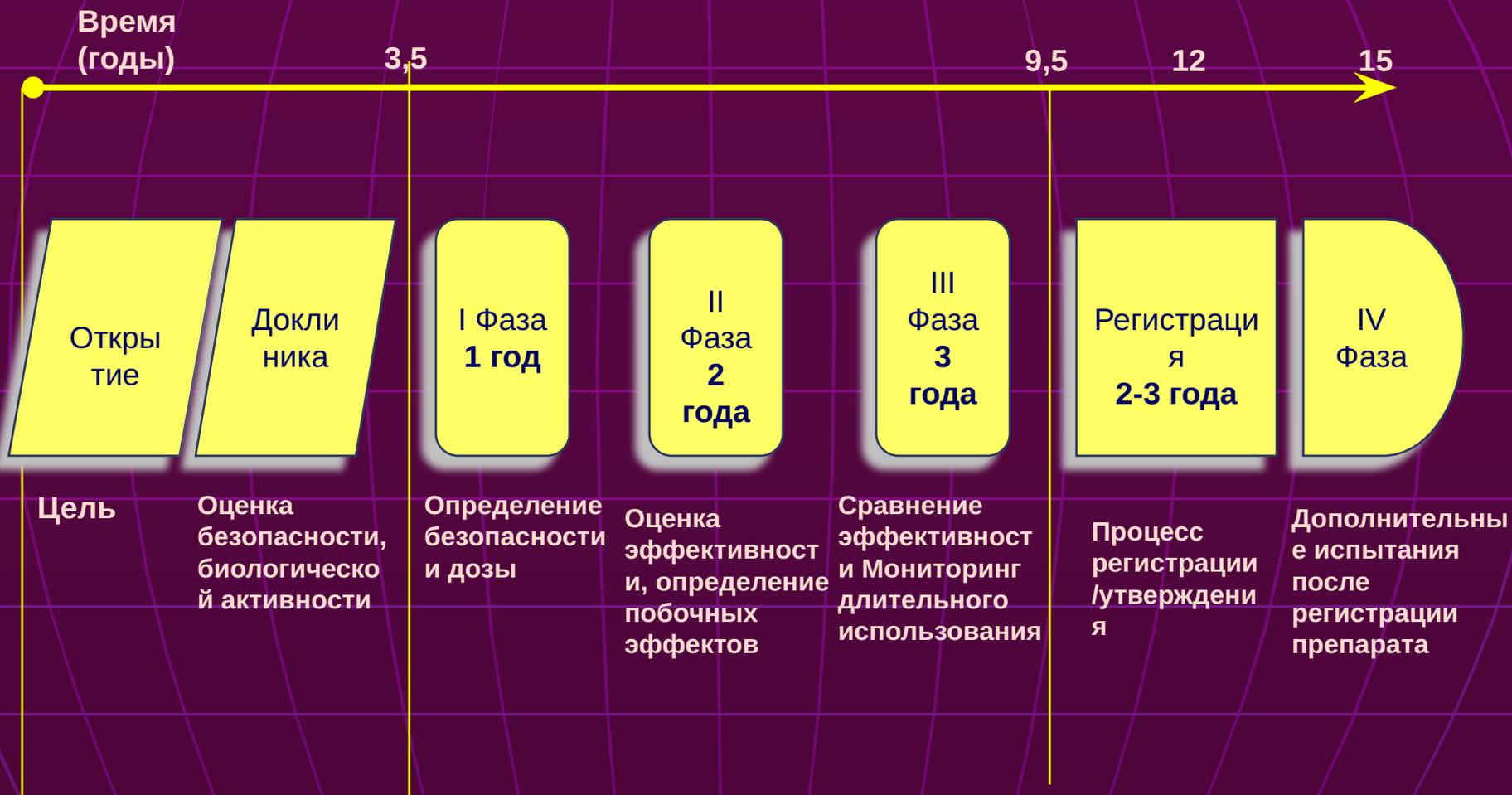
- Открытие препарата
- Начальные характеристики
- Доклиническое исследование
- Регуляторное одобрение **фазы I - III**
- Разрешение выводить препарат на рынок
- Пост-маркетинговый надзор

