



ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

**Клинические исследования
фармакокинетики (биоэквивалентные
исследования, I фаза)**

Маквитис Роман Йонович
Директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

ФЗ №61 от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Правила надлежащей клинической практики (Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 N200н)*

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. — М.: Гриф и К, 2013.

Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ Р 52379-2005

* - приказ МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г. утратил силу

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

КЛАССИЧЕСКОЕ	429-ФЗ
<p>Под биоэквивалентными ЛП понимаются фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые при исследованиях в схожих экспериментальных условиях проявляют <u>сопоставимую биодоступность</u>.</p>	<p>Исследование БЭ – вид КИ..., проведение которого осуществляется для определения <u>скорости всасывания и выведения</u> одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, <u>количества лекарственного препарата</u>, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке, соответствующих форме и дозировке референтного лекарственного препарата.</p>

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ ЛП - ЛП, который имеет такой же качественный состав и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, и ТЭ/БЭ которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями;

РЕФЕРЕНТНЫЙ ЛП - ЛП, который впервые зарегистрирован в РФ; качество, эффективность и безопасность доказаны на основании результатов ДИ и КИ, проведенных в соответствии с требованиями частей 6 и 7 статьи 18 61-ФЗ, и который используется для оценки ТЭ/БЭ;

ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМЫЙ ЛП - ЛП с доказанной ТЭ/БЭ в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения;

КОГДА ПРОВОДИТЬ БЭ?

Часть 2, статья 38 61-ФЗ предписывает для воспроизведенных ЛП проводить исследование БЭ (либо исследование ТЭ, если БЭ невозможна)

Часть 10, статья 18 61-ФЗ. Не требуется предоставление отчета по БЭ если воспроизведенный ЛП:

- Водный раствор для парентерального введения
- Раствор для перорального применения
- Порошок/лиофилизат для приготовления растворов
- Газ
- Ушные/глазные ЛП в виде водных растворов
- Водный раствор для местного применения
- Растворы для ингаляций (небулайзер), назальный спрей

КОГДА ПРОВОДИТЬ БЭ?

Если препарат находится в обращении >20 лет и проведение БЭ возможно, то ...?



ЛИТОБЗОРЫ ДИ и КИ
(в формате по ЕАЭС)

ГЛАВНЫЙ ДОКУМЕНТ – ПРОТОКОЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Формулирование целей исследования
2. Оценка вариабельности главных ФК показателей (Cmax, AUC)
3. Расчет количества участников (размер выборки)
4. Определение контингента участников (пациенты или добровольцы, пол)
5. Определение схемы проведения (2x2 или репликативная [2x3, 2x4])
6. Выбор и обоснование дозировки
7. Выбор препарата сравнения
8. Выбор «правильной» серии препарата сравнения (ТСКР)

ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. ФОРМУЛИРОВАНИЕ ЦЕЛЕЙ (вариант)

Главная цель: сравнить **скорость и степень абсорбции** исследуемого препарата X (Т) относительно препарата сравнения Y (R) у здоровых добровольцев после однократно принятой дозы xxx мг **и оценить биоэквивалентность** двух лекарственных препаратов

Дополнительная цель: провести сравнительный анализ данных о нежелательных явлениях при применении лекарственного препарата X и Y в рамках данного исследования

Гл.7, ст.38, ч.1, пар.1: ...установление безопасности ... для здоровых добровольцев ... **за исключением таких исследований ЛП, произведенных за пределами РФ**

2. ОЦЕНКА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ C_{max} , AUC

CV_{ws} (он же $CV_{intra-subject}$) – коэффициент внутри-субъектной вариабельности, ключевой показатель

На что он влияет? – **РАЗМЕР ВЫБОРКИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Как оценить? – **АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ**

Какие источники брать? – **EMA (наиболее часто - Public Assessment Report), FDA (CDER Bioequivalence Review(s)), авторитетные профильные журналы из sciencedirect.com (изд-во Elsevier), wiley.com (Wiley on-line library)**



Если CV_{ws} не опубликован? – **РАССЧИТАТЬ ИЗ ДОСТУПНЫХ ДАННЫХ**

Если опубликованы разные CV_{ws} ? – **ИСПОЛЬЗОВАТЬ «МАТЕМАТИКУ» (pool)**
ВСЕ ИСТОЧНИКИ НЕОБХОДИМО ПРОЦИТИРОВАТЬ В ПРОТОКОЛЕ ИЛИ БЫТЬ ГОТОВЫМ ПРЕДСТАВИТЬ ПОЛНОТЕКСТОВУЮ СТАТЬЮ!

