

Оцінка ризиків при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів

к.м.н. Ковтун Людмила Іванівна

*Заступник директора з клінічних питань
Державного експертного центру МОЗ України*



**Основні
завдання
фармакотерапії**

Вимоги ВООЗ до ЛЗ

- ✓ **Ефективність**
- ✓ **Безпека**
- ✓ **Доступність для пацієнта**
- 👉 **Зменшення летальності**
- 👉 **Покращення якості життя пацієнтів**

**Мінімізація ризиків про ПР та інформування регуляторні органи різних країн,
лікарів та пацієнтів про вжиті заходи**

КВ забезпечують отримання першої достовірної інформації про ЛЗ при застосуванні у людини

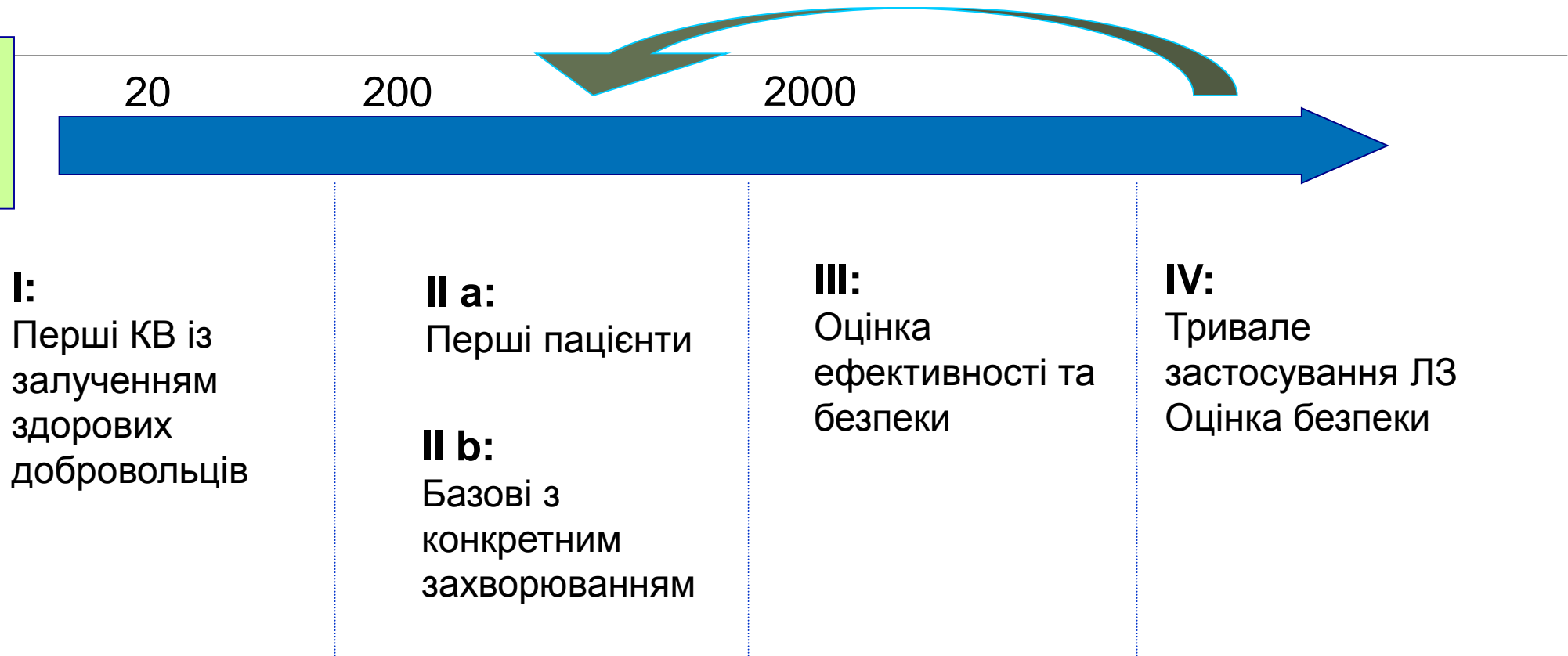
- Клінічна фармакологія
- Біодоступність
- Фармакокінетика
- Фармакодинаміка
- Показання
- Протипоказання
- Попередження

- Застосування у різних груп населення
- Побічні реакції
- Дозування, схема призначення
- Передозування

Прогнозування потенційної користі фармакотерапії і асоційованих з нею ризиків є вкрай важливим процесом на всіх етапах життєвого циклу лікарського засобу (ЛЗ).

