

Сучасні підходи до моніторингу побічних реакцій під час проведення клінічних випробувань

Шеметилло Юрій Олександрович

**Директор Департаменту експертизи матеріалів
доклінічних та клінічних випробувань**

Державний експертний центр МОЗ України

**КИЇВ
22.10.19**

Найстрашніша трагедія в історії сучасної фармакотерапії – в 1959-1961 рр. при застосуванні нового ЛЗ ТАЛІДОМІД

ЛЗ хімічного походження

Протягом 1957-1961 рр. в країнах Європи народилося близько **11000 дітей** із вродженими вадами кінцівок (фокомелією), руки та ноги яких були спотворені та мали вигляд ласт тюленя. Причиною цього було застосування вагітними талідоміду у якості снодійного та заспокійливого засобу



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

Трагічні приклади з історії вивчення безпеки ЛЗ

ЛЗ біотехнологічного походження

Випробування TGN 1412 – сумний урок для всіх

2006. В лікарні «Норсвік Парк», Великобританія у 8-ми волонтерів, що брали участь у KB I фази препарату **TGN 1412** (моноклональне антитіло) розвинулися ознаки загрозуючого життю «**синдрому вивільнення цитокінів**» - системна запальна реакція, що викликана активацією Т-клітинної імунної відповіді



TGN 1412 - терализумаб

Випробування TGN 1412 – сумний урок для всіх

КВ I фази:

Рандомізоване

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

Подвійне сліпе

Ескалація доз від 0,1 мг/кг

NB! Вимоги:

Доклінічне вивчення

Планування (*обґрунтування доз*)

Підготовка фахівців

Дотримання усіх вимог (*умови для добровольців, страхування*)

Необхідно враховувати:

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

Безпека лікарських засобів

Проблема безпеки лікарських засобів стає все більш актуальною у всьому світі. Це пов'язано, насамперед з тим, що в медичній практиці зростає впровадження лікарських засобів з високою біологічною активністю, застосування яких може супроводжуватися виникненням побічних реакцій різних за проявом та ступенем тяжкості.

Проблема безпеки лікарських засобів

- Доклінічне вивчення властивостей нових молекулярних одиниць або нових біопрепаратів, проведене на тваринах або біомоделях, не гарантує безпеки їх застосування у людини
- Домаркетингові клінічні дослідження носять обмежений характер

Саме реєстрація і наступне за нею широке впровадження нового лікарського засобу повинні знаменувати початок нової фази або продовження його клінічної розробки.

Токсикологічні дослідження

Дослідження загальнотоксичних властивостей

- токсичність при одноразовому введенні (гостра токсичність)
- токсичність при повторному введенні (підгостра, субхронічна, хронічна токсичність)

Дослідження специфічних видів токсичності

- репродуктивна токсичність
- ембріотоксична дія
- тератогенна дія
- мутагенність
- канцерогенність
- алергенність
- вплив на імунітет

Контрольовані клінічні випробування (КВ)

Подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження, є «золотим стандартом» проведення клінічних випробувань для доказу ефективності та безпеки лікарських засобів



КВ – клінічні випробування

Умови проведення КВ

КВ ЛЗ повинні проводитися:

- згідно з етичними принципами Гельсінської декларації
- правилами належної клінічної практики (GCP)
- діючими регуляторними вимогами

Необхідною умовою проведення КВ ЛЗ, що покладено в основу принципів належної клінічної практики, є те, що КВ може проводитись лише в тому разі, якщо **очікувана користь виправдовує ризик**.

КВ – клінічні випробування

Нормативні документи, які регламентують порядок проведення КВ та звітність з безпеки ЛЗ в Україні

- Закон України “Про лікарські засоби”, 1996р., зі змінами та доповненнями, ст.7,8
- Наказ МОЗ України №944 від 14 грудня 2009р. «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів»
- Наказ МОЗ України №690 від 23 вересня 2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» із змінами
- Керівництво ICH GCP. *Наказ МОЗ України №1169 від 26 вересня 2017 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика 42-7.0:2008»*

Регламент (ЄС) № 536/2014 Європейського парламенту та Ради/DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

Стаття 40

- Електронна база даних для звітування про безпеку **Eudravigilance**

Стаття 41

- Надання дослідником повідомлення про побічні явища та серйозні побічні явища спонсору

Стаття 42

- Надання спонсором повідомлення про підозрювані неочікувані серйозні побічні реакції до Агентства

Регламент (ЄС). Додаток I. D. Протокол

22. При потребі у протоколі вказують питання, що стосуються маркування та розкриття сліпого коду досліджуваних лікарських засобів.

The image shows two overlapping screenshots of a clinical trial management system interface. The top screenshot displays the 'Subject' tab for Subject 01003, showing a list of fields with their values. The bottom screenshot shows a pop-up window for the same subject, displaying a 'Randomize' button and a confirmation message.

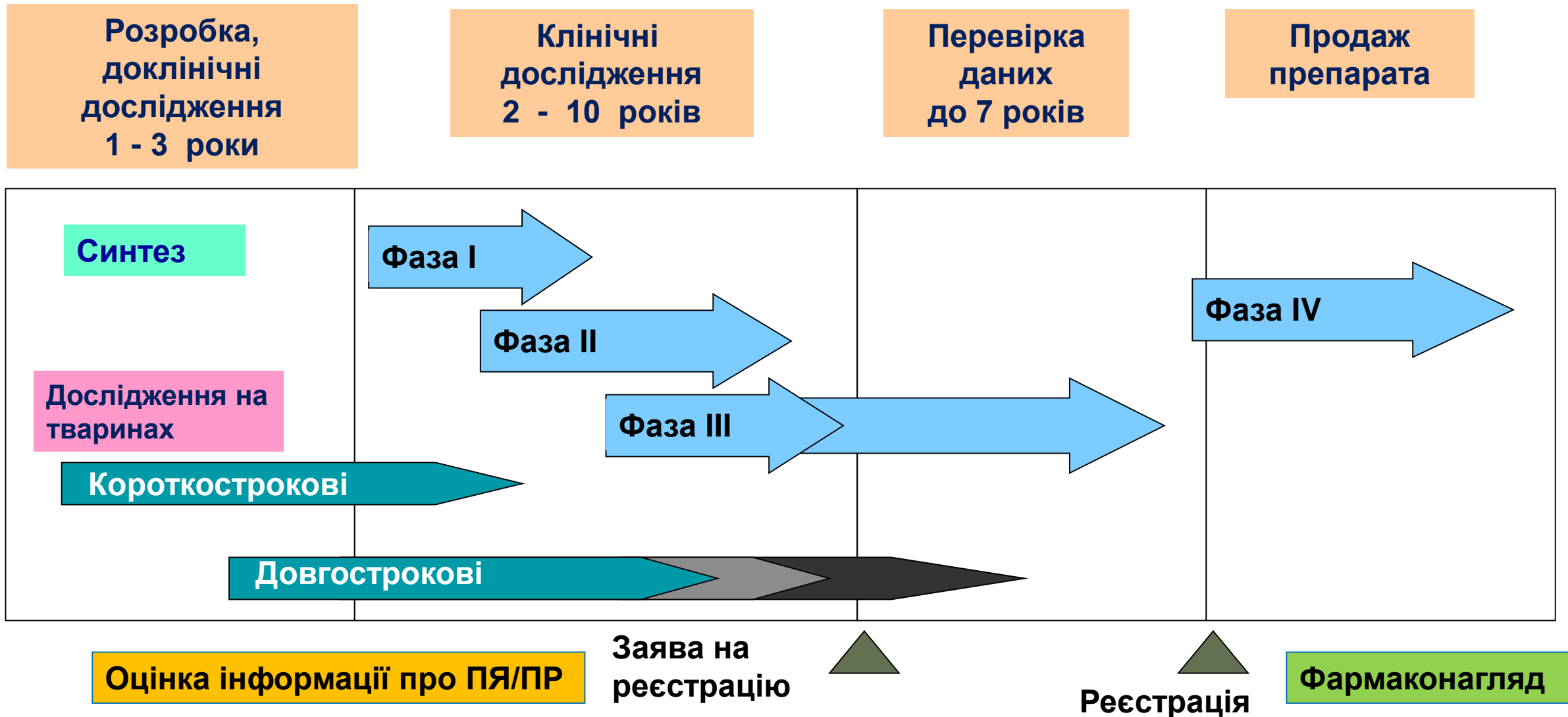
Top Screenshot (Subject Details):