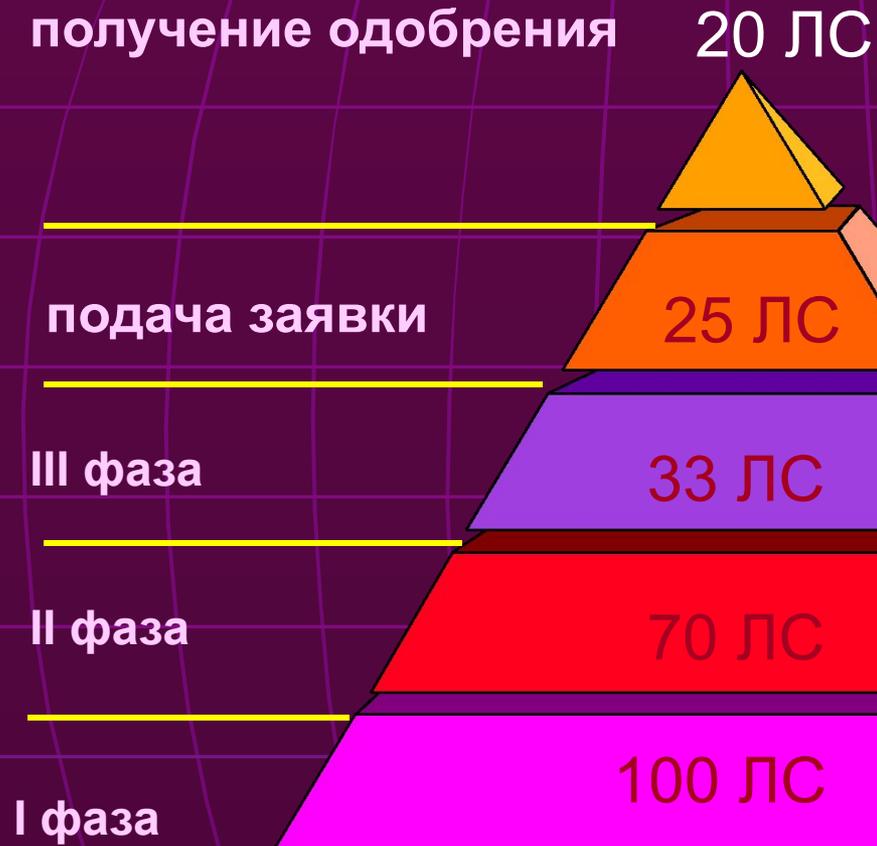
Процесс изыскания нового ЛС





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...)



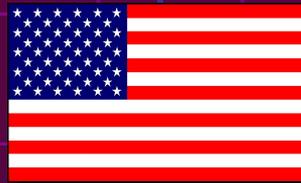
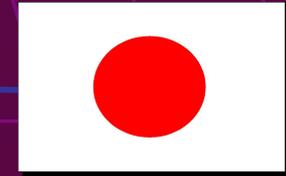
В 1990 году в ЕС приняты единые правила Надлежащей Клинической Практики (GCP), - закреплены в последующем положении ВОЗ.



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 (ISN):

- **Первая** (ISN 1), Брюссель (Бельгия), ноябрь 1991г. Более 1200 участников.
- **Вторая** (ISN 2), Орlando (США), октябрь 1993г. Более 1500 участников.
- **Третья** (ISN 3) Йокогама (Япония) ноябрь 1995г. Более 2500 участников.
- **Четвертая** (ISN 4), Брюссель (Бельгия), июль 1997г. Более 1600 участников.
- **Пятая** (ISN 5), Сан-Диего (США), ноябрь 2000г. Более 1400 участников.
- **Шестая** (ISN 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 M₄)
- 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 ИСН ГСР

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).

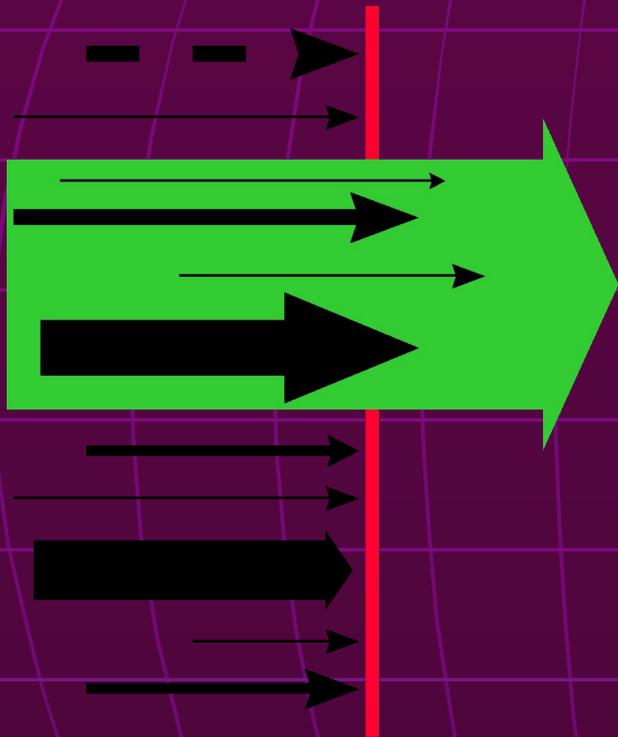
Исследователь должен:

- **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 одnorазового 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 однократного 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)

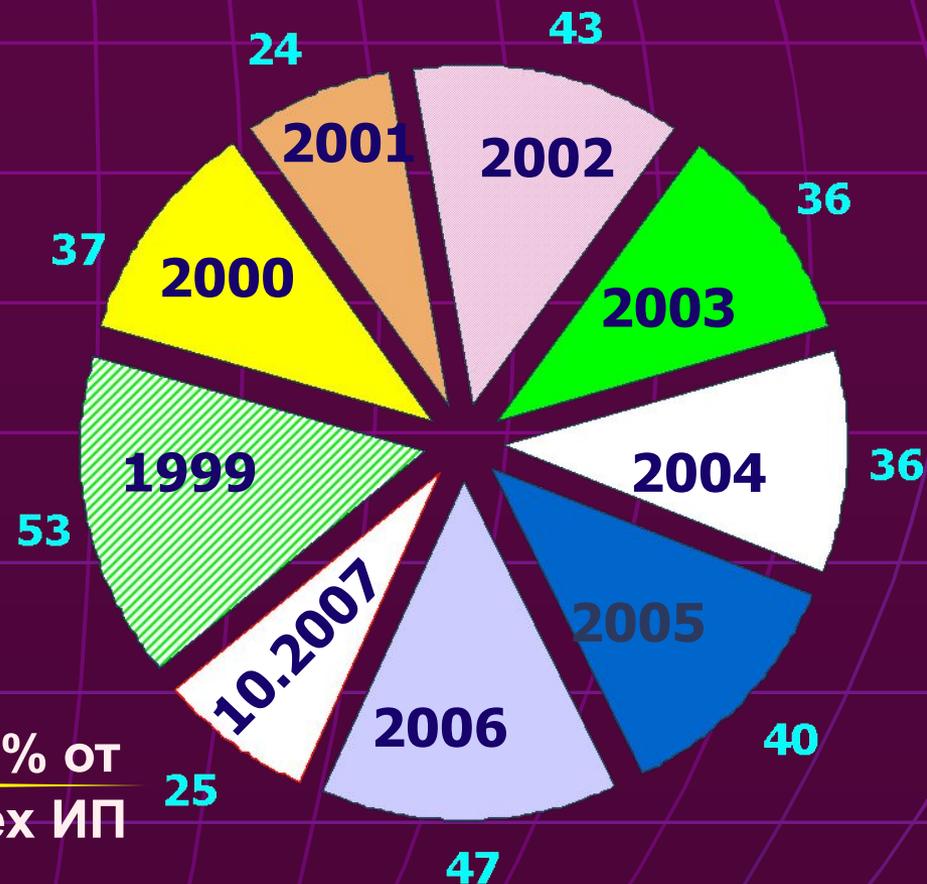
Инспекционные проверки КИ в Украине

- **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

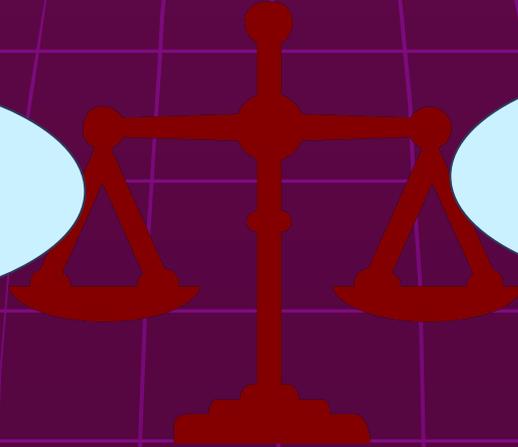


Результаты инспекций:

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.

