

УДК 615.03; 615.1/.3

І. А. Зупанець, М. Г. Старченко, В. Є. Добрава

*Національний фармацевтичний університет
ЗАТ «НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод»*

МЕТОДОЛОГІЧНІ ТА ОРГАНІЗАЦІЙНІ АСПЕКТИ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЗА УЧАСТЮ ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

Розробка та дослідження оригінального лікарського засобу передбачають проведення багатьох етапів його вивчення: доклінічні випробування, клінічні випробування (КВ) I, II, III, при необхідності — IV фази. Розробка та дослідження генеричного (за суттю аналогічного) лікарського засобу вимагає доведення його еквівалентності оригінальному лікарському засобу.

КВ I фази та дослідження біоеквівалентності проводяться за участю здорових добровольців, тому потребують додаткової уваги при плануванні, визначенні методик проведення досліджень та їх організації.

Авторами визначено методологічні та організаційні аспекти проведення КВ за участю здорових добровольців, представлено загальну структуру КВ за участю здорових добровольців як складову системи розробки і створення ЛЗ. Систематизовано вимоги і критерії для оцінки місць проведення КВ, обґрунтовано необхідність створення системи компенсації незручностей, пов'язаних із участю здорових добровольців у випробуваннях. Визначено основні організаційні складові механізму планування, підготовки та проведення КВ за участю здорових добровольців.

Ключові слова: оригінальний лікарський засіб, генеричний лікарський засіб, клінічне випробування, Належна клінічна практика, біоеквівалентність, здорові добровольці.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Появі нового лікарського засобу на фармацевтичному ринку передують тривалі і складні процес його розробки та досліджень. Розробка та дослідження оригінального лікарського засобу передбачає проведення багатьох етапів його вивчення: доклінічні випробування, клінічні випробування (КВ) I, II, III, при необхідності — IV фази.

КВ є найвідповідальнішим та найважливішим етапом вивчення лікарських засобів. Рішення про можливість медичного застосування оригінального лікарського препарату може бути прийнято тільки після його систематичного вивчення на людині та на підставі отримання достатнього обсягу інформації, яка доводить його ефективність і безпеку.

Розробка та дослідження генеричного (за суттю аналогічного) лікарського засобу також потребує проведення КВ, під час яких доводиться його еквівалентність оригінальному лікарському засобу. Найчастіше для цього проводять вивчення біоеквівалентності. На його результатах

базується рішення про доцільність і перспективність застосування лікарського препарату в медичній практиці.

Серед усіх етапів КВ оригінального лікарського засобу потрібно виділити I фазу досліджень, яка відрізняється від подальших тим, що ці дослідження проводяться за участю здорових добровольців.

Біоеквівалентність та переносимість генеричних лікарських засобів також випробовується за участю здорових добровольців. Тому КВ I фази та дослідження біоеквівалентності потребують додаткової уваги при плануванні, визначенні методик проведення досліджень та їх організації.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПУБЛІКАЦІЙ

Сучасні міжнародні вимоги до розробки та клінічного вивчення нових лікарських засобів описано в директивах, нормативних документах, настановах, наказах [1, 6–8, 9]. Різним аспектам КВ, проблемам, що виникають, та обміну досвідом присвячені численні публікації та семінари [2, 3, 5, 10, 11].

© І. А. Зупанець, М. Г. Старченко, В. Є. Добрава, 2010

Зараз в Україні основними нормативно-правовими та регулюючими документами в галузі клінічних випробувань є Закон України «Про лікарські засоби», «Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика», «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» та ін. [1, 7–9].

Методичну основу організації досліджень з біодоступності та біоеквівалентності, представлення інформації щодо цих досліджень в реєстраційному досьє наведено в керівництві «Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence» [13]. Гармонізованим нормативним документом в Україні є «Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» [8]. Це керівництво є основним нормативним документом, що визначає об'єм та види конкретних досліджень в залежності від особливостей лікарської форми та діючих речовин, від того, чи є лікарський засіб оригінальним (інноваційним), чи за суттю — аналогічним (генеричним).