3. РАСЧЕТ РАЗМЕРА ВЫБОРКИ

Используем CV_{ws} полученный или рассчитанный из опубликованных данных

Методика расчета:

- «вручную»  **привести формулу и весь расчет в протоколе**
- с помощью программного обеспечения  **указать ПО, привести вывод из стат.программы**

NB: расчет размера выборки должен учитывать возможные «потери», поэтому всегда необходимо четко указывать, сколько добровольцев будет рандомизировано (получат препарат) исходно.

ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4. УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

ПАЦИЕНТЫ	ЗДОРОВЫЕ ДОБРОВОЛЬЦЫ
- цитостатики	- препараты для лечения ВИЧ
- препараты алкилирующего типа	- наркотические , например <ul style="list-style-type: none"> • ТТС фентанил
- (обычно) препараты токсичные для репродуктивной системы	- психотропные, например <ul style="list-style-type: none"> • клозапин • арипипразол

Мужчины, женщины или и те, и другие? – **см.ИМПП.**

Как решить? – **см.ГРЛС (прецеденты), частные руководства ЕМА/FDA**

ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СХЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ

Под схемой понимается «дизайн» исследования в узком смысле

Наиболее частые

«КЛАССИЧЕСКИЙ»

- **схема 2x2x2**
 - два препарата (Т и R)
 - два периода
 - две последовательности (TR/RT)

РЕПЛИКАТИВНЫЙ

- **схема 2x3x3 (неполная P.)**
 - два препарата (Т и R)
 - три периода
 - три последовательности (RRT/RTR/TRR)
- **схема 2x2x4 (полная P.)**
 - два препарата (Т и R)
 - четыре периода
 - две последовательности (TRTR/RTRT)

ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СХЕМЫ ПРОВЕДЕНИЯ (продолжение)

Когда какой «дизайн» (схему) применять?

«КЛАССИЧЕСКИЙ»

- во всех случаях, когда $CV_{ws} < 30\%$



РЕПЛИКАТИВНЫЙ

- если имеются данные о высокой вариабельности ($CV_{ws} > 30\%$) по большинству ИСТОЧНИКОВ

Преимущества **репликации**: уменьшение размера выборки

ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

6. ВЫБОР И ОБОСНОВАНИЕ ДОЗИРОВКИ

Что нужно учесть в протоколе?

Наличие нескольких дозировок к регистрации

Научное обоснование выбора дозировки для БЭ при наличии нескольких

Линейность фармакокинетики в заявленном диапазоне

Чувствительность аналитического метода/безопасность для участников

Международные рекомендации (FDA, EMA по отдельным ЛП)

Недостаточно просто указать выбранную для исследования дозировку, без приведения научного обоснования в протоколе

ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

7. ВЫБОР ПРЕПАРАТА СРАВНЕНИЯ

Как правильно?

РЕФЕРЕНТНЫЙ

или

ПРЕПАРАТ СРАВНЕНИЯ

Федеральный закон №350-ФЗ от 03.07.2016 г.: к референтным приравниваются ЛП, впервые зарегистрированные в РФ на основании собственных ДИ и КИ, находящиеся в обращении в РФ (что эквивалентно «традиционному» пониманию оригинального препарата)

Идеальный препарат сравнения: **если одинаковые лек.формы (капсулы-капсулы, таблетки-таблетки и т.д.)**

ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

7. ВЫБОР ПРЕПАРАТА СРАВНЕНИЯ (продолжение)

Что делать если...?

РАЗНЫЕ ЛЕК.ФОРМЫ

- капсулы и таблетки
- р-р (суспензия/сироп) для приема внутрь
- гранулы (порошок) для...

Руководство ФГБУ/ЕАЭС –

Различные лекарственные формы для приема внутрь с немедленным высвобождением признаются в рамках исследований биодоступности одной и той же лекарственной формой

РАЗНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

- сублингвальные формы vs *per os*
- трансдермальные формы vs *per os*

Руководство ФГБУ/ЕАЭС

Подпадают под определение гибридного ЛП

Проводятся исследования сравнительной фармакокинетики (не БЭ)

Оценить дозу/всасывание

ПЛАНИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

8. ВЫБОР «ПРАВИЛЬНОЙ» СЕРИИ ПРЕПАРАТА СРАВНЕНИЯ

Цель ТСКР в контексте БЭ: выявить сопоставимость кинетики растворения между сериями исследуемого препарата и препарата сравнения, на которых будет основан выбор соответствующих серий в исследовании *in vivo*

В трех средах (рН 1.2, 4.5, 6.8 + среда КК)

С несколькими сериями

Проводится до начала исследования

В серии, используемой в качестве исследуемого препарата, количественное содержание не должно отличаться > 5 % от серии препарата сравнения (референтного)

ПОДГОТОВКА ОТЧЕТА. ОБЩИЕ КОММЕНТАРИИ.

Lege artis: использовать структуру ICH E3, адаптируя под особенности БЭ (такая адаптация допускается ICH E3 Q&As от 7 июня 2012 г.).

- Должен быть представлен итоговый отчет собственно по БЭ
- Отчет по валидации аналитической методики
- Аналитический отчет с хроматограммами контроля качества и всех калибровочных стандартов
- Не менее 20% хроматограмм (от кол-ва участников) с соответствующими хроматограммами контроля качества и калибровочных стандартов из соответствующих аналитических серий.

NB: данные по концентрациям в отчете БЭ, аналитическом отчете, хроматограммах должны совпадать! При расхождениях : делается запрос.

NB: объем предоставленных данных должен быть достаточен для воспроизведения ФК и стат.анализа экспертным органом

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПОДГОТОВКА ОТЧЕТА. ОБЩИЕ КОММЕНТАРИИ.

Что нового?

С 4 сентября 2016 г. действуют новые правила надлежащей клинической практики, утверждены приказом МЗ РФ №200н от 01.04.2016 г.

П.9 «Отчет ...составляется ... организацией, осуществляющей организацию проведения КИ..., **на основании заключений медицинских организаций**, проводивших это исследование»

П. 61 «По завершении клинического исследования **исследователь** сообщает об этом руководителю медицинской организации, **подготавливает отчет** и представляет его организатору клинического исследования и в независимый этический комитет, в течение 3 месяцев со дня завершения клинического исследования» (руководствуясь ФЗ-61 ст. 40 п. 11).



Как применять?



ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

Клинические исследования эффективности и безопасности – практическая составляющая

Максвитис Роман Йонович

Директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

Иванов Роман Владимирович

Генеральный директор ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

ФЗ №61 от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Правила надлежащей клинической практики
(Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 N200н)*

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств /Под ред. А.Н.Миронова — М.: Гриф и К, 2012.

Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ Р 52379-2005

* - приказ МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г. утратил силу

ПОДГОТОВКА К ИССЛЕДОВАНИЮ

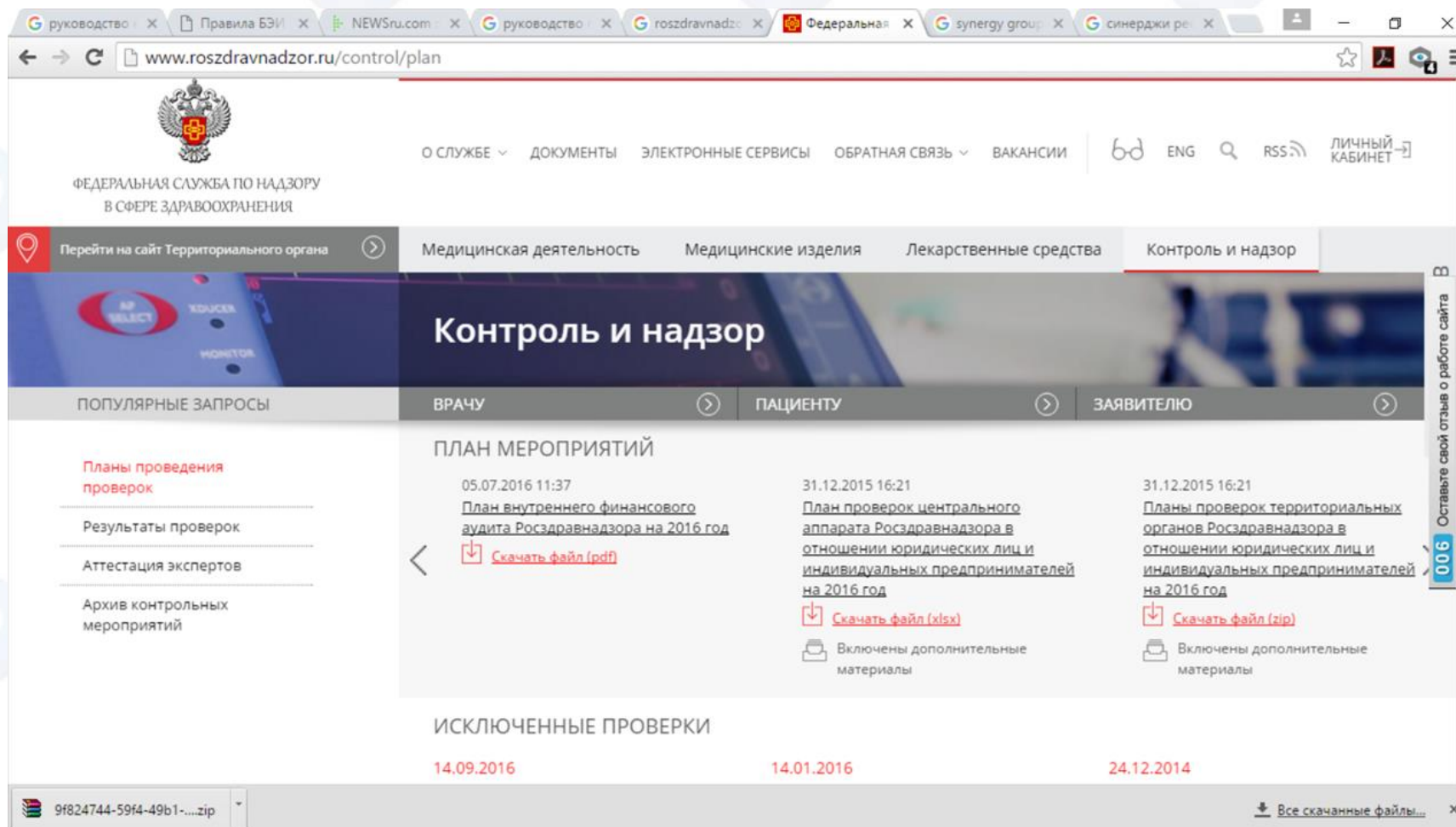
1. Протокол должен быть адаптирован к реальным клиническим условиям
2. Должен учитывать текущие стандарты лечения заболевания
3. Должен быть наработан исследуемый препарат в необходимом количестве.

* - приказ МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г. утратил силу

ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ В КЦ

1. Достаточность опыта главного исследователя (не менее 3-х лет, приказ 200н)
2. Наличие команды соисследователей
3. Достаточность опыта соисследователей
4. Наличие вспомогательного персонала
5. Достаточность опыта вспомогательного персонала
6. Приемлемая материально-техническая база
7. Наличие координатора проекта в центре

КОНТРОЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ



The screenshot shows the website of the Federal Service for Supervision of Healthcare (Roszdravnadzor). The page is titled "Контроль и надзор" (Control and Supervision) and displays a "ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ" (Plan of Activities) section. The plan includes three entries, each with a date, a title, and a download link for a file.

Дата	Название мероприятия	Ссылка на файл
05.07.2016 11:37	План внутреннего финансового аудита Росздравнадзора на 2016 год	Скачать файл (pdf)
31.12.2015 16:21	План проверок центрального аппарата Росздравнадзора в отношении юридических лиц и индивидуальных предпринимателей на 2016 год	Скачать файл (xlsx)
31.12.2015 16:21	Планы проверок территориальных органов Росздравнадзора в отношении юридических лиц и индивидуальных предпринимателей на 2016 год	Скачать файл (zip)

Below the plan, there is a section for "ИСКЛЮЧЕННЫЕ ПРОВЕРКИ" (Excluded Checks) with dates: 14.09.2016, 14.01.2016, and 24.12.2014.

КОНТРОЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

1. Документальный след об этапах КИ в центре
2. Письмо о начале клинического исследования
3. Приказы по организации о назначении главного исследователя и определение команды исследователей
4. Документы, подтверждающие движение исследуемых препаратов и материалов
5. Первичные медицинские документы (история болезни, амбулаторная карта, заключения специалистов, результаты обследований)
6. Наличие подписанных информированных согласий
7. Наличие заполненных форм (ИРК, дневники, оценочные шкалы и т.д.)

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Качественно проведенный мониторинг исследования
2. Своевременное устранение выявленных недостатков /проведение корректирующих действий на уровне центра/исследователей
3. Обеспечение корректного переноса информации из ИРК в электронную систему для последующей обработки данных
4. Надлежащая и полная интерпретация данных в части выявленных нежелательных явлений (клиническая значимость)
5. Внутренний контроль качества финального документа (отчет) по двум составляющим: медицинская/методологическая и регуляторная

ИСТОЧНИКИ ОШИБОК И ЗАТРУДНЕНИЙ

1. «Непродуманный» протокол
2. Недостаточная квалификация исследователей
3. Слабая материально-техническая база
4. Отсутствие технологии конкурентного набора
5. Недостаточное количество центров
6. Сезонность изучаемого заболевания



ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

**Клинические исследования для
подразделений маркетинга и продаж
фармацевтических компаний**

Максвитис Роман Йонович

Директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

Иванов Роман Владимирович

Генеральный директор ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ

ФЗ №61 от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

Правила надлежащей клинической практики
(Приказ МЗ РФ от 01.04.2016 N200н)*

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств /Под ред. А.Н.Миронова — М.: Гриф и К, 2012.

Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика», ГОСТ Р 52379-2005

* - приказ МЗ РФ №266 от 19.06.2003 г. утратил силу

РЕГУЛИРОВАНИЕ

Действующее законодательство не выделяет в отдельную категорию пострегистрационные КИ

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

С предполагаемой регуляторной составляющей (А):

Новые показания

Изменение режима дозирования

Изменение статуса препарата: включение в перечень/стандарты/формуляры

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Регуляторная составляющая не предполагается (Б):

Поддержка маркетинговых активностей

Работа с целевыми аудиториями

Конкурентная борьба

Формирование имиджа препарата и компании

КОНЕЧНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Для А

РКИ (+)

- Отчет КИ
- Обновленная ИМПГ

Для Б

РКИ (-)

- Статьи
- Доклады на конференциях
- Кружки
- Анализ литературных данных (ретроспективно)

ПЛЮСЫ И МИНУСЫ



Для А



Создание адекватной научно-медицинской концепции продукта в стратегическом формате

Минимизация влияния человеческого фактора

Излишняя «бюрократия» процесса

Большой срок

Большой бюджет

ПЛЮСЫ И МИНУСЫ



Для Б



Гибкость и управляемость

Меньше «бюрократии»

Возможность использования отдельных этапов в маркетинговых целях

Экономия бюджета

Экономия времени (?)

Большая зависимость от человеческого фактора (главного исследователя)

Меньший регуляторный и стратегический вес

Юридические риски