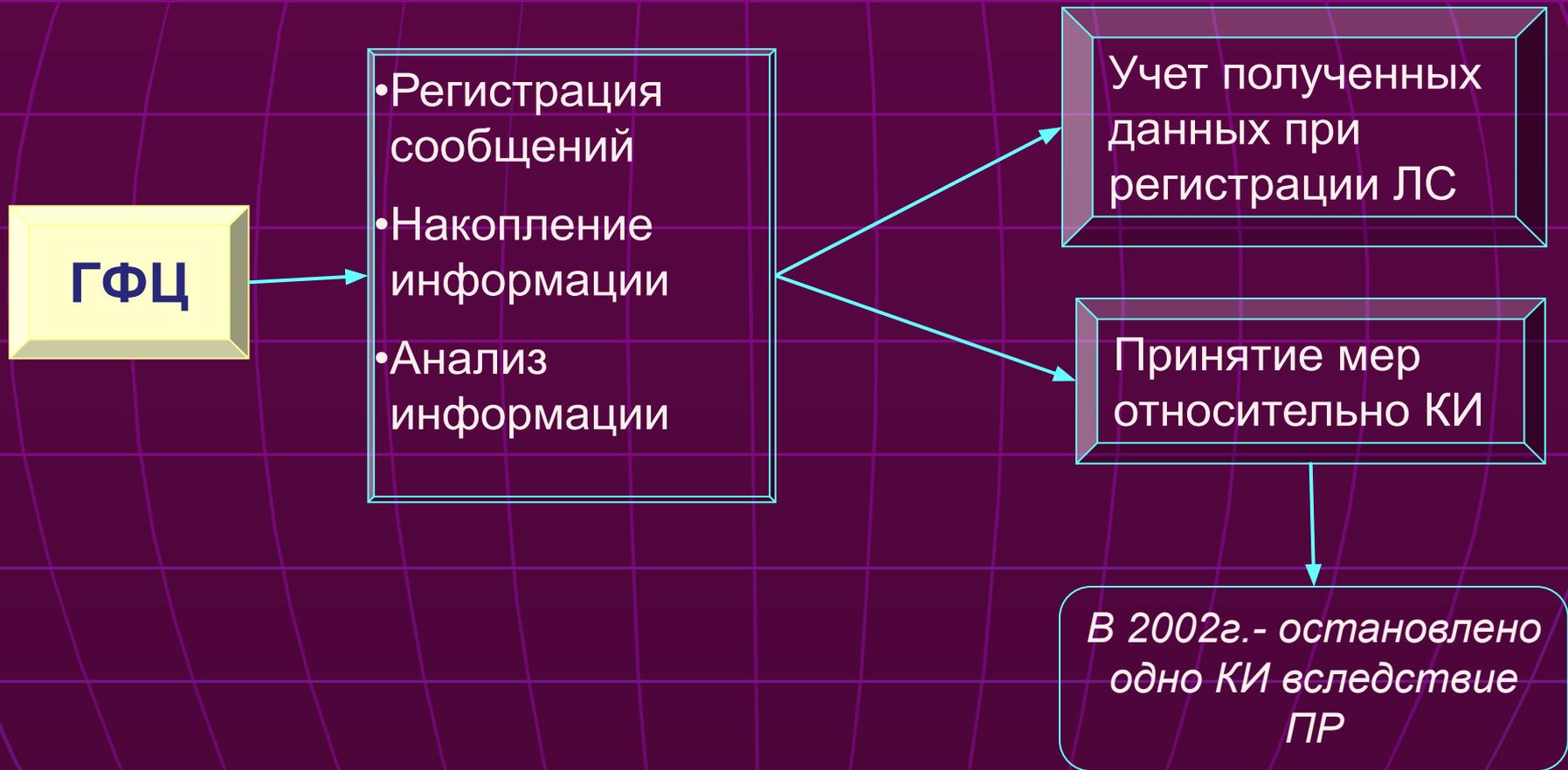
Этические комиссии (ЭК)

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*

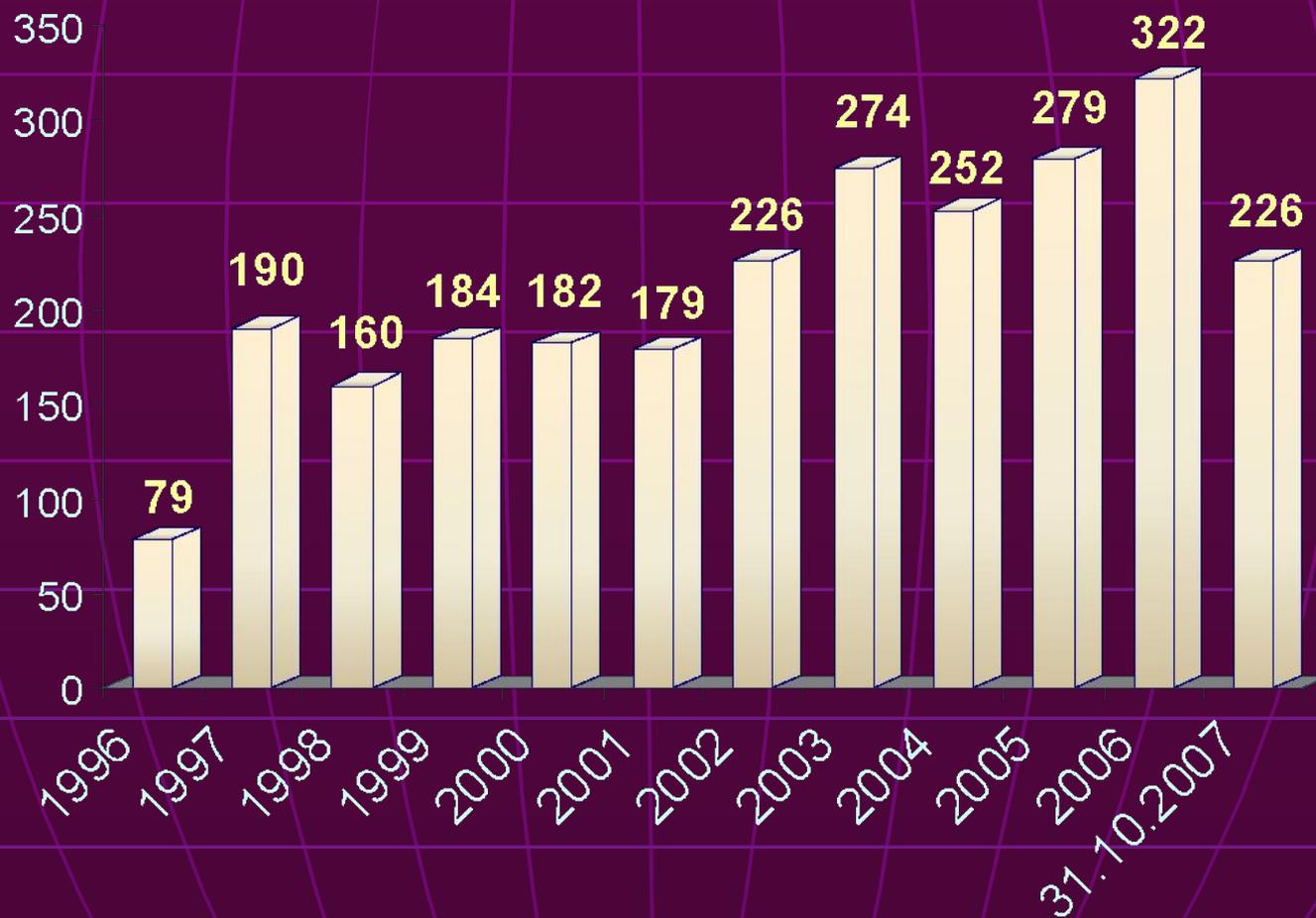
Количество КИ на 1млн. населения



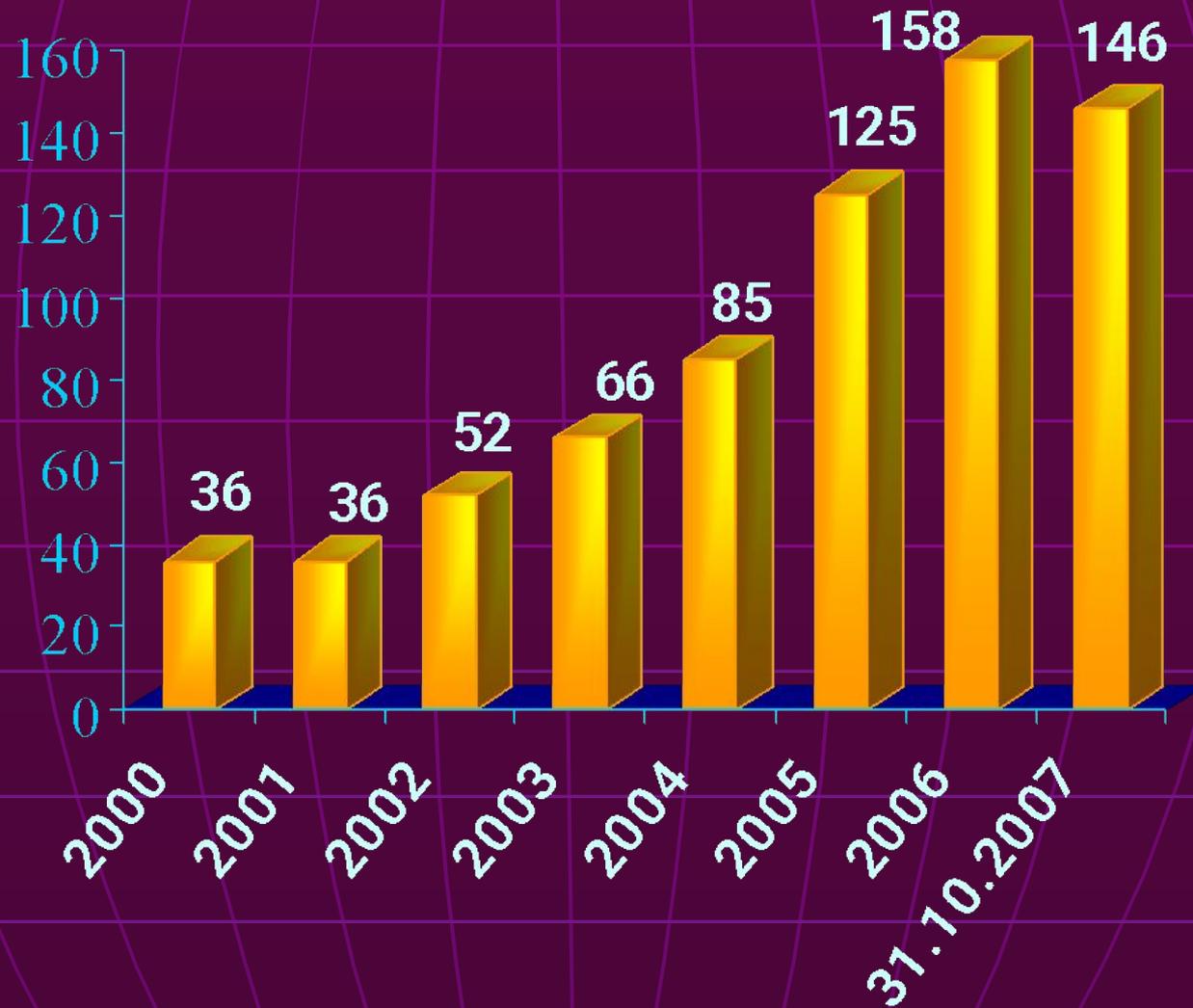
Количество КИ в Украине по годам

с 1996г. по 31.10.2007г.

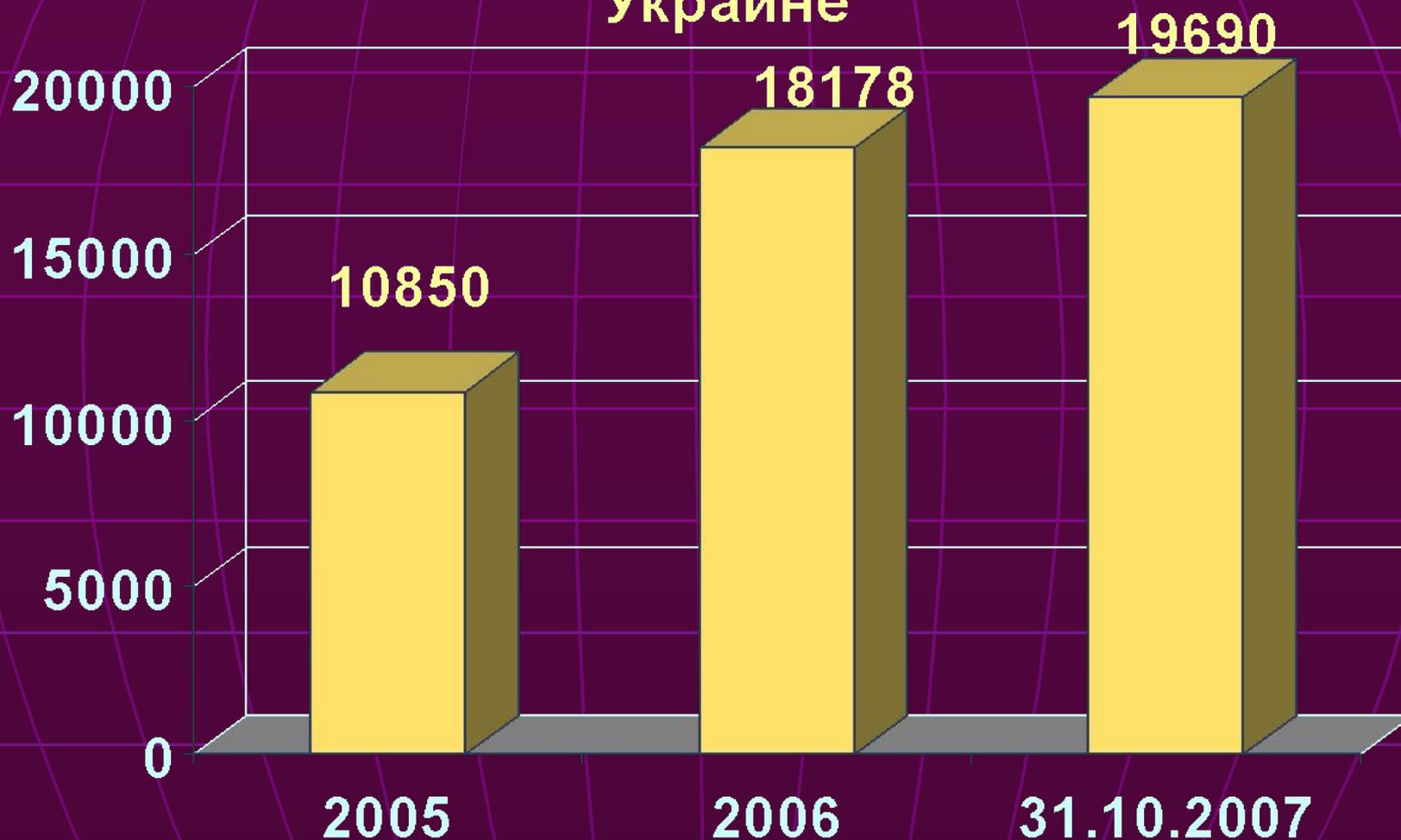
Всего: 2563 КИ



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

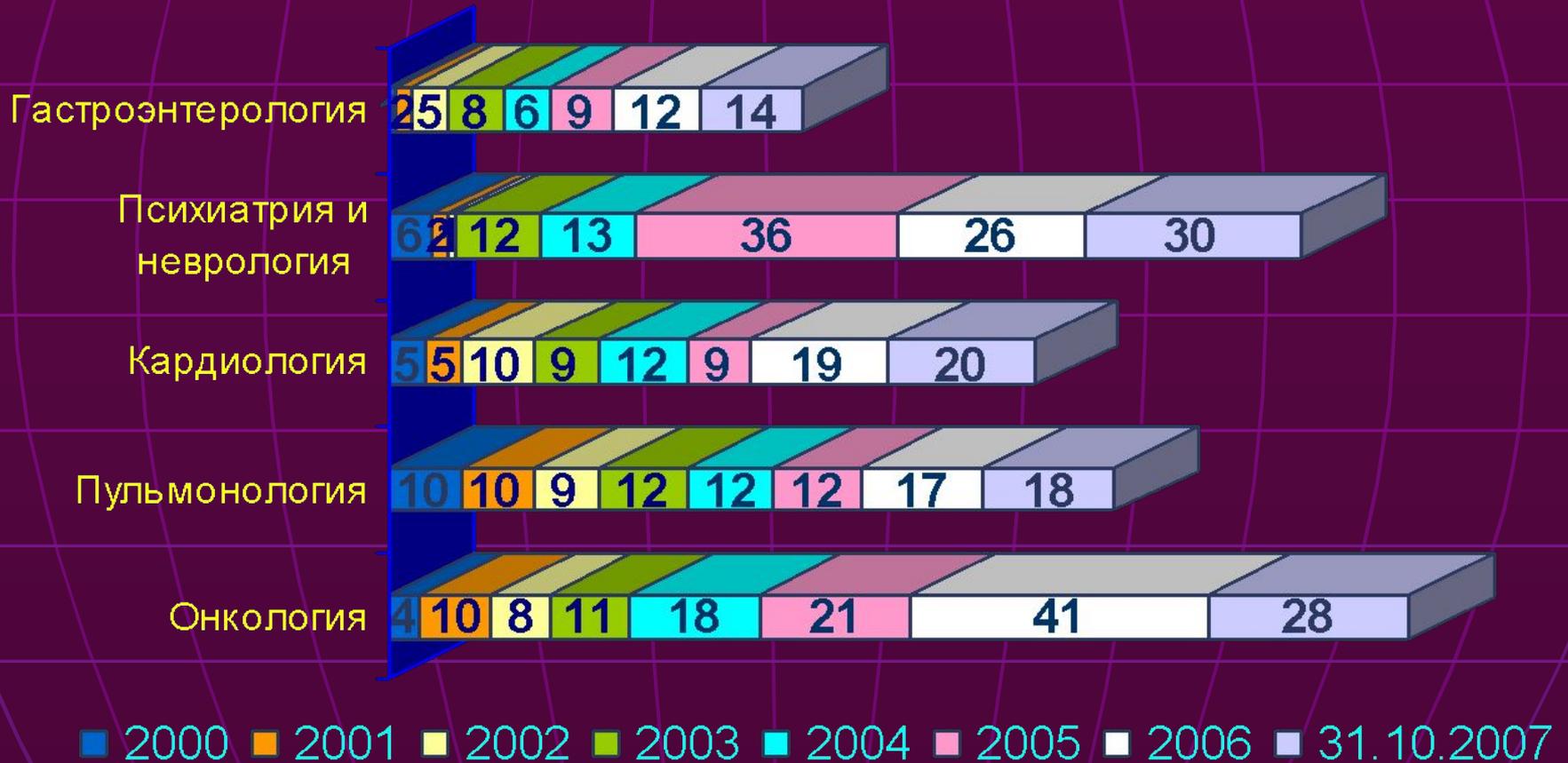


**Количество пациентов, которых
планировалось включить в ММКИ в
Украине**

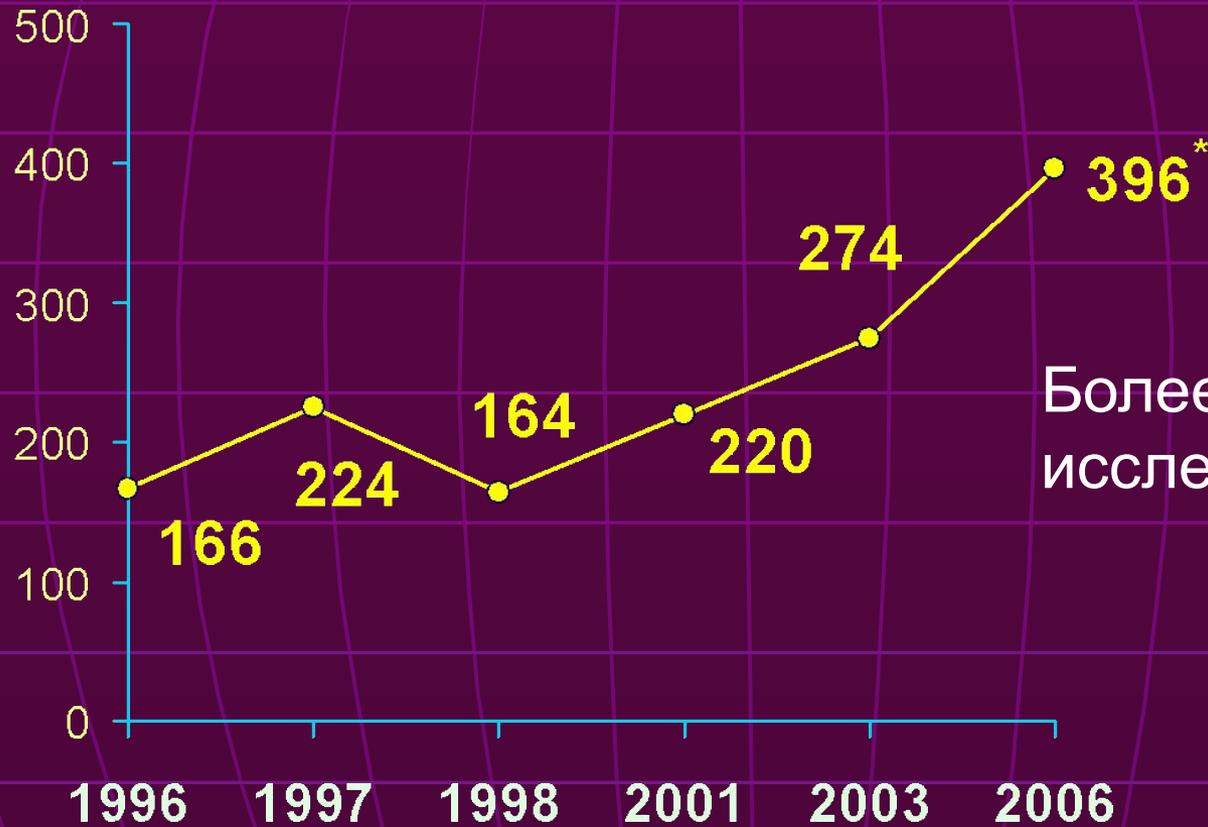


Международные многоцентровые КИ 2000г. – 31.10.2007г.

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

Всего:

2001 – 156 КБ

2002 – 270 КБ

2003 – 311 КБ

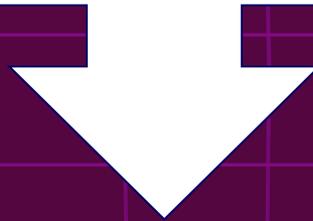
2004 – 612 КБ

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

