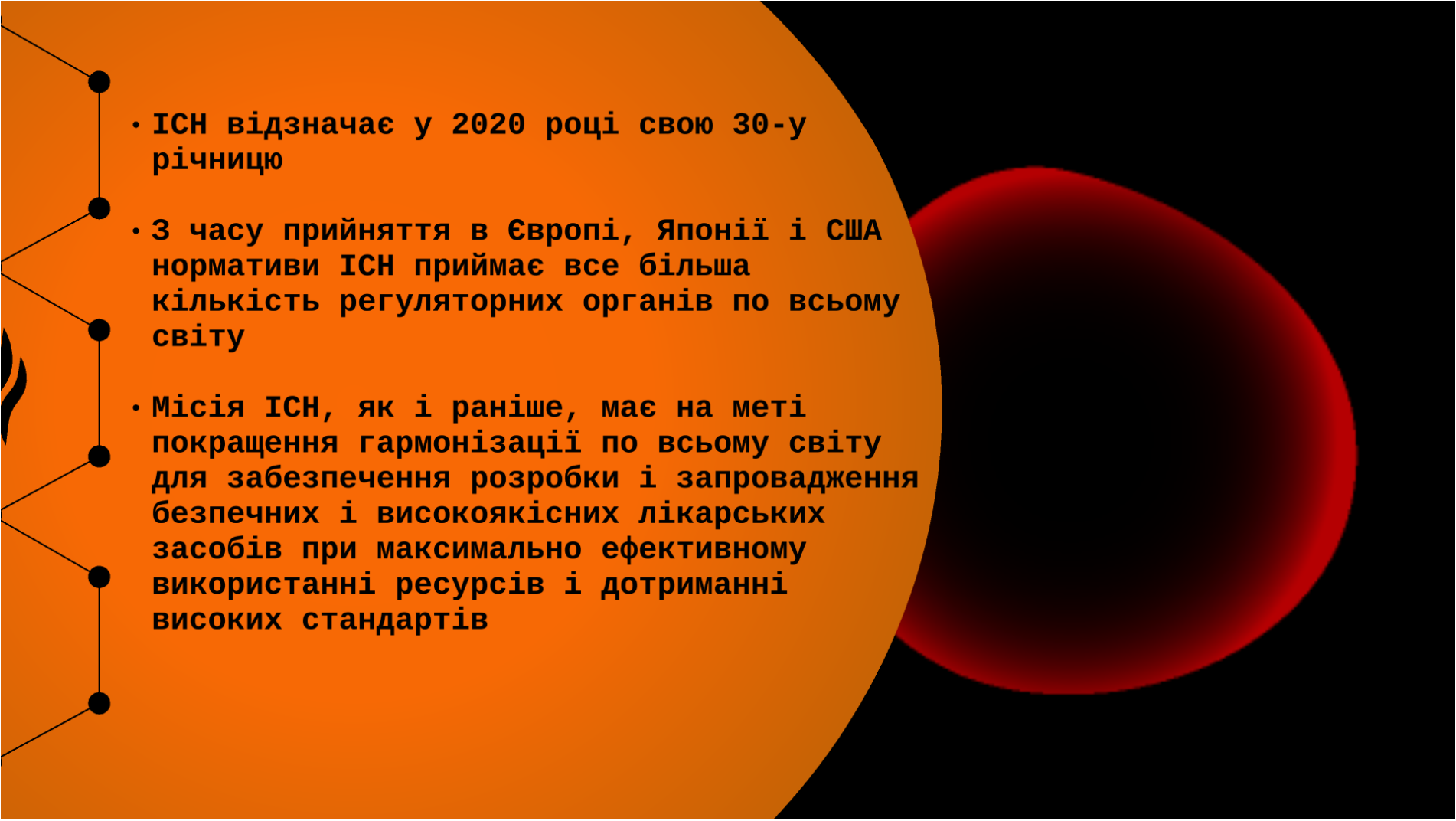



**Які погляди у  
різних країнах  
на регуляторні  
процеси  
клінічних  
випробувань  
лікарських  
засобів у  
ранніх фазах?**

- 
- ІСН відзначає у 2020 році свою 30-у річницю
  - З часу прийняття в Європі, Японії і США нормативи ІСН приймає все більша кількість регуляторних органів по всьому світу
  - Місія ІСН, як і раніше, має на меті покращення гармонізації по всьому світу для забезпечення розробки і запровадження безпечних і високоякісних лікарських засобів при максимально ефективному використанні ресурсів і дотриманні високих стандартів





Проте, незважаючи на розвиток процесів гармонізації і прийняття нормативів ІСН, відмінності між Регуляторними органами зберігаються

Відмінності у проведенні експертизи між національними регуляторними органами ще більш відчутні у дослідженнях ранніх фаз:

**Від повної підтримки до стійкої протидії!**

# procedure & materials

materials

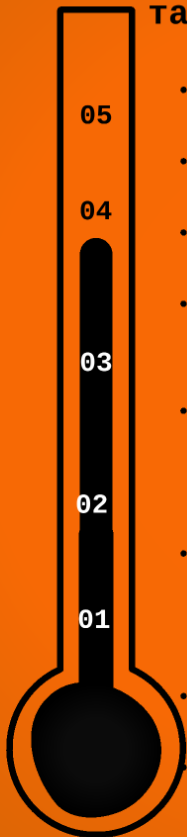


Inclusion  
Criteria

Subjects

Під "дослідженнями ранніх фаз" розуміємо дослідження з експериментальними ознаками, такі як:

- Фаза 1a/b на добровольцях і/або пацієнтах
- Фаза 2a
- Апробація концепції / апробація механізму
- Адаптивні мастер-протоколи з інтеграцією кількох стадій розробки
- Спеціальні експериментальні піддослідження в рамках випробувань у пізніх фазах (профілювання ФК/ФД, збирання біомаркерів)
- Дослідження взаємодії препаратів/інтервалу QTc/біоеквівалентності на здорових добровольцях і/або пацієнтах
- Вплив статі/їжі/віку на ефекти препаратів
- ФК у окремої популяції (при печінковій або нирковій недостатності)



# **ПРОБЛЕМИ У ПАРАДИГМІ КЛІНІЧНОГО РОЗВИТКУ**

**Підвищення ефективності розробки ліків:  
зменшення витрат і часу**



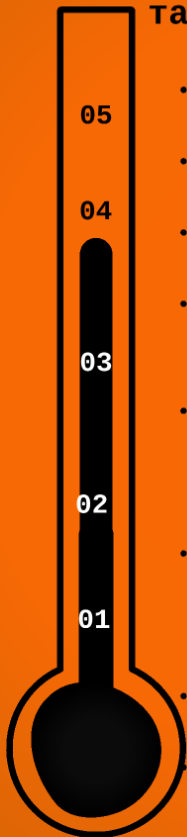
**Потреба у максимальній ефективності досліджень ранніх фаз для максимально швидкого одержання перших даних щодо безпеки і ефективності**



**Потреба у швидкому прийнятті рішення щодо продовження/припинення робіт з розробки даної сполуки**

Під "дослідженнями ранніх фаз" розуміємо дослідження з експериментальними ознаками, такі як:

- Фаза 1a/b на добровольцях і/або пацієнтах
- Фаза 2a
- Апробація концепції / апробація механізму
- Адаптивні мастер-протоколи з інтеграцією кількох стадій розробки
- Спеціальні експериментальні піддослідження в рамках випробувань у пізніх фазах (профілювання ФК/ФД, збирання біомаркерів)
- Дослідження взаємодії препаратів/інтервалу QTc/біоеквівалентності на здорових добровольцях і/або пацієнтах
- Вплив статі/їжі/віку на ефекти препаратів
- ФК у окремої популяції (при печінковій або нирковій недостатності)