Вимоги до дослідників, лікувально-профілактичного закладу та місця проведення клінічних досліджень регламентуються «По-

рядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» [9].

Дослідження та публікації, присвячені КВ І фази та дослідженням біоеквівалентності (БЕ), підкреслюють специфічність цих досліджень, особливості методик, які при цьому використовуються, та необхідність чіткої організації роботи [2, 3, 5, 8, 10, 11].

Вищевказане свідчить про існування практичного та наукового інтересу до клінічних випробувань, доводить актуальність та доцільність розробки методологічних підходів до організації та проведення КВ за участю здорових добровольців.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України на сьогодні в Україні зареєстровано близько 15 тисяч лікарських засобів. Причому кількість передреєстраційних КВ, схвалених для проведення в Україні з 2004 року до жовтня 2009 року, склала 696 досліджень [4]. Динаміку проведення цих передреєстраційних досліджень за період 2004–2009 рр. показано на рисунку 1.

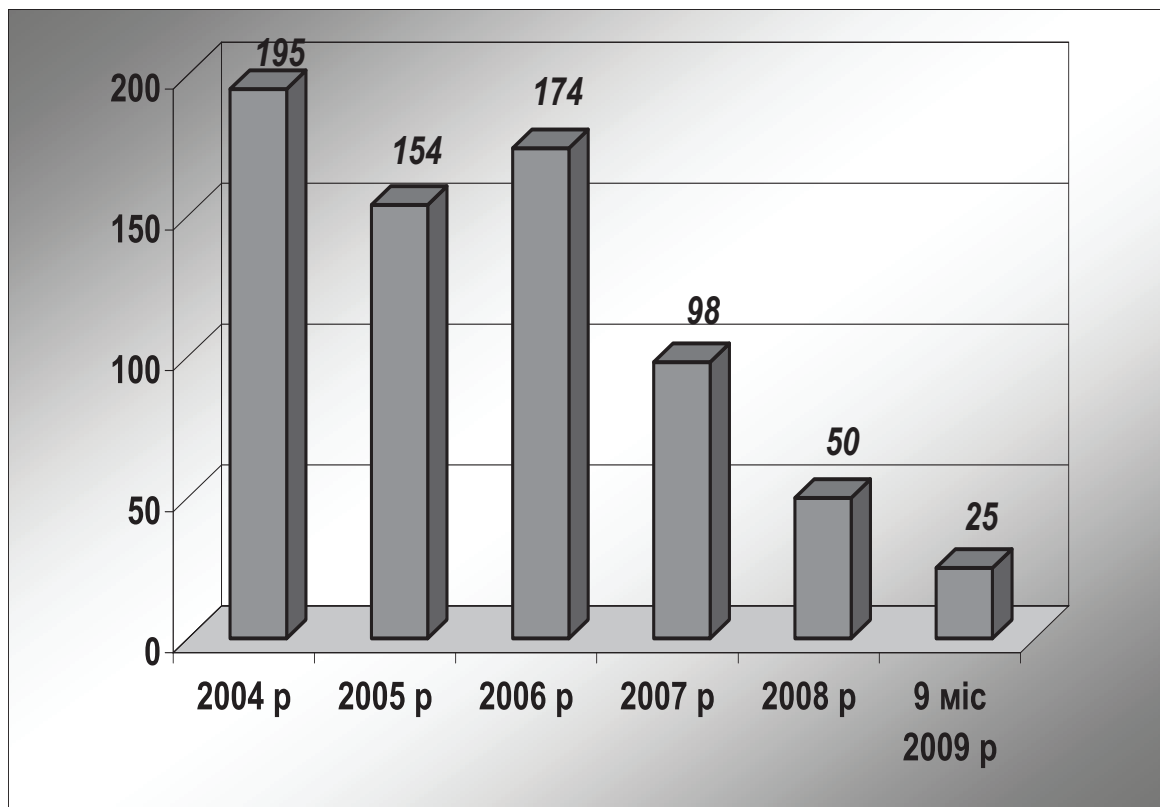


Рис. 1. Кількість передреєстраційних КВ, проведених в Україні з 2004 до жовтня 2009 року

З цих 696 передреєстраційних КВ, які було схвалено для проведення в Україні, КВ I фази склали лише 7,6% (53 КВ I фази) від загальної кількості, а дослідження біоеквівалентності — 2,3% (16 досліджень БЕ, причому у 2004 ці дослідження не проводилися) [2]. Щорічна динаміка

кількості КВ I фази та досліджень біоеквівалентності представлена на рисунку 2, за яким видно що, починаючи з 2008 року, збільшується частка КВ I фази та досліджень біоеквівалентності у загальній масі клінічних випробувань, зареєстрованих в Україні за відповідний рік.

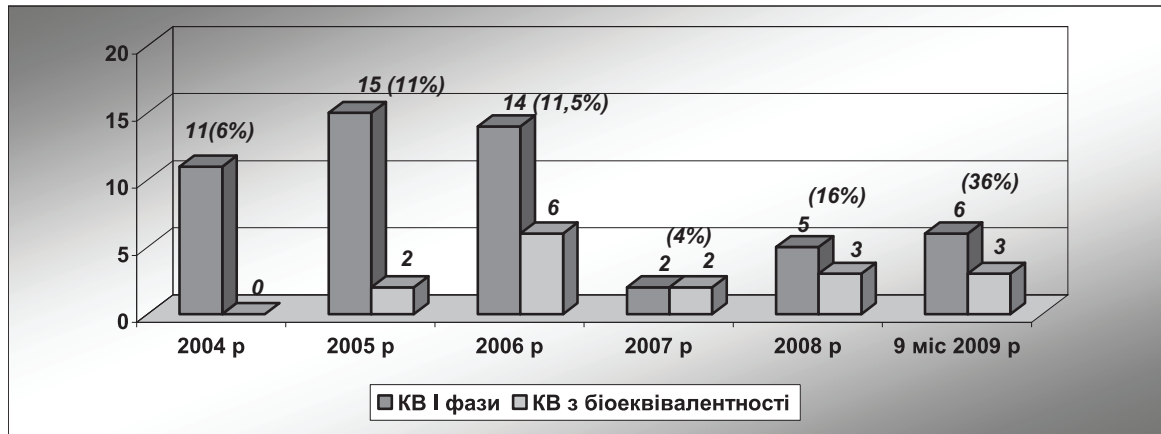


Рис. 2. Кількість КВ I фази та досліджень біоеквівалентності, проведених в Україні з 2004 року до жовтня 2009 року

На сьогодні в нашій країні приділяється недостатньо уваги методологічним та організаційним аспектам проведення I фази КВ та оцінці біоеквівалентності. Розпочато роботу щодо розробки науково-методологічних підходів планування I фази КВ, статистичних методик оцінки їх результатів та узагальненої оцінки переносимості, а також організації вимірjuвальних експериментів [14–16]. Існують вимоги до місць проведення досліджень та порядку ухвалення таких досліджень (терміном «місце проведення дослідження» замінено термін «клінічна база» [9]), але вони визначені стисло і не забезпечують всебічної оцінки місця проведення дослідження. Крім того, не встановлено чітко визначеної шкали оцінки та відсутня систематизація вимог та критеріїв відповідності.

Ці клінічні дослідження є нетерапевтичними, у них відсутня безпосередня клінічна користь для здорового добровольця. Останній отримує вірогідну інформацію про стан здоров'я, йому має бути виплачена компенсація за незручності. Однак на сьогодні не існує обґрунтованих підходів та методик для оцінки і розрахунку такої компенсації.

Тому актуальним є обґрунтування методологічних аспектів щодо організації та проведення клінічних випробувань лікарських засобів за участю здорових добровольців, а також системи компенсації незручностей участі здорових добровольців у випробуваннях.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є визначення методологічних та організаційних аспектів проведення КВ за участю здорових добровольців. На базі цих підходів — систематизація вимог і критеріїв, за якими можна проводити оцінку місць проведення КВ та обґрунтування необхідності створення системи компенсації незручностей участі здорових добровольців у випробуваннях.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

КВ I фази та біоеквівалентності, в яких беруть участь здорові добровольці, повинно організуватися відповідно до сучасних міжнародних вимог. Згідно з вимогами ICH GCP, спонсор КВ несе відповідальність за належне та якісне проведення КВ, відповідає за вибір медичного закладу та дослідників, має передбачити компенсацію суб'єктам випробування, контролює КВ. Структуризація та узагальнення схеми КВ за участю здорових добровольців (рис. 3) на базі процесно-системного підходу дозволила виділити основні організаційні складові забезпечення чіткого і якісного проведення КВ, встановити зв'язок між ними та визначити взаємний вплив, а також систематизувати загальні вимоги до них (рис. 4).

Безперечно, що важливу роль в отриманні якісних достовірних даних таких досліджень відіграють аспекти, пов'язані з місцем проведення КВ та здоровими добровольцями.

Для мінімізації розходжень, які виникають під дією факторів, що впливають на дослідження препаратів, умови випробування повинні бути стандартизованими. У період проведення випробування створюють стандартні умови для здорових добровольців: режим вживання їжі та пиття, стандартна дієта; повне виключення

або обмеження лікарських засобів до та в період проведення дослідження; руховий режим; режим дня під час проведення дослідження; виключення з раціону фруктових соків, кофеїну та не вживання алкоголю, наркотичних засобів; тривалість перебування в дослідницькому центрі.

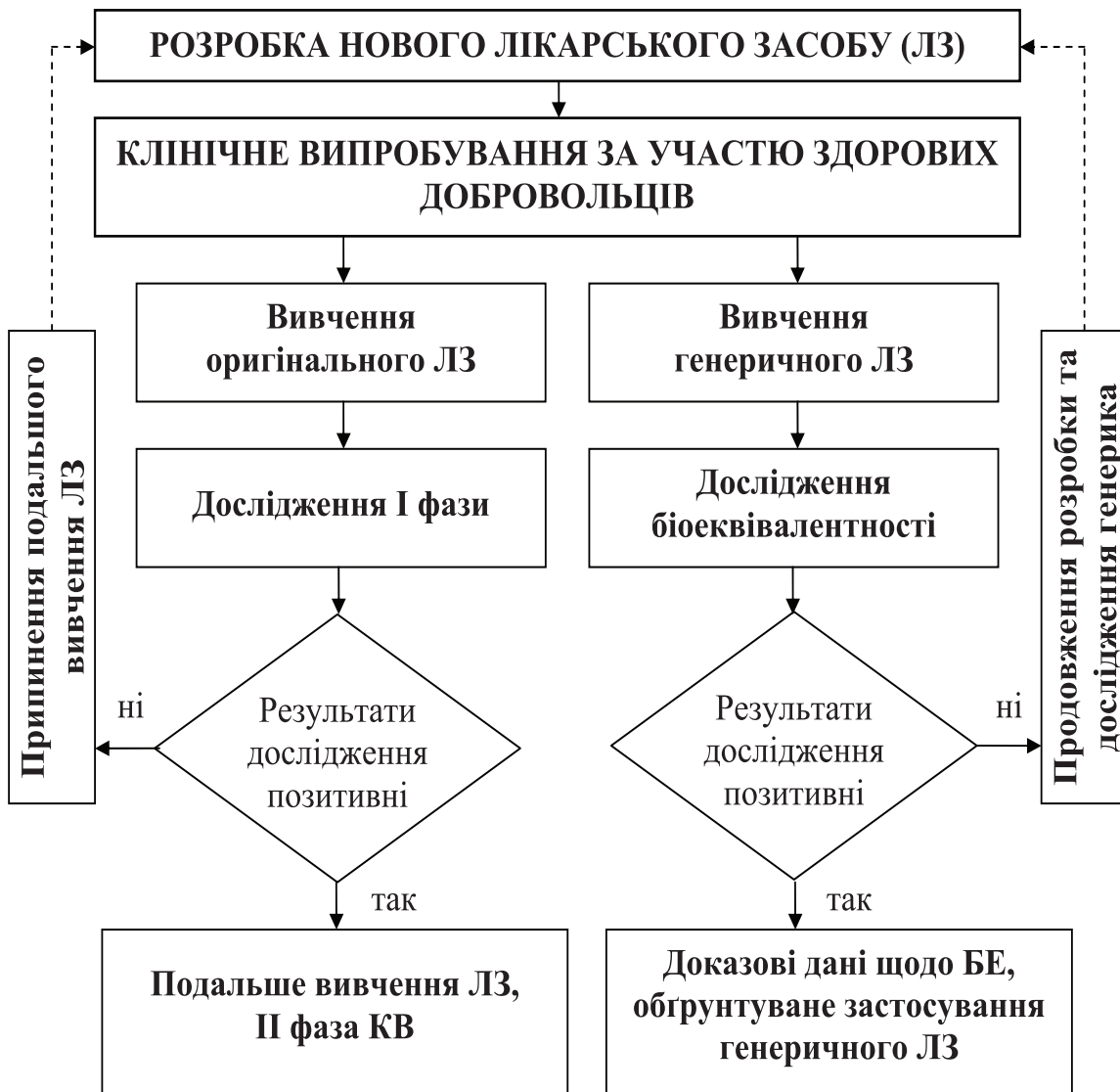


Рис. 3. Загальна структура КВ за участю здорових добровольців як складова системи розробки і створення ЛЗ

Згідно з чинною нормативно-регуляторною базою, існують певні додаткові вимоги до місця проведення досліджень I фази, біоеквівалентності та дослідників порівняно з місцями проведення КВ II–IV фаз. Так, мають бути окремі палати для добровольців та умови, необхідні для цілодобового

спостереження за їх станом; окрема маніпуляційна, їдальня та санітарна кімната для добровольців; відповідні умови для зберігання біологічних зразків при проведенні КВ. Дослідники, які будуть залучатися до проведення цих КВ, повинні мати досвід проведення клінічних досліджень.

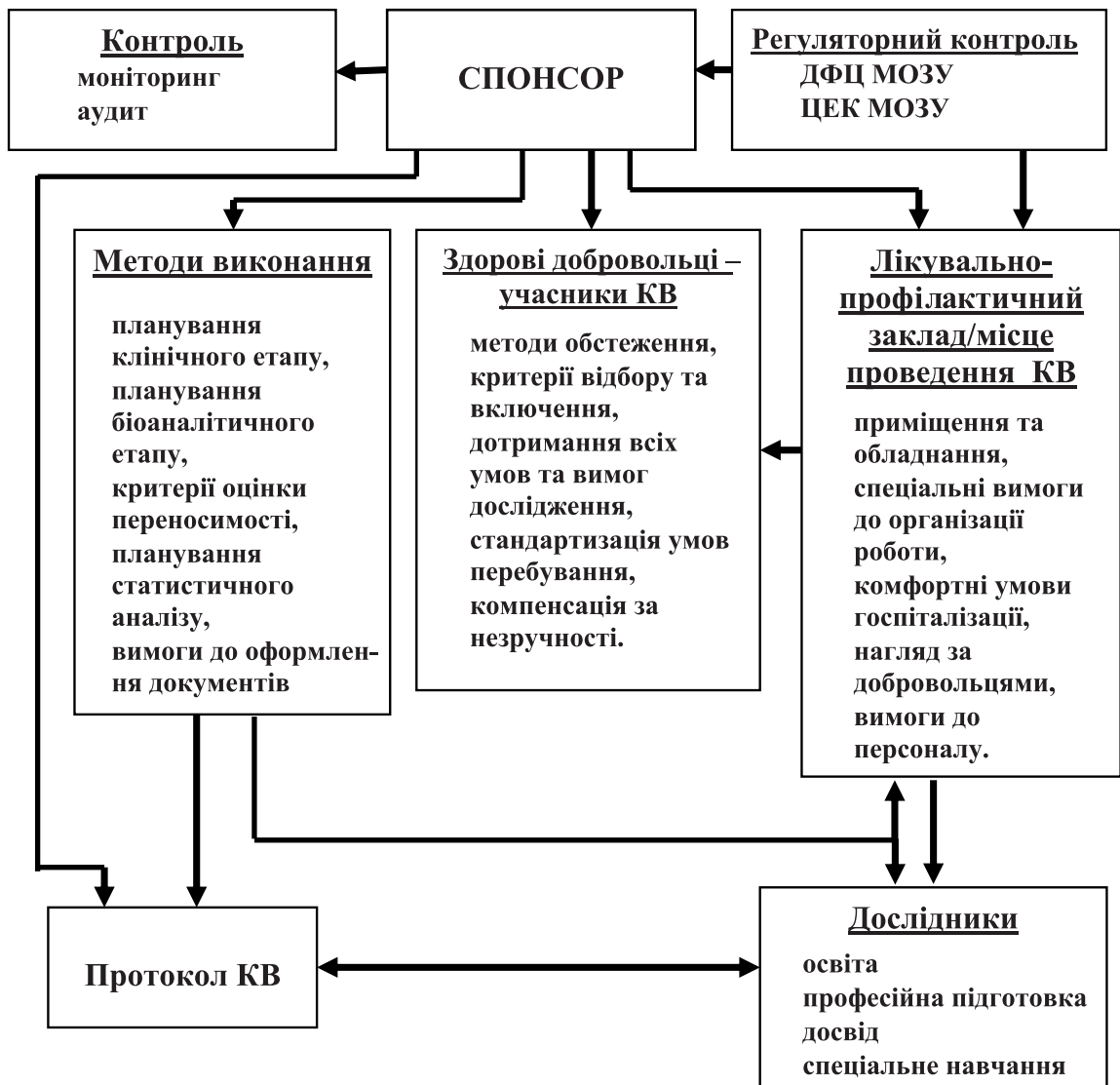


Рис. 4. Основні організаційні складові механізму планування, підготовки та проведення КВ за участю здорових добровольців та взаємозв'язок між ними

Важливими елементами, за якими проводиться оцінка місця проведення КВ за участю здорових добровольців при їх організації, є такі критерії:

- наявність бази даних здорових добровольців у місці проведення клінічного дослідження;
- наявність спеціальних приміщень;
- обладнання місця проведення дослідження автономним генератором електричної енергії або інші засоби, що гарантують джерело електричної енергії у випадку аварії або відключення;
- комфортні умови перебування здорових добровольців при госпіталізації мають передбачати наявність кондиціонерів, телевізора, настільних ігор, книг та ін.;

— наявність і якість місця проведення дослідження з утилізації/організації утилізації біоматеріалу;

- заходи із забезпечення якості даних, отриманих під час дослідження;
- спеціальне навчання фахівців, які беруть участь в клінічних випробуваннях за участю здорових добровольців.

При організації та проведенні КВ за участю здорових добровольців потрібно враховувати спеціальні вимоги до організації роботи дослідників (медичного персоналу): наявність кваліфікації та компетентності; особливості застосовуваних методик обстеження (ВІЛ та ін.), відбору біозразків тощо, а також необхідність нагляду за добровольцями.

Залучення здорових добровольців обумовлює певні критерії включення, методи обстеження (наприклад, дихальний тест на алкоголь, аналізи крові на сифіліс, ВІЛ), стандартизацію умов перебування. У залежності від профілю безпеки та фармакологічних властивостей досліджуваних лікарських засобів може знадобитись проведення спеціальних медичних обстежень під час та/або після проведення клінічного дослідження.

Враховуючи вищевказане, необхідно та доцільно розробити критерії оцінки місць проведення клінічних досліджень I фази та біоеквівалентності; а також розробити систему оптимальної компенсації за незручності здоровим добровольцям при участі у КВ I фази та біоеквівалентності. Підґрунтям для створення таких критеріальних шкал оцінок та компенсаторних систем є методи анкетування та експертних оцінок з наступною статистичною обробкою результатів.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Авторами проаналізовано існуючу нормативно-регуляторну базу, визначено методологічні та організаційні аспекти проведення КВ за участю здорових добровольців, представлено загальну структуру КВ за участю здорових добровольців як складову системи розробки і створення ЛЗ. Систематизовано вимоги і критерії для оцінки місць проведення КВ, обґрунтовано необхідність створення системи компенсації за незручності при участі здорових добровольців у випробуваннях. Визначено основні організаційні складові механізму планування, підготовки та проведення КВ за участю здорових добровольців та встановлено взаємозв'язок між ними.

Подальші дослідження передбачають розробку критеріїв оцінки місць проведення КВ I фази та біоеквівалентності, а також розробку системи компенсації за незручності здоровим добровольцям.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гармонизированное трехстороннее руководство ИСН Руководство по Надлежащей клинической практике / Под.ред. Спасокукоцкого А. Л., Ефимцевой Т. К. // Укр. мед. часопис. — 2002. — № 1 (27) — С. 31–41.
2. Доброва В. Є. Обґрунтування методичних підходів до планування, організації та оцінки

і фази клінічних досліджень у відповідності з вимогами належної клінічної практики / В. Є. Доброва, І. А. Зупанець // Клінічна фармація. — 2010. — Том 14. — № 3. — С. 11–14.

3. Доброва В. Є. Статистичне забезпечення клінічного дослідження переносимості препарату «Альтабор» / В. Є. Доброва, М. Г. Старченко, Т. В. Саєнко // Клінічна фармація. — 2009. — № 4. — С. 31–34.
4. Довідка Державного фармакологічного центру Міністерства охорони здоров'я України № 6779/222–8 від 16.11.2009.
5. Зупанець І. А. Особенности проведения I фазы клинических исследований в Украине // Вісник фармакології та фармації. — 2006. — № 12 — С. 16–18.
6. Клинические испытания лекарств / [Под. ред. В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко и др.] — 2-е изд., перераб. и дополн. — К.: МОРИОН, 2006. — 456 с.
7. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42–7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — К.: Вид-во ТОВ «Моріон», 2009. — 38 с.
8. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності: Настанова 42–7.1:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — К.: Вид-во ТОВ «Моріон», 2005. — 27 с.
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» — [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>. — Назва з екрану.
10. Рейнхарт Д. В. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России / Д. В. Рейнхарт // Фармація. — 2010. — № 3 — С. 5–8.
11. Старченко М. Г. Актуальні питання забезпечення якості клінічних досліджень лікарських засобів / М. Г. Старченко, Ю. В. Підпружников, О. А. Шестопап // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2009. — № 3 (5). — С. 16–22.
12. Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies // WHO TRS № 937–2006. — Annex 9.
13. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001

УДК 15.03;615.1/3

И. А. Зупанец, М. Г. Старченко, В. Е. Доброва

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПРИ УЧАСТИИ ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Разработка и исследования оригинального лекарственного средства предусматривают проведение многих этапов его изучения: доклинические испытания, клинические испытания (КИ) I, II, III, при необходимости — IV фазы. Разработка и исследования генерического (по сути аналогичного) лекарственного средства требует доказательства его эквивалентности оригