

# Оцінка ризиків при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів

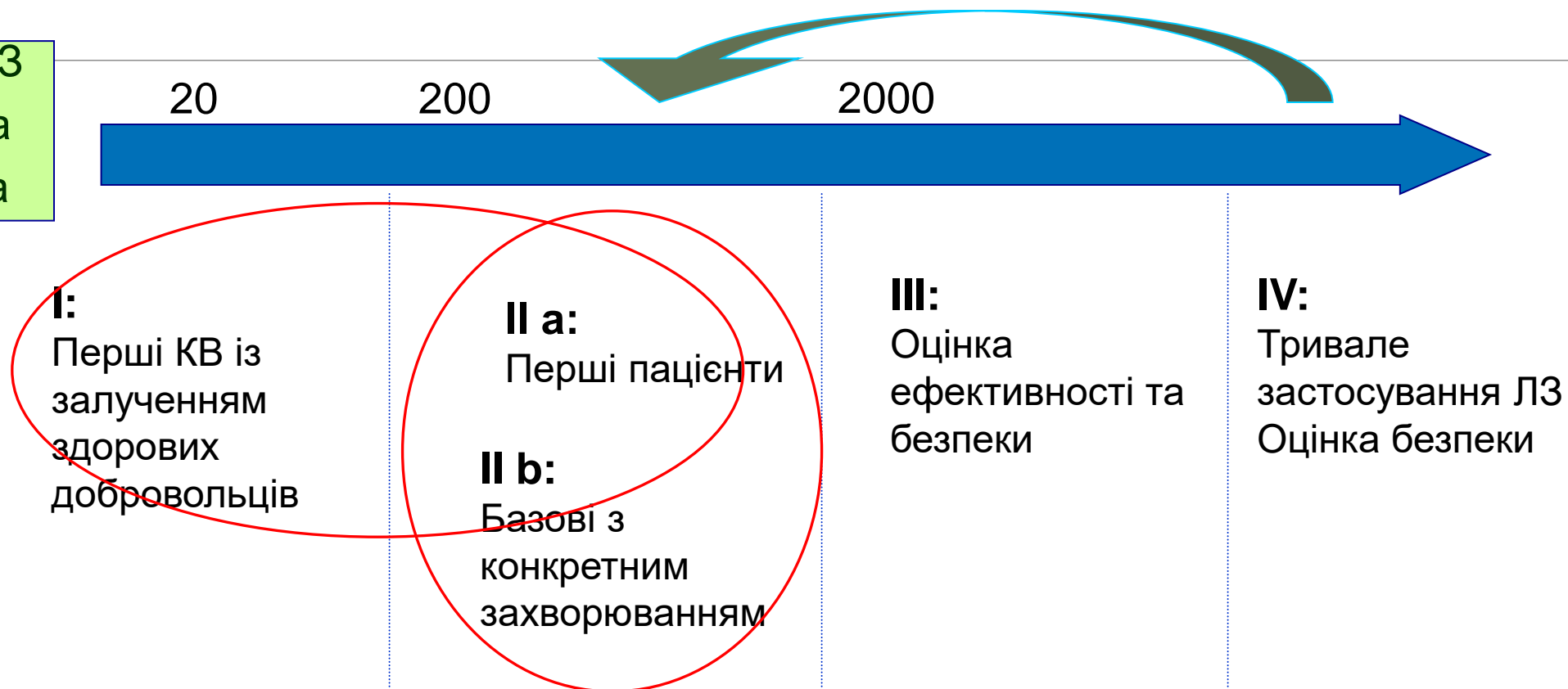
---

**к.м.н. Ковтун Людмила Іванівна**

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

## 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

**Необхідно враховувати:**

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

**NB! Вимоги:**

**Доклінічне дослідження**

**Планування** (*обґрунтування доз*)

**Підготовка спеціалістів**

**Дотримання всіх вимог**

(*умови для добровольців, страхування*)

# Захист пацієнта

Розгляд та затвердження регуляторним органом

Інформована згода пацієнта

Схвалення комісії з питань етики при ЛПЗ

Кваліфікація лікаря

Страхування

Проведення морально-етичної експертизи матеріалів КВ

Оцінка протоколу співвідношення користь/ризик

Закон «Про ЛЗ»  
Наказ МОЗ № 690



## 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**

# Міжнародна співпраця Переклад рекомендацій CIOMS

70 YEARS  
CIOMS  
1949 - 2019

AREAS OF WORK - PUBLICATIONS - WORKING GROUPS - MEMBERSHIP - ABOUT CIOMS - CONTACT

FREE PUBLICATIONS

Home > Free publications

Postage is still charged for hardcopy publications

FILTER BY: Ethics Pharmacovigilance Other

**Diretrizes éticas internacionais para pesquisas relacionadas a saúde envolvendo seres humanos**  
Prepared by the Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS)

2018 year  
FREE

**Міжнародні етичні рекомендації щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей**  
розроблені Радою міжнародних організацій медичних наук (CIOMS) у співпраці з Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ)  
Переклад українською мовою 2018

2018 year  
FREE

**Международные этические руководящие принципы для исследований в области здоровья с участием людей**  
Подготовлены Советом международных научных медицинских организаций (CIOMS) в сотрудничестве с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)

2018 year  
FREE

**International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans**  
Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO)

2016 year  
25<sup>th</sup> CHF  
FREE

## **СИОМС. КЕРІВНИЦТВО 20. ДОСЛІДЖЕННЯ В УМОВАХ СТИХІЙНИХ ЛИХ ТА СПАЛАХІВ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Стихійні лиха це несподівані події, які призводять до значних травм або смерті. Захворювання або хвороба також можуть бути причиною або наслідком стихійних лих. Наприклад, епідемії можуть призвести до катастроф та дестабілізувати політичні інститути та підірвати економічну ситуацію

**При проведенні дослідження, у разі стихійних лих і спалахів захворювань, дуже важливо дотримуватися етичних принципів, що втілені у цих керівництвах. Під час проведення дослідження у цих ситуаціях виникає ряд важливих проблем, таких як необхідність швидкого збору інформації, забезпечення суспільної довіри та подолання дійсних перешкод для проведення дослідження.**



# Оновлені рекомендації щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів в умовах подовженого карантину в Україні

1. **Дії спонсора, дослідників та інших осіб**, залучених до проведення КВ повинні бути відповідними до прийнятих владою вимог на національному та місцевому рівнях та ґрунтуватися на критеріях оцінки користь/ризик для досліджуваних, дослідників та якості даних, отриманих при проведенні КВ.
2. **Початок нових КВ**
3. **Зміни у поточних КВ** (заміну фізичних відвідувань МПВ, тимчасове призупинення КВ в деяких або у всіх МПВ, якщо це не вплине на стан досліджуваних; призупинення або уповільнення набору нових досліджуваних у КВ; перенесення КВ або залучення нових затверджених МПВ; переведення досліджуваних у інші МПВ; як правило, введення в дію нових МПВ на період карантину не передбачається, якщо тільки не існує іншого рішення для досліджуваного.
4. **Звітування про безпеку**
5. **Оцінка ризику**
6. **Комунікації між спонсором, МПВ та досліджуваними**
7. **Зміни процедури отримання інформованої згоди**
8. **Зміни в розподілі досліджуваного лікарського засобу**
9. **Особливості проведення моніторингу**
10. **Відхилення від протоколу клінічного випробування**

**Роботи Комісій з питань етики при лікувально-профілактичних закладах**

*Рекомендації розроблені на підставі чинних нормативних вимог, прийнятих в Україні щодо проведення клінічних випробувань лікарських засобів в умовах карантину для запобігання поширенню гострої респіраторної хвороби **COVID-19** та з урахуванням рекомендацій ЕМА, Версія 3 від 28.04.2020.*

## Ризики при розробці протоколу та дизайну

спонсор

- Мета дослідження визначена не чітко або її не можливо досягти
- Завдання дослідження недосяжні у рамках обраної методології
- 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

## Ризики при розробці протоколу та дизайну

спонсор

- Необґрунтований вибір препарату порівняння
- Нечітко визначений діапазон доз ДЛЗ
- Дуже широкі критерії включення
- 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

- Суттєві розбіжності із клінічною практикою лікування
- Нестандартна термінологія та пояснення символів
- Вибір не достатньо кваліфікованих дослідників
- 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 :**

- 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

**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.**

## 5.0.6 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»)

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 sense of depth and scale. The overall mood is peaceful and bright.

*Дякую за увагу!*