# КЛЮЧОВІ ПРОБЛЕМИ РАННІХ ФАЗ ВИПРОБУВАНЬ

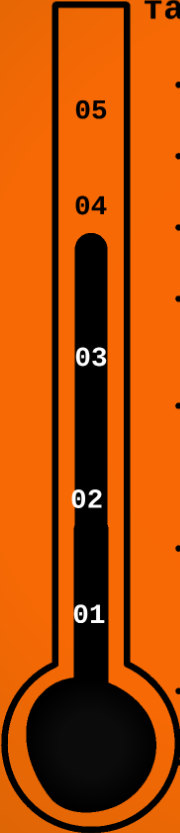
- Боротьба за пацієнтів, перенасичення у певних терапевтичних напрямках і сповільнення набіру учасників випробувань  
*На сьогодні проводиться >22 000 активних досліджень ранніх фаз по всьому світу в усіх терапевтичних сферах*
- Висока конкуренція між фармацевтичними гравцями в одних і тих самих терапевтичних сферах
- Підвищена складність протоколів досліджень/дизайнів/забору біомаркерів
- Підвищена складність / стратифікація потрібної популяції пацієнтів
- Вплив сучасних технологій / засобів масової інформації (соціальних мереж)

## Все це призвело:

- ➔ *до складності логістики досліджень через задіяння кількох країн/центрів*
- ➔ *до управління численими постачальниками для залучення необхідної кількості пацієнтів*
- ➔ *до необхідності вибору найкращих центрів як для залучення пацієнтів у найкоротші строки, так і для забезпечення виконання вимог щодо безпеки і високої якості даних*



Під "дослідженнями ранніх фаз" розуміємо дослідження з експериментальними ознаками, такі як:

- 
- Фаза 1a/b на добровольцях і/або пацієнтах
  - Фаза 2a
  - Апробація концепції / апробація механізму
  - Адаптивні мастер-протоколи з інтеграцією кількох стадій розробки
  - Спеціальні експериментальні піддослідження в рамках випробувань у пізніх фазах (профілювання ФК/ФД, збирання біомаркерів)
  - Дослідження взаємодії препаратів/інтервалу QTc/біоеквівалентності на здорових добровольцях і/або пацієнтах
  - Вплив статі/їжі/віку на ефекти препаратів
  - ФК у окремої популяції (при печінковій або нирковій недостатності)

Paradigm

Strategic challenges

# procedure & materials

materials



Inclusion  
Criteria

Subjects

## Аспекти вибору країн для випробувань ранніх фаз

- ★ сприятливе медичне середовище з досвідченими медичними фахівцями для проведення випробувань
- ★ доступ до конкретних популяцій пацієнтів
- ★ потужна підтримка регуляторних органів складних експериментальних випробувань

Регуляторний  
нагляд

Відмінності досліджень ранніх фаз від досліджень на пізніх стадіях	Особливості регуляторного процесу
КРИТИЧНІСТЬ ДЛЯ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ЩОДО ПРОДОВЖЕННЯ/ПРИПИНЕННЯ ПРОГРАМИ	КОНСУЛЬТУВАННЯ З НОРМАТИВНИХ ПИТАНЬ ДО РОЗРОБКИ ПРОТОКОЛУ/ПРОГРАМИ
ДЕФІЦИТ ЧАСУ	ПОТРЕБА У ШВИДКИХ ЦИКЛАХ ЕКСПЕРТИЗИ І СХВАЛЕННЯ
ВСЕ БІЛЬШ СКЛАДНІ АДАПТИВНІ ДИЗАЙНИ	ГНУЧКІСТЬ І ШВИДКІСТЬ В ЕКСПЕРТИЗІ ДОСЬЄ
СКЛАДНОЩІ ІЗ НАБОРОМ ПАЦІЄНТІВ ЧЕРЕЗ НЕДОСТАТНЬО ВИВЧЕНИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЕФЕКТ	ПІДТРИМКА ДОДАТКОВИХ ІНСТРУМЕНТІВ НАБОРУ – НАПРИКЛАД, ІНТЕГРОВАНА ЕЛЕКТРОННА МЕДИЧНА КАРТКА, ЗАГАЛЬНОДЕРЖАВНІ РЕЄСТРИ, РОБОТА З ГРУПАМИ ЗАХИСТУ ПАЦІЄНТІВ ТОЩО

## Аспекти вибору країн для випробувань ранніх фаз

- ★ сприятливе медичне середовище з досвідченими медичними фахівцями для проведення випробувань
- ★ доступ до конкретних популяцій пацієнтів
- ★ потужна підтримка регуляторних органів складних експериментальних випробувань

Регуляторний  
нагляд

# procedure & materials

materials



Inclusion  
Criteria

Subjects



## ПАЦІЄНТИ та РАННІ ФАЗИ КЛІНІЧНИХ ДСЛІДЖЕНЬ

Експериментальний характер досліджень ранніх фаз мають певні недоліки для пацієнтів:






- інколи терапевтичні переваги для пацієнта у дослідженні невідомі
- короткі терміни лікування
- включення пацієтів у групу, яка отримує плацебо
- наявність графіку частих візитів (з частими або тривалими госпіталізаціями)
- велика кількість заборів біомаркерів (у тому числі інвазивних/біопсій)
- необхідність дотримуватись зобов'язань з боку пацієнтів – виділення цьому багато часу на кожен візит в рамках дослідження, виконання складних дослідницьких процедур тощо



Patients  
Compensation

**Компенсація пацієнтам, як правило, передбачається у експериментальних дослідженнях. Це – поширений підхід, що позитивно оцінюється регуляторними органами по всьому світу, наприклад, Європейським агентством лікарських засобах (EMA), Управлінням з контролю продуктів і ліків США (FDA), Агентством охорони здоров'я Канади, ДЕЦ МОЗ України тощо**


# Принципи компенсації пацієнтам

-  Застосовуються однакові принципи до учасників дослідження, незалежно від того, чи є вони "здоровими" чи "хворими"
-  Рівний підхід незалежно від групи захворювань, виключаючи будь-яку дискримінацію за діагнозом/станом здоров'я пацієнта
-  Пацієнти отримують компенсацію за свій час і незручності під час дослідження, яке не передбачає доведених клінічних переваг для їх стану
-  Розумна компенсація дає змогу пацієнтам перепланувати свою повсякденну діяльність (наприклад, залучити няню, компенсувати відсутність на роботі, організувати додаткові заходи особам, які за ними доглядають тощо)
-  Стандартизовані схеми компенсації і прозорі формулювання у формі інформованої згоди

## ПАЦІЄНТИ та РАННІ ФАЗИ КЛІНІЧНИХ ДСЛІДЖЕНЬ

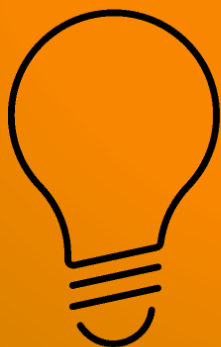
Експериментальний характер досліджень ранніх фаз мають певні недоліки для пацієнтів:

- інколи терапевтичні переваги для пацієнта у дослідженні невідомі
- короткі терміни лікування
- включення пацієнтів у групу, яка отримує плацебо
- наявність графіку частих візитів (з частими або тривалими госпіталізаціями)
- велика кількість заборів біомаркерів (у тому числі інвазивних/біопсій)
- необхідність дотримуватись зобов'язань з боку пацієнтів – виділення цьому багато часу на кожен візит в рамках дослідження, виконання складних дослідницьких процедур тощо



Patients  
Compensation

# Results



## Настанови ЕМА

„Настанова зі стратегій виявлення і послаблення ризиків лікарських засобів у клінічних дослідженнях, що вперше проводяться на людях і у ранніх фазах“, останнє оновлення від 2017 року

*Детальний огляд бачення і рекомендацій Агентства щодо досліджень ранніх фаз, на основі якого компанії можуть планувати свої клінічні програми*

*(До)клінічних аспекти (тваринні моделі, доклінічна фармакокінетика/фармакодинаміка, фармакологічна безпека, токсичність)  
Вибір стартової дози і моделі ескалації, критерії максимальної дози  
Вибір дизайнів протоколу, у тому числі мастер-протоколів, правила припинення*

БЕЛЬГІЯ

Нідерланди

Німеччина

Велика Британія

Австралія і Н.Зеландія

США

Південна Корея



\* "Лідер у клінічних дослідженнях" - це державна стратегія для посилення конкурентних переваг Бельгії у галузі клінічних досліджень (у тому числі через "Пакт майбутнього" для оптимізації процесів і залучення досліджень)

Інтенсивна співпраця між фармацевтичними компаніями, університетами, лікарнями, Агентством для забезпечення швидкого запуску за найкращих можливих умов.

Схвалення досліджень першої фази за 15 днів

Скринінг здорових добровольців для одноцентрових клінічних досліджень фази 1a може починатися без надання дозволу

22% всіх заявок відносяться до фази I

Національний інноваційний офіс (з 2017 р.) - легкодоступний центр для відповіді на наукові та технічні/нормативно-правові питання, який заохочує компанії і науковців розпочинати клінічні дослідження ранніх фаз і надає конкретну підтримку малим і середнім підприємствам у їхній науково-дослідній діяльності.

\*Інформаційний лист від [pharma.be](http://pharma.be)

У компетентного органу є два тижні, щоб розглянути матеріали і видати "заяву про відсутність заперечень"

Загальний час розгляду суттєвої поправки складає 48 годин

Підтримка досліджень балансу мас і досліджень мікродозування шляхом запровадження відповідних правил і настанов

Дозвіл на виробництво у дослідному центрі для процедур змішування (ліцензування на відповідність GMP аптек у дослідницьких центрах)

Заохочення подання в електронному вигляді

**Схвалення одноцентрових досліджень фази 1a на здорових добровольцях відбувається впродовж 15-30 днів**

**Потужна урядова підтримка на всіх етапах дослідження**

**Широка географія місцевих фармацевтичних компаній**

Потужна підтримка досліджень фази I у приватних і наукових установах

Агенство розглядає ініціальні заявки на дослідження фази I на здорових добровольцях і пацієнтах впродовж 14 днів.

Деякі суттєві поправки до досліджень фази I вимагають швидкого розгляду тому Агенство ставить собі за мету провести експертизу за 14 днів\*

У випадку досліджуваних лікарських засобів з високим ступенем ризику або значними елементами непевності Агенство звертається до додатково призначених комітетів, перш ніж надавати схвалення.\*

Агенство надає науковий огляд і консультації перед поданням заявки: щодо вибору дизайну протоколу, вибору або здорових добровольців або пацієнтів для досліджень, що вперше проводяться за участі людей

Консультативна група з досліджень фази 1 Агенція включає КДО, біотехнологічні і фармацевтичні компанії, моніторів клінічних досліджень і етичні комітети, регуляторні органи та інші об'єднання. Група зустрічається двічі на рік. Приклади тем обговорення:

- реєстри і бази даних досліджень
- графіки розгляду регуляторними органами;
- гармонізація і розподіл обов'язків між різними органами
- вплив політичної ситуації на стан і швидкість клінічних досліджень тощо

\*Настанови Британської асоціації фармацевтичної промисловості для клінічних досліджень фази I Видання 2018 року

Встановлення прискореної процедури для революційних сполук

30-денна експертиза з наданням зеленого світла, по завершенню цього періоду - письмове схвалення не потрібне

Немає спеціального ліцензування центрів, що проводять дослідження фази 1

Ініціативи з оптимізації для підвищення ефективності у клінічних дослідженнях часто надходять від FDA: наприклад, про нові підходи до протоколів (адаптивні-мастер протоколи), настанова з розробки спеціальних сполук тощо

Значна гнучкість для прискорення досліджень на ранніх етапах розробки:  
Правила дозволяють, щоб протоколи досліджень фази 1 були менш деталізованими, ніж протоколи досліджень фаз 2 або 3\*

Про зміни дизайну досліджень фази 1, які не впливають на критичні оцінки безпеки, потрібно повідомляти FDA лише у річному звіті про новий досліджуваний лікарський засіб\*

\*Настанова з галузевого змісту і формату заявок на нові досліджувані лікарські засоби для проведення досліджень фази 1, включаючи добре описані, терапевтичні, біотехнологічні препарати

## Австралія і Нова Зеландія

При дотриманні настанов ЄС і ІСН для досліджень, що вперше проводяться за участі людей, можуть надаватися для подачі спрощені дані про досліджуваний лікарський засіб і доклінічні дані

Спрощений пакет заявки: брошура дослідника, протокол, форма інформованої згоди, інформація для пацієнта

Дослідження, що вперше проводяться за участі людей, в Австралії проводяться паралельно з підготовкою пакетів заявки IND/угоди про проведення клінічного дослідження для США і ЄС

Сертифікат GMP або Сертифікат аналізу не обов'язковий

Гнучкість документації щодо токсичності в залежності від типу препарату

2 типи залучення Агенції:

СТN (clinical trial notification): експертиза і схвалення здійснюється лише Комітетом з етики

СТХ (clinical trial exemption): потрібно для розширеної оцінки даних безпеки - наприклад клітинна і генна терапія. Дає змогу імпортувати досліджуваний лікарський засіб. Основний акцент робиться на розгляді наукових даних.

Нова Зеландія дозволяє скорочену експертизу для досліджень біоеквівалентності (впродовж 5 робочих днів) на відміну від стандартного терміну - 45 робочих днів



## Південна Корея

Корейське Міністерство з контролю продуктів і ліків; дуже схоже з американськими процесами- (колишня назва KFDA)

Час розгляду: близько 30 днів, включаючи консультування перед поданням заявки

Кілька національних програм з клінічних досліджень для просування Кореї як основного центру для клінічних досліджень:

“Регіональний центр клінічних досліджень” з інфраструктурою світового класу, включаючи відділення фази 1

“Всесвітній центр передових технологій”

“Корейська всесвітня ініціатива з клінічних досліджень” (KCGI)

“Центр співпраці” – єдине вікно для планування клінічних досліджень, відкрите співтовариство для спілкування і налагодження ділових зв'язків.

“Інтелектуальна платформа клінічних досліджень” (очікується) - підтримка активної розробки нових технологій для обміну інтерактивними даними між всіма задіяними сторонами по всій країні для підвищення ефективності проведення досліджень та суттєвого спрощення процесу надання дозволу на клінічні дослідження Агенцією. \*

У 2000 році клінічних досліджень, схвалених Агенцією, було всього 33, у тому числі 5 багатонаціональних досліджень. У 2018 році ця кількість зросла до 679, з них 289 багатонаціональних.\*\*

\*Transl Clin Pharmacol. 2019 Dec; 27(4): 115-118., Донг Х'юн Чі, Корейські клінічні дослідження: поточний статус, майбутні перспективи і сприятливе середовище  
\*\*[https://www.koreaclinicaltrials.org/kr/contents/datainfo\\_data\\_01\\_tab02/view.do](https://www.koreaclinicaltrials.org/kr/contents/datainfo_data_01_tab02/view.do)

## Південна Корея

Корейське Міністерство з контролю продуктів і ліків; дуже схоже з американськими процесами- (колишня назва KFDA)

Час розгляду: близько 30 днів, включаючи консультування перед поданням заявки

Кілька національних програм з клінічних досліджень для просування Кореї як основного центру для клінічних досліджень:

“Регіональний центр клінічних досліджень” з інфраструктурою світового класу, включаючи відділення фази 1

“Всесвітній центр передових технологій”

“Корейська всесвітня ініціатива з клінічних досліджень” (KCGI)

“Центр співпраці” – єдине вікно для планування клінічних досліджень, відкрите співтовариство для спілкування і налагодження ділових зв'язків.

“Інтелектуальна платформа клінічних досліджень” (очікується) - підтримка активної розробки нових технологій для обміну інтерактивними даними між всіма задіяними сторонами по всій країні для підвищення ефективності проведення досліджень та суттєвого спрощення процесу надання дозволу на клінічні дослідження Агенцією. \*

У 2000 році клінічних досліджень, схвалених Агенцією, було всього 33, у тому числі 5 багатонаціональних досліджень. У 2018 році ця кількість зросла до 679, з них 289 багатонаціональних.\*\*

\*Transl Clin Pharmacol. 2019 Dec; 27(4): 115-118., Донг Х'юн Чі, Корейські клінічні дослідження: поточний статус, майбутні перспективи і сприятливе середовище  
\*\*[https://www.koreaclinicaltrials.org/kr/contents/datainfo\\_data\\_01\\_tab02/view.do](https://www.koreaclinicaltrials.org/kr/contents/datainfo_data_01_tab02/view.do)