

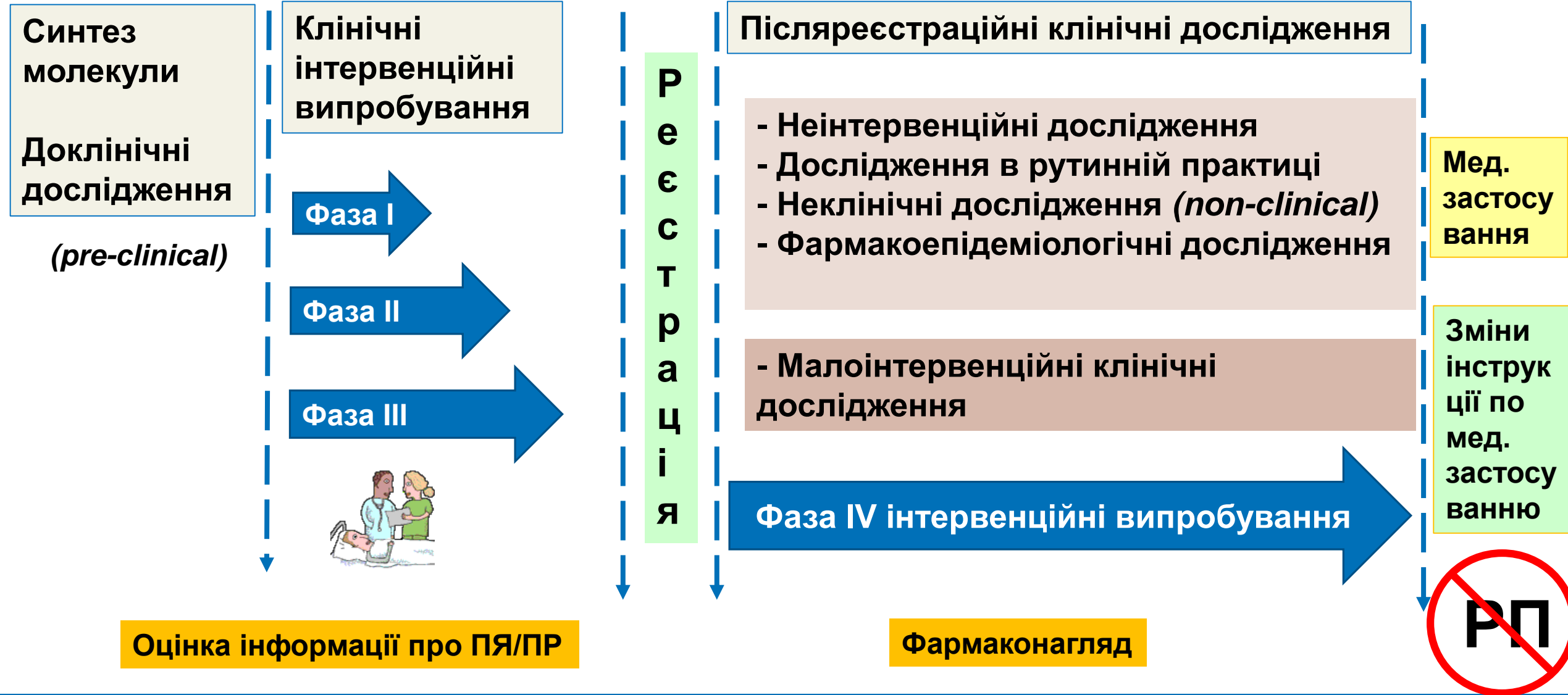
# Неінтервенційні клінічні випробування: порядок проведення та перспективи розвитку в Україні

---

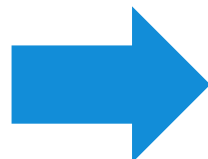
*к.мед.н. Ковтун Людмила Іванівна*

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

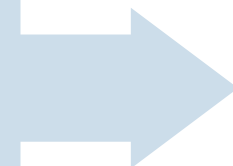
# Етапи розробки та вивчення ЛЗ



# Проведення КВ у відповідності до етичних принципів та GCP



ICH GCP  
1996, 2016



Регламент ЄС  
№ 536/2014  
щодо проведення КВ



Інтервенційні КВ - Intervention clinical trial  
Неінтервенційні КД – Non - intervention Study  
Малоінтервенційні КД – Low - intervention Study

## Директиви:

- 2001/20/ЕС (Травень 2004)
  - Впровадження GCP
  - Реєстр КВ “Eudract”
  - Моніторинг ПР при КВ, база даних “Eudravigilance”
  - Європейська інспекція
- 2005 / 28 / ЕС (Вимоги до ДЛЗ)
- 2003 / 94 / ЕС (GMP ДЛЗ)

# Види клінічних досліджень / випробувань

**Неінтервенційні**  
(спостережні)

**Малоінтервенційні**  
**КВ**

**Інтервенційні**  
(експериментальні)

Описові

- Повідомлення про випадок
- Серії випадків
- Одномоментні
- Реєстри ЛЗ (по захворюванням)

Аналітичні

- Випадок – контроль  
(ретроспективне)
- Когортні (проспективне)
- Моніторинг (стаціонарний,  
рецептурний)

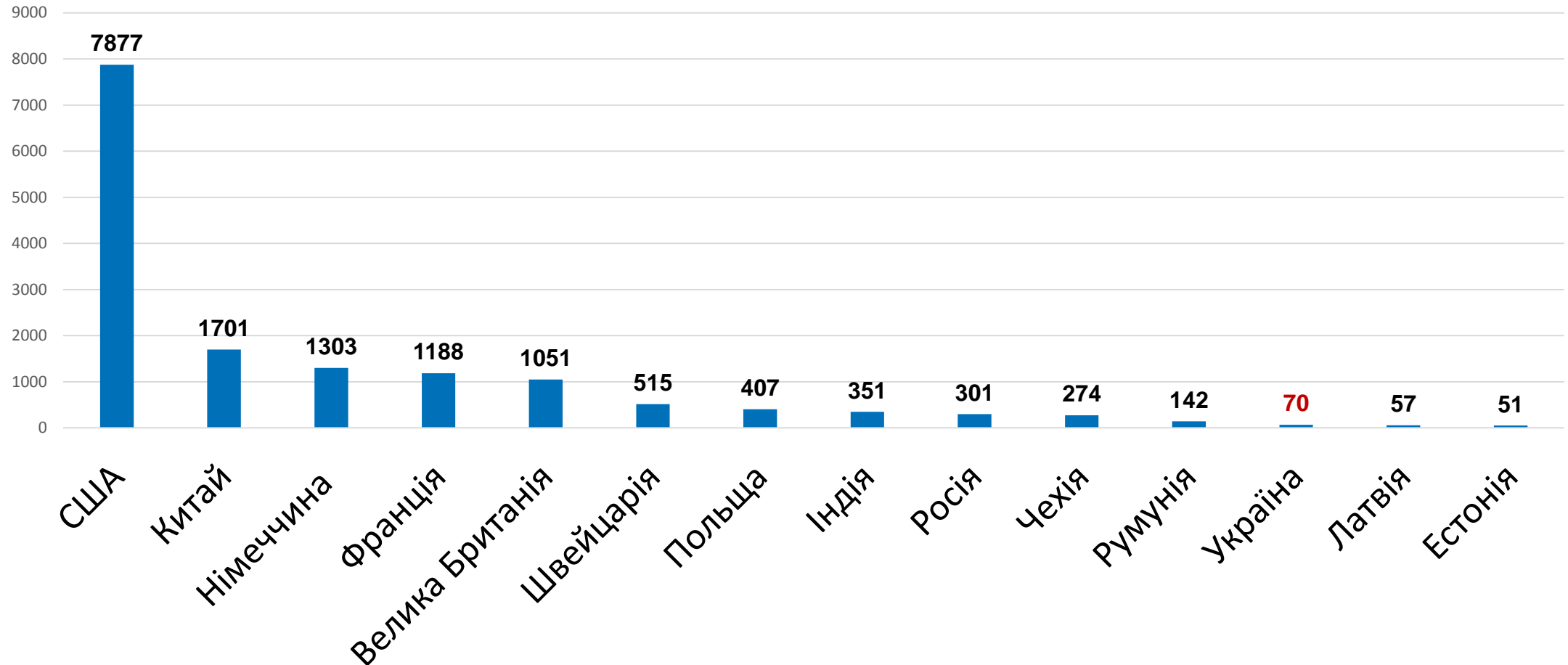
**Фази**  
**випробування:**  
I, II (A і B), III, IV  
(післяреєстраційні)  
**Дотримання GCP**

# Хто проводить неінтервенційні дослідження

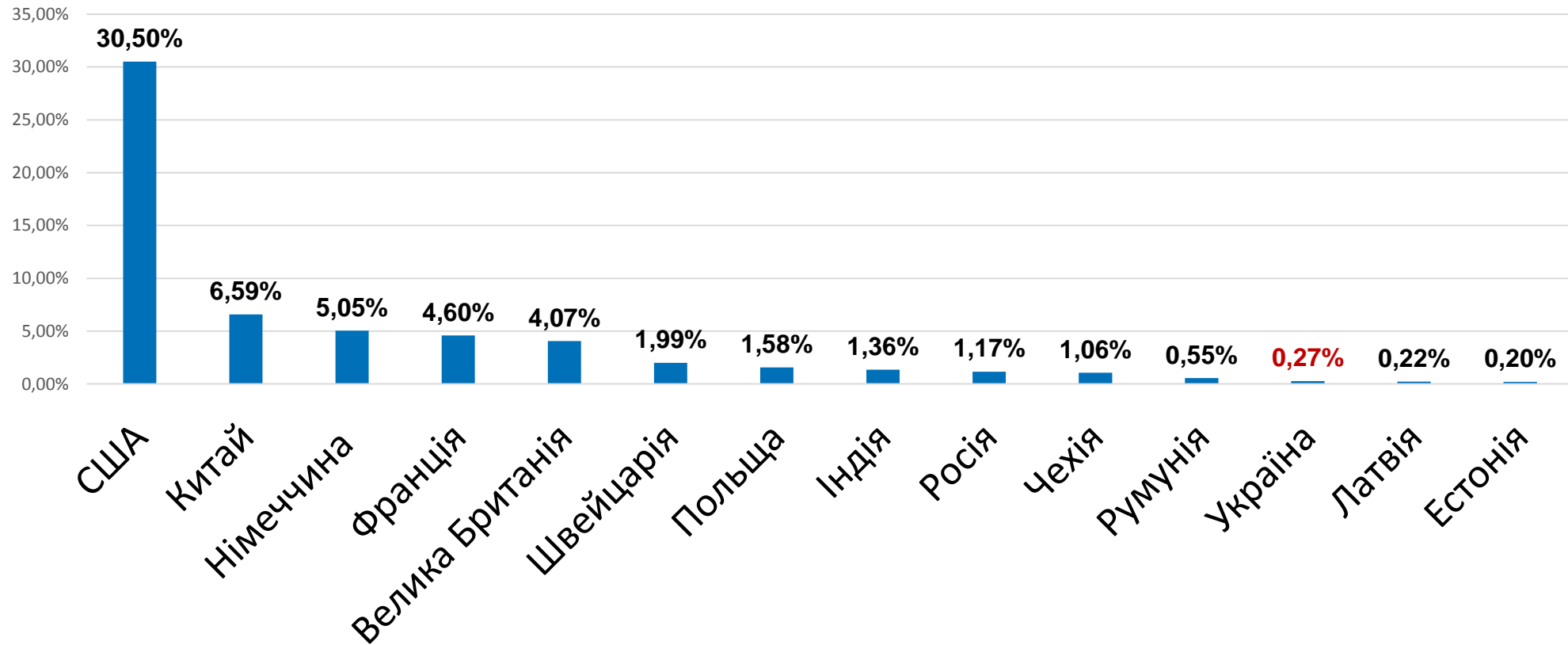
- ✓ **Фармацевтичні компанії:**  
Міжнародні ФК  
Вітчизняні ФК
- ✓ **Наукові університети**
- ✓ **Міністерство охорони здоров'я**
- ✓ **Лікувально-профілактичні заклади**
- ✓ **Асоціації фахових спеціалістів охорони здоров'я**

*Виклики – збільшення кількості НД дозволяє збільшити об'єм даних про ЛЗ у загальній практиці та дозволяє використати ці данні та роль НД в оцінці медичної технології*

# Кількість зареєстрованих КВ (IV фаза) станом на ЖОВТЕНЬ 2019 року



## Відсоток зареєстрованих КВ (IV фаза) станом на ЖОВТЕНЬ 2019 року



# Неінтервенційне дослідження

**Дослідження**, у якому ЛЗ призначаються звичайним способом відповідно до затвердженої інструкції з медичного застосування. Залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування в протоколі КВ заздалегідь не передбачено, а призначення ЛЗ диктується сучасною практикою і не залежить від рішення включити пацієнта у випробування.

Не застосовують додаткових діагностичних або моніторингових процедур щодо пацієнтів, а для аналізу зібраних даних використовують епідеміологічні методи.



# Принципи ICH GCP

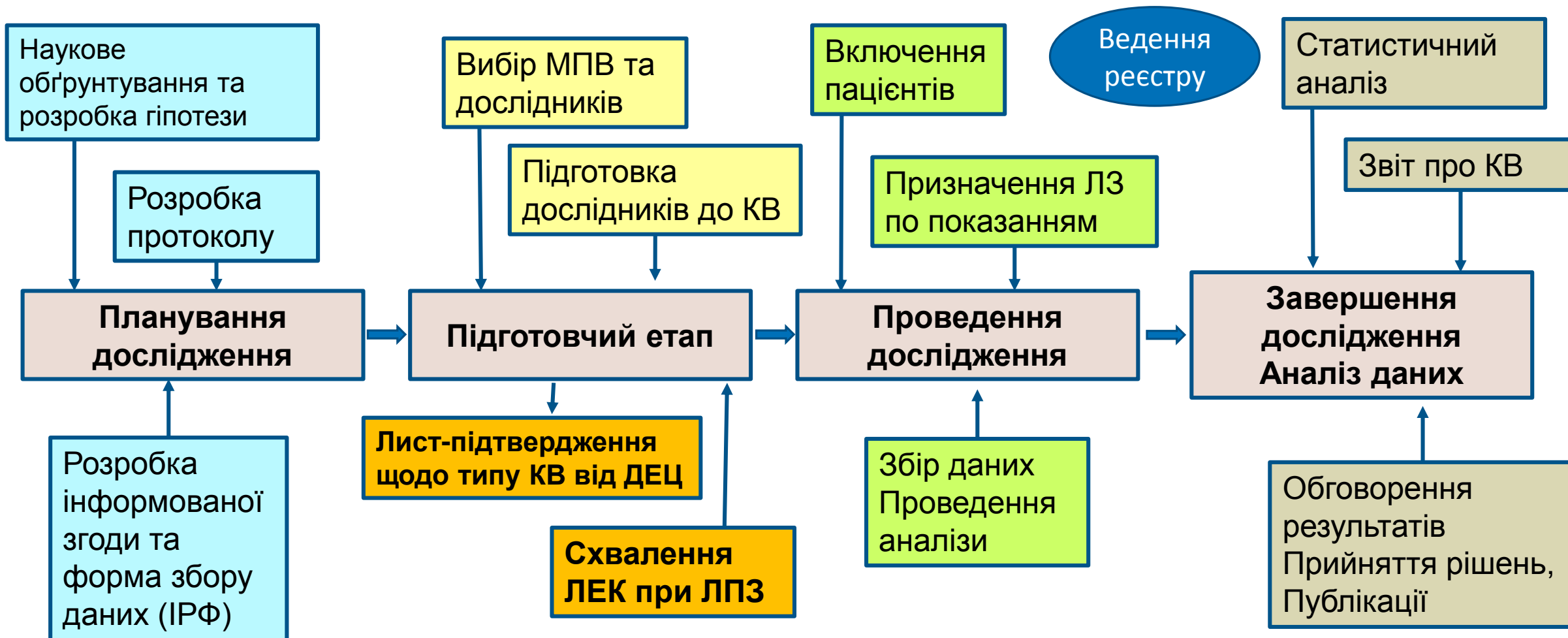
**2.1. Клінічні випробування слід проводити згідно з етичними принципами Гельсінської декларації, правилами належної клінічної практики і діючими регуляторними вимогами.**

**2.2. До початку клінічного випробування має бути проведена оцінка співвідношення ризику, що передбачається, і незручностей з очікуваною користю для суб'єкта випробування та суспільства. Клінічне випробування може бути розпочате й продовжене лише в тому разі, якщо очікувана користь виправдовує ризик.**

**2.3. Права, безпека і благополуччя суб'єктів випробування важливіші від інтересів науки і суспільства...**

**...2.9 До включення суб'єкта у клінічне випробування необхідно отримати його добровільну інформовану згоду.**

# Етапи планування та проведення післяреєстраційних досліджень



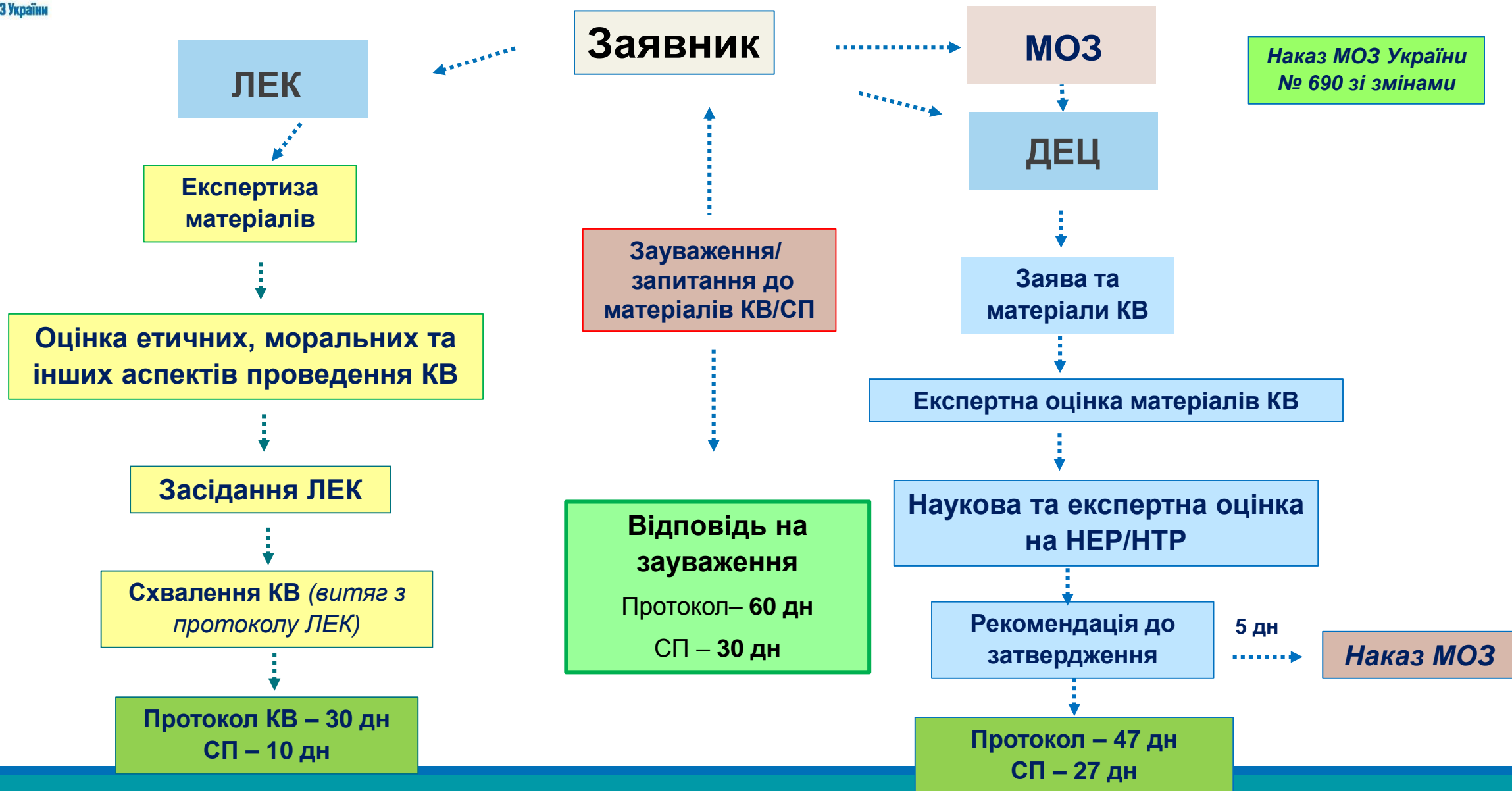
## Фактори, які обмежують оцінку ЛЗ при клінічних випробуваннях (I-IV фаза)

- ✓ Обмежена кількість пацієнтів
- ✓ **Дотримання критеріїв включення/виключення** (*обмежує оцінку популяції*)
- ✓ Не враховуються певні категорії пацієнтів, які відносяться до групи ризику (*похилий вік, діти, вагітні та жінки, які годують грудьми*)
- ✓ Немає тривалого спостереження
- ✓ Обмеження додаткового лікування
- ✓ Не завжди можливо оцінити безпеку ДЛЗ
- ✓ Неможливо визначити весь спектр ПР (*наприклад: ПР, які рідко зустрічаються*)
- ✓ Не визначений механізм дії ЛЗ, особливо на I – II фазі КВ

## Особливості неінтервенційних КВ

1. Розроблені на базі аналізу рутинної практики. Може бути зроблено декілька субаналізів.
2. Не має чітких обмежень, широка популяція, можливо багато підгруп.
3. Не застосовується рандомізація, засліплення, процедура скринінгу, визначення чітких візитів.
4. Не передбачено страхування в рамках КВ.
5. Данні збираються тільки ті, які використовуються в рутинній практиці.
6. ЛЗ використовується по затвердженим показанням як в рутинній практиці.
7. Використовуються методи описової статистики.

# Етапи експертизи матеріалів **інтервенційних** клінічних випробувань



# Етапи експертизи матеріалів **неінтервенційних** клінічних досліджень



# Типи досліджень

## Дослідження серій випадків або описове дослідження

- Описуються певні зацікавлені характеристики в спостережуваних малих групах пацієнтів
- Короткий період дослідження
- Не включає ніяких дослідницьких гіпотез
- Не має контрольної групи
- Передуює іншим дослідженням

## Дослідження випадок-контроль (*ретроспективне*)

- Основна та контрольна групи пацієнтів відносяться до тієї ж популяції ризику
- Основна і контрольна групи повинні однаково піддаватися впливу
- Вплив вимірюється однаково в обох групах

**Випадок** - наявність захворювання або результату

**Контроль** - відсутність захворювання або результату

*(Ретроспективно оцінюють причини або фактори захворювання)*



## Когортні дослідження

- Вибирається група пацієнтів з подібною ознакою, яка буде спостерігатися в майбутньому
- Починається з припущення фактора ризику або результату (*які зазнали або ні ФР*)
- Проспективне в часі (*визначення чинників, що вивчаються в обраній групі*)
- Можуть бути ретроспективні (*історичні когортні*)

## Моніторинг: стаціонарний і рецептурний

- **Стаціонарний:**
  - Система збору записів / даних у відділеннях стаціонару або медичними працівниками в стаціонарних або амбулаторних умовах
  - Монітори документують важливу інформацію про явищах і впливи ЛЗ
- **Рецептурний**
  - Пацієнтів ідентифікують за електронними даними
  - Використовуються контрольні опитувальники для лікарів
  - Обмеження - неповна відповідь на питання

# Характеристика досліджень

- ✓ **Рандомізовані «подвійні сліпі» КВ** - золотий стандарт проведення КВ, максимальні по силі і по інформативності
- ✓ **Перехресні КВ** - забезпечують дослідження статусу захворювання і умов в певний момент часу, але не виявляють ні причини, ні прогресування захворювання
- ✓ **Спостережні дослідження** - дають хороші результати виявлення причин захворювання, але не досить доказові

## Характеристика досліджень

- ✓ **Серія випадків** - використовуються тільки для визначення питання про подальше дослідження
- ✓ **Когортні дослідження** - кращі дослідження для визначення перебігу хвороби і виявлення факторів ризику
- ✓ **Випадок-контроль дослідження** - швидкі та недорогі для рідкісних захворювань, використовуються для оцінки первинних гіпотез

## Особливості проведення післяреєстраційних досліджень

- ✓ Популяція пацієнтів обмежується тільки протипоказаннями інструкцією для медичного застосування ЛЗ
- ✓ Ознайомлення широкого кола лікарів з ЛЗ певної компанії і просуванням нових препаратів - (є певний ризик в односторонній оцінці)
- ✓ Дослідження відіграє важливу роль в подальшому розумінні профілю безпеки ЛЗ
- ✓ Дозволяють розробити більш керований і продуманий підхід для отримання інформації з безпеки на широкій популяції
- ✓ Сприяють виявленню рідкісних і віддалених ПР

**Тільки сукупність доказів, отриманих як в КВ так і в дослідженнях рутинної клінічної практики являють собою єдину доказову базу і основу для оцінки медичних технологій, і прийняття рішень в охороні здоров'я.**

*Оцінка медичної технології – всебічний процес узагальненої інформації про медичні технології направлений на оптимізацію прийняття рішень, який включає відкритий, неупереджений, систематичний аналіз як найближчий, так і віддалених медичних, соціальних, економічних та етичних проблем, пов'язаних з розробкою та застосуванням медичної технології.*