Фази клінічного випробування

Синтез ЛЗ
розробка
доклініка



Прогнозування потенційної користі фармакотерапії і пов'язаних ризиків як важливого процесу на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ

Сама страшна трагедія в історії сучасної терапії – в 1959-1961 роках при застосуванні нового ЛЗ ТАЛІДОМІДА

У ФРН, а потім в деяких інших країнах, виник спалах фокомелії («тюленьчі кінцівки») - вродженої аномалії розвитку, при якій відзначаються дефекти трубчастих кісток кінцівок рудиментарні кисті і стопи.



Талідомід став уроком для людства, який змусив постійно думати про проблеми створення ЛЗ, їх дослідження, застосування та оцінку безпеки



Дослідження TGN 1412 – сумний урок для усіх

2006 рік

!!?

У лікарні «Норсвік Парк», Великобританія у 8 волонтерів, які приймали участь в КВ I фази препарату TGN 1412 (моноклональних антитіл) розвинулися ознаки загрози для життя «синдрому вивільнення цитокінів» - системної запальної реакції, викликані активацією Т-клітинної імунної відповіді.

КВ I фази: Рандомізоване

Плацебо-контрольоване (6 - ДЛЗ; 2 – плацебо)

Подвійно сліпе

Ескалація доз від 0,1 мг/кг

NB! Вимоги:

Доклінічне дослідження

Планування (*обґрунтування доз*)

Підготовка спеціалістів

Дотримання всіх вимог

(*умови для добровольців, страхування*)

Необхідно враховувати:

- Біологічні препарати з новим механізмом дії
- Нові препарати з високою видоспецифічністю
- Нові препарати спрямовані на імунну систему

Керівництво ICH GCP

(*Належна клінічна практика. Настанова 42-7.0:2008*), Наказ МОЗ України № 95 від 16.02.2009 зі змінами наказом МОЗ № 1169 від 26.09.2017)

Належна клінічна практика -

стандарт планування, проведення, виконання, моніторингу, аудита і документального оформлення клінічних випробувань, а також обробки та подання їх результатів. *GCP* є гарантією вірогідності й точності отриманих даних і наведених результатів, захищеності прав і здоров'я суб'єктів дослідження, а також дотримання конфіденційності щодо них.

5. Спонсор

5.0. Управління якістю

5.0.1 Критичний процес та ідентифікація даних

5.0.2 Ідентифікація ризику

5.0.3 Оцінка ризиків

5.0.4 Контроль ризику

5.0.5 Сповіщення (інформування) про ризики

5.0.6 Огляд ризику

5.0.7 Звітність (повідомлення, сповіщення) про ризику

Ризики при розробці протоколу та дизайну

спонсор

- Мета дослідження визначена не чітко або її не можливо досягти
- Завдання дослідження недосяжні у рамках обраної методології та не відповідають фазі дослідження ЛЗ
- Завдань дослідження багато або вони не відповідають меті дослідження
- Застосовуються невалідовані методи оцінки ефективності та безпеки ЛЗ
- Відкритий або нерандомізований дизайн КВ
- Непослідовна структура протоколу
- Механічне копіювання інформації із інших протоколів
- Тривалий термін розгляду матеріалів та проведення КВ

Ризики при розробці протоколу та дизайну

спонсор

- Необґрунтований вибір препарату порівняння та доз
- Нечітко визначений діапазон доз ДЛЗ
- Дуже широкі критерії включення
- Дуже довгий період скринінгу (*відбору пацієнтів*)
- Недостатня кількість параметрів, що вимірюються
- Мало або дуже багато точок порівняння
- Відсутність детального пояснення процедур дослідження
- Недостатньо обґрунтований розмір (об'єм) вибірки пацієнтів
- Неадекватні та необґрунтовані статистичні методи та моделі для обробки даних КВ та для аналізу даних наведених у звіті
- Відсутність моніторингового комітету по оцінці ПР у процесі проведення КВ

Ризики при розробці протоколу та дизайну

Дослідники
та МПВ

- Суттєві розбіжності із клінічною практикою лікування
- Нестандартна термінологія та пояснення символів
- Вибір не достатньо кваліфікованих дослідників
- Несвоєчасна оцінка непередбачуваних СПР
- Недостатній контроль з боку відповідального дослідника за проведенням КВ та оцінкою ПР
- Неузгодженість процедур КВ з діяльністю ЛПЗ
- Порушення процедур підписання інформованої згоди
- Відсутність умов (обладнання) проведення КВ в ЛПЗ
- Невідповідне ведення первинної документації та e-CRF
- Неупорядкована діяльність ЛЕК (недотримання робочих процедур)

Управління якістю

Основні елементи системи якості включають:

- Система документування (реєстрації), що захищає (зберігає) та дозволяє знаходити будь-яку інформацію/документацію (записи щодо якості/основні документи) для демонстрації вжитих заходів, прийнятих рішень та оцінка результатів;
- Відповідне навчання персоналу спонсору, персоналу у КДО, а також дослідників на клінічних базах;
- Валідація комп'ютеризованих систем та баз даних;
- Контроль якості, включає моніторинг клінічних баз та центральних технічних приміщень на місцях проведення КВ та/або із застосуванням технік централізованого моніторингу або зміни плану моніторингу;
- Забезпечення якості, включаючи внутрішній та зовнішній аудит, що проводиться незалежними аудиторами.

Управління якістю

- Базовою ідеєю управління якістю, що ґрунтується на ризику, є ідентифікація ризиків на постійній основі відносно ризиків діяльності під час планування (розробки дизайну), проведення, оцінки та звітності клінічних випробувань.
- Процес має починатися під час дизайну протоколу, так щоб отримати можливість включити в протокол та інші документи, пов'язані дослідженням (напр., план моніторингу) заходи із зменшення ризику.
- Застосування підходів до управління якістю на підставі ризику у клінічних випробуваннях може полегшити прийняття кращого рішення за допомогою використання наявних ресурсів.
- Управління ризиком має бути відповідно задокументованим і інтегрованим в межах існуючих систем якості.
- Обов'язком усіх сторін, що беруть участь, є сприяння постачання ефективної системи управління якістю на підставі ризику.

5.0.3 Оцінка ризиків при проведенні КВ

Оцінка та перегляд ризиків проводиться спонсором :

- при отриманні нової інформації (нові доклінічні дані, нові дані з безпеки, оновлена Брошура дослідника, зміни (поправки) до протоколу) та оновлення інформованої згоди) ;
- при оцінці результатів управління КВ (результат моніторингу, управління даними, результат засідання Комітету моніторингу даних).
- ймовірність виникнення помилок;
- діапазон, в якому будуть виявлені такі помилки;
- Вплив таких помилок на захист досліджуваних та надійність результатів випробування;
- при отриманні інформації від дослідників щодо зміни можливості проведення КВ у ЛПЗ, зміна команди дослідників, робота ЛЕК.

Необхідно систематично застосовувати інформацію щодо системи управління якістю організації спонсора.

5.0.4 Контроль ризиків

- Прийняття рішення щодо прийняття ризику або визначення заходів щодо зменшення ідентифікованих ризиків та встановлення плану управління ризиком.
- Спонсор повинен вирішити та систематизувати, які ризики не беруться до уваги та\або які ризики припускаються, а які є важливими.
- Пріоритети мають орієнтуватися на дотримання цілей належної клінічної практики - гарантувати, що права, безпека та благополуччя суб'єктів дослідження захищені, та що результати клінічних досліджень достовірні та досягнуть наукових цілей клінічного дослідження (дизайн, план дослідження, збір даних та документування всіх процесів).
- Встановлення пріоритетів буде сприяти визначенню ризиків, які необхідно послабити, та які мають бути метою процесу управління якістю на основі ризику.

5.0.4 Контроль ризиків

Мета контролю ризику - зменшити ризик до прийнятного рівня. Під час контролю ризику необхідно підготувати та ввести план зменшення наслідків.

Контроль ризику може зосереджуватися на наступних питаннях:

- Чи вищевказаний ризик прийнятного рівня?
- Що необхідно зробити для зменшення або усунення ризиків?
- Який відповідний баланс між користю, ризиком та ресурсами?
- Чи нові ризики внесені в результаті визначених ризиків, що послаблюються або приймаються?

Співвідношення користь/ризик

Прогнозування потенційної користі фармакотерапії і асоційованих з нею ризиків є вкрай важливим процесом на всіх етапах життєвого циклу лікарського засобу (ЛЗ).

Згідно з визначенням Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), «співвідношення користь/ризик» - це співвідношення позитивних терапевтичних ефектів і можливих ризиків, пов'язаних з використанням ЛЗ.

5.0.5. Інформування про ризик

Спонсор повинен:

- ✓ документувати діяльність з управління якістю
- ✓ інформувати щодо діяльності з управління якістю

тих, хто має відношення

залежить від такої діяльності

Полегшить:

- ✓ огляд ризику
- ✓ неперервне вдосконалення під час КВ

5.0.6 Огляд ризику

Концепція управління якістю на основі ризику в клінічному дослідженні має наступний цикл:

- оцінка ризику зі збором інформації, становленням пріоритетів та визначенням ризиків пов'язаних з дослідженням;
- контроль ризику, який включає встановлення послаблення границь допуску та прийняття ризиків;
- огляд ризику, який вимагає знань попередніх етапів з інтеграцією механізмів управління ризиком, та повідомлення про огляд результатів і даних пов'язаних з визначеним ризиком, та документація необхідних дій.

5.0.7 Звітність по ризикам

Спонсор повинен:

- ✓ описати підхід до управління якістю, застосований у КВ
- ✓ підсумувати важливі відхилення від попередньо встановлених допустимих меж якості, та
- ✓ заходи щодо усунення недоліків



Звіти про клінічне дослідження
(ICH E3, розділ 9.6 «Забезпечення якості даних»)

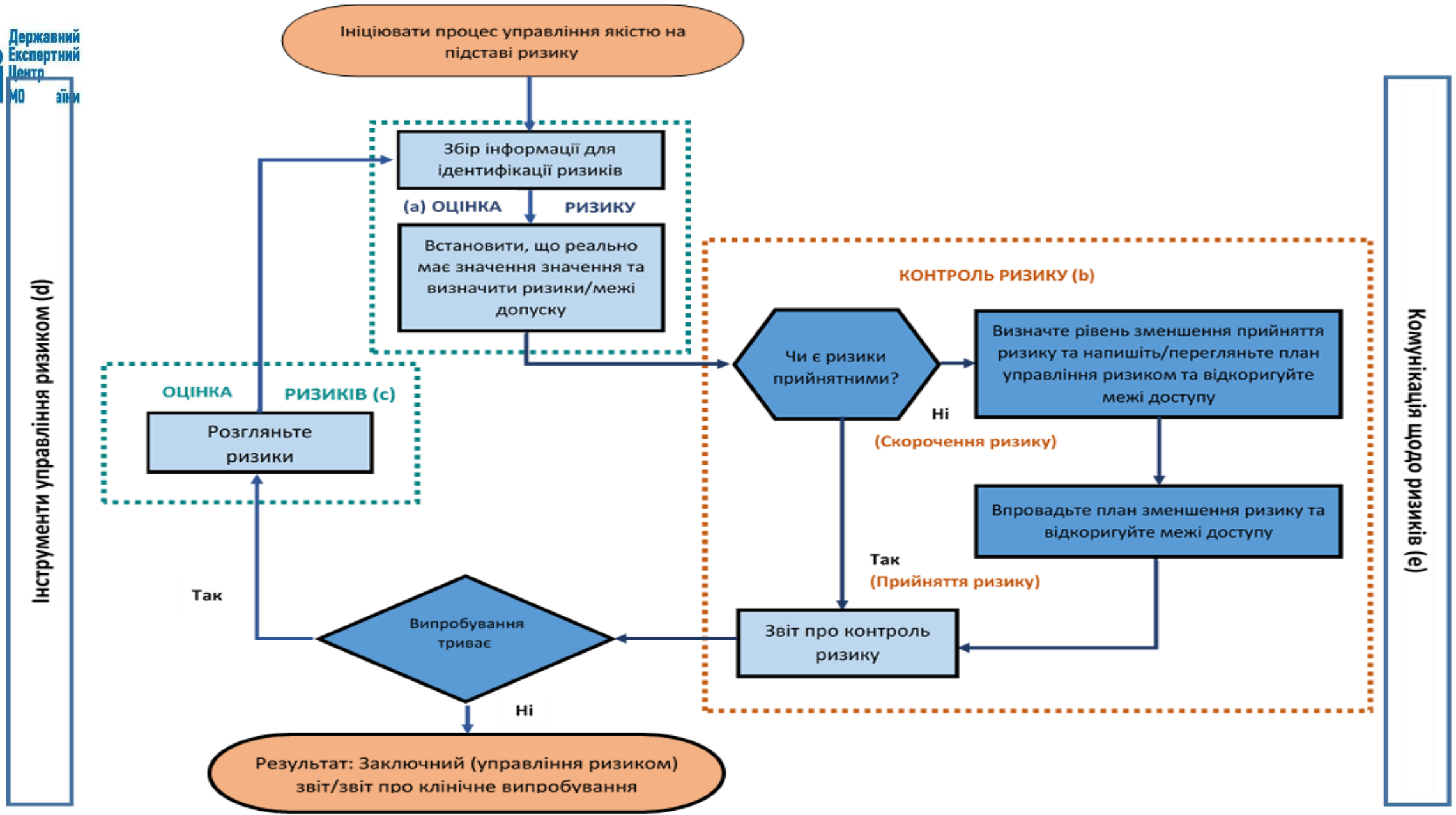
5.1. Забезпечення якості та контроль якості

Спонсор відповідає за:

- ✓ впровадження і підтримку систем забезпечення якості та контролю якості з письмовими СОП, які гарантують проведення дослідження, отримання, документування (протоколювання) і подання даних згідно з протоколом, GCP і діючими регуляторними вимогами (5.1.1)
- ✓ отримання письмової згоди всіх залучених сторін на надання прямого доступу (див. п. 1.21) в усі місця, пов'язані з КВ, до всіх первинних даних/документів і звітів з метою моніторингу й аудиторської перевірки з боку спонсора, а також інспекції з боку вітчизняних і зарубіжних регуляторних уповноважених органів (5.1.2)

5.1.3 Контроль якості слід здійснювати на кожному етапі обробки даних, щоб забезпечити їх вірогідність і правильність обробки.

5.1.4 Договори, що укладаються між спонсором і дослідником/медичним закладом або будь-якою іншою стороною, що бере участь у клінічному випробуванні, мають бути в письмовому вигляді як частина протоколу чи у вигляді окремої угоди.



A wide-angle photograph of a vast, golden wheat field stretching to the horizon. The sky is a vibrant blue, filled with soft, white, wispy clouds. The perspective is from a low angle, looking down the length of the field, which creates a strong sense of depth and perspective. The overall mood is bright, open, and peaceful.

Дякую за увагу!