- Navigation: Studies, Subjects, **Subject**, Search, Mail, Profile, Help
- Buttons: < > Add subject **Screening** ✓ Randomize ✓ Unblind Log
- Subject 01003**
- Created: 13.01.13 Last update: 05.08.14 Screened: 13.01.13 Randomized: 05.08.14
- Screening date (yyyy-mm-dd): 2013-01-13 23:53:34
- Subject ID: 01003
- Date of birth (yyyy-mm-dd): 1958-08-23
- Score: 2
- Country: France
- Gender: female

Bottom Screenshot (Randomization Confirmation):

- Navigation: Studies, Subjects, **Subject**, Search, Mail, Profile, Help
- Buttons: < > Add subject **Screening** ✓ **Randomize** ✓ Unblind Log
- Subject 01003**
- Created: 13.01.13 Last update: 05.08.14 Screened: 13.01.13 Randomized: 05.08.14
- Randomization #: 0004
- Treatment: Nomed
- The subject has been randomized according to the supplied screening data.

Розробка нових лікарських засобів



Фактори, які обмежують виявлення ПР при клінічних випробуваннях

- Кількість пацієнтів при клінічних випробуваннях обмежена (від 25 до 1000 пацієнтів) і не дозволяє робити остаточні висновки щодо особливостей ПР досліджуваного ЛЗ
- Офіційні клінічні випробування дозволяють виявляти тільки часто виникаючі ПР/ПД і неможливо визначити весь спектр ПР (наприклад, ПР, які рідко зустрічаються)

ПР/ПД – побічна реакція/побічна дія

Фактори, які обмежують виявлення ПР при клінічних випробуваннях

- Чітке дотримання критеріїв включення/виключення
- Обмежена тривалість клінічних випробувань
- Не враховуються певні категорії пацієнтів, які відносяться до групи ризику (похилий вік, діти, вагітні та жінки, які годують грудьми)
- Обмеження додаткове лікування
- Незавжди можливо оцінити безпеку ДЛЗ
- Не визначений механізм дії ЛЗ

Інформування досліджуваного щодо ризиків розвитку ПР/ПД ЛЗ

Інформована згода пацієнта:

- дозволяє зрозуміти наслідки, ризики та незручності клінічного випробування
- право відмовитись від участі та право виходу з КВ в будь-який час



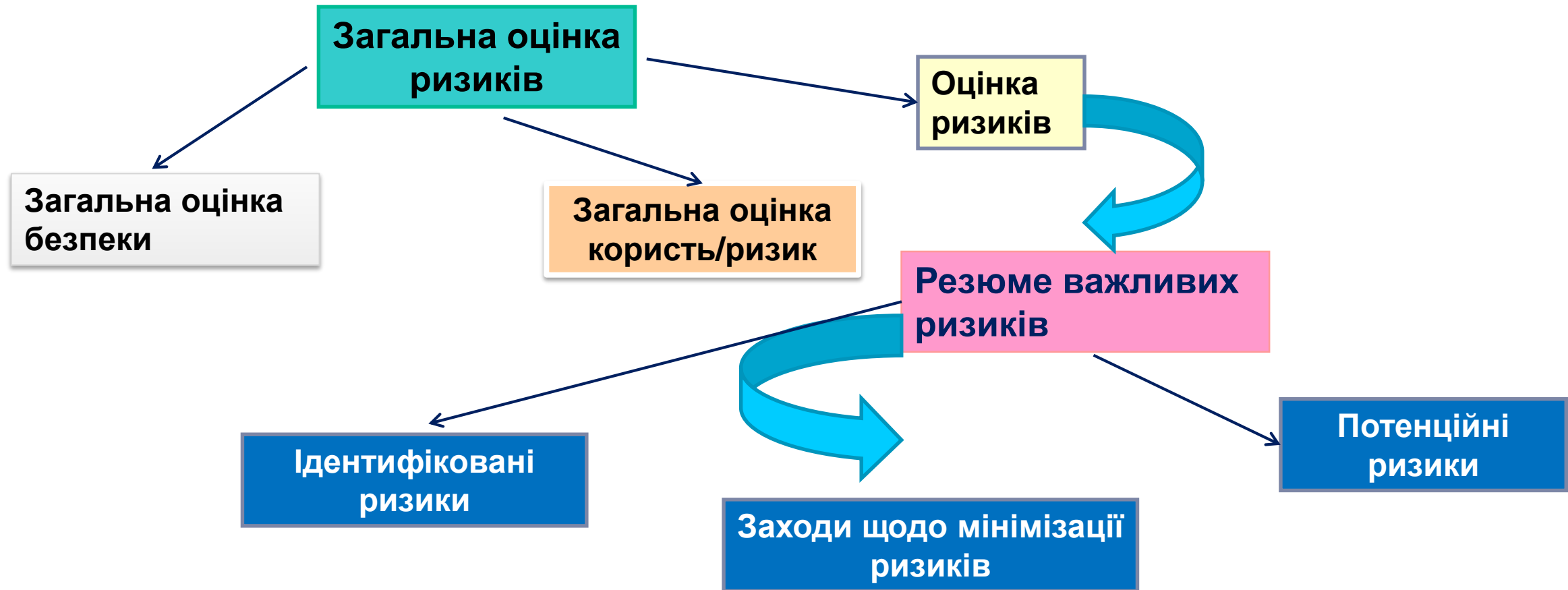
Періодична звітність з безпеки

Звіт, в якому щорічно представляється періодичний огляд і аналіз інформації з безпеки протягом клінічної розробки лікарського засобу

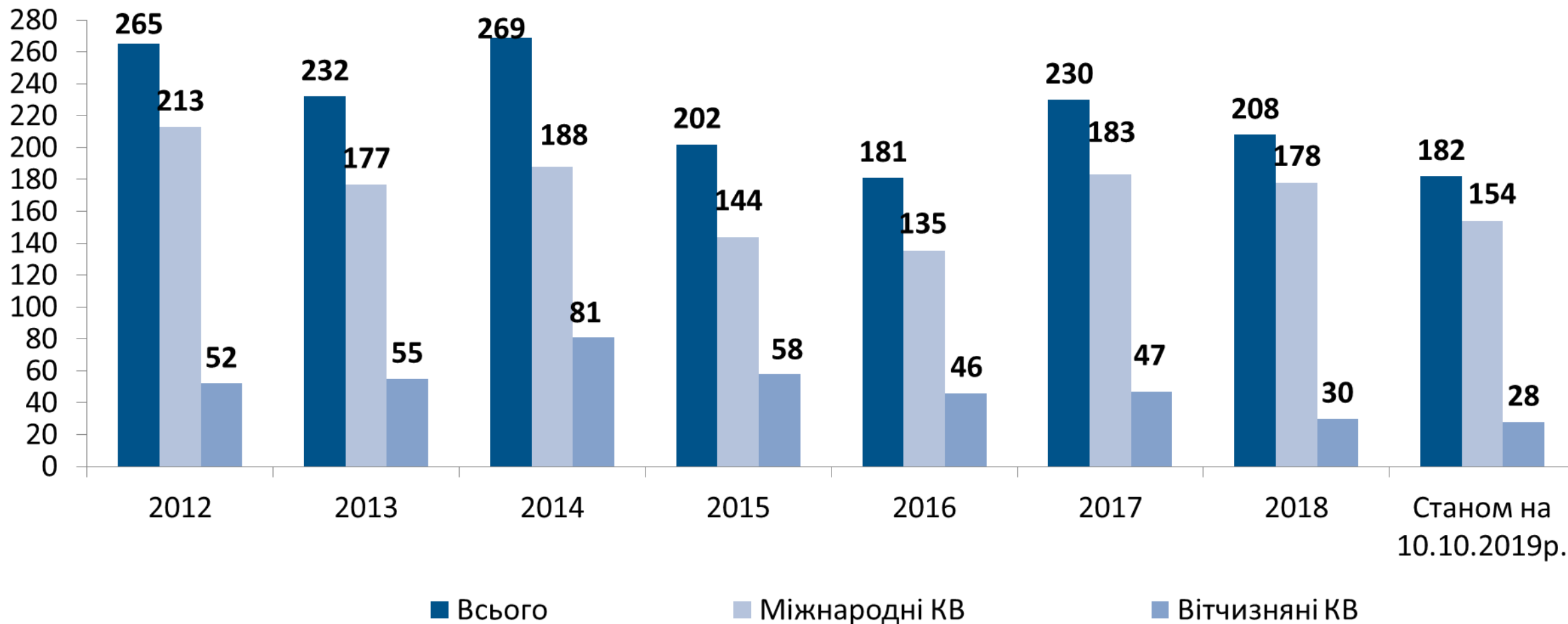
DSUR → PSUR

Development Safety Update Report

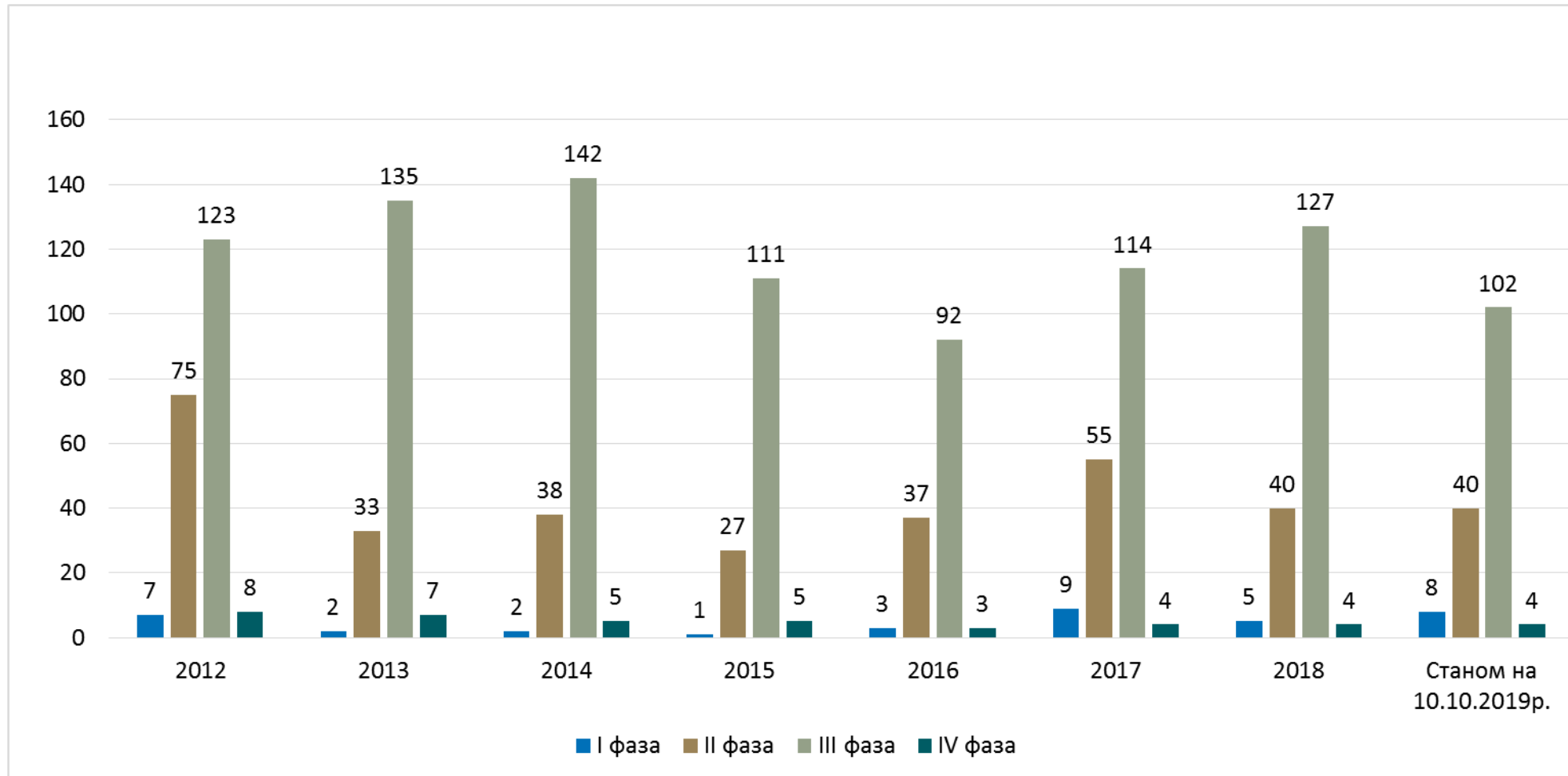
Оновлюваний Звіт з безпеки досліджуваного лікарського засобу, що перебуває в стадії розробки система виявлення ризиків:



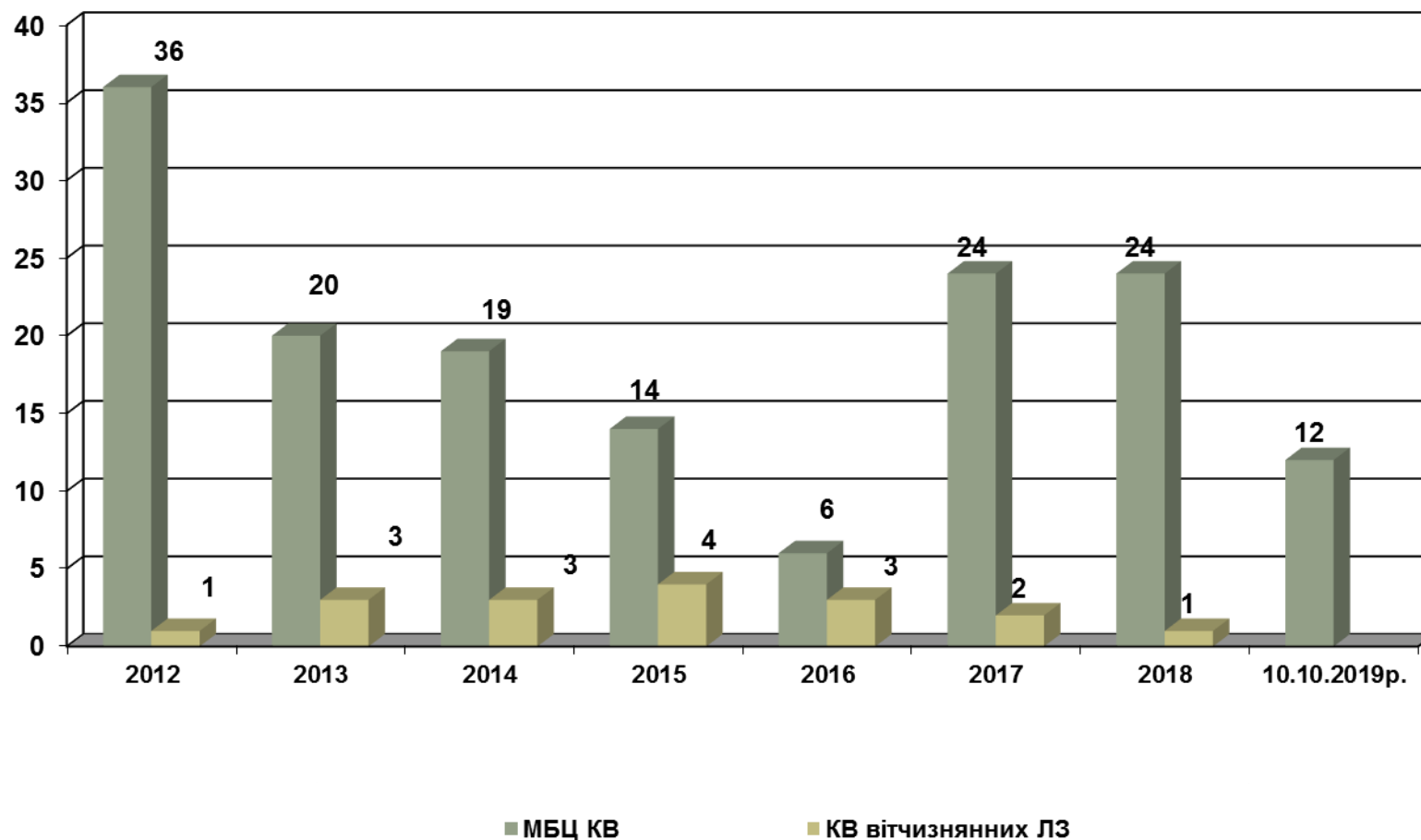
Кількість КВ, що були затверджені МОЗ після ПОЗИТИВНИХ висновків експертизи Центру



Міжнародні багаточентрові КВ, що були затверджені МОЗ після позитивних висновків експертизи Центру за фазами



Кількість КВ ЛЗ в педіатрії, що були затверджені МОЗ після позитивних висновків експертизи Центру



Дякую за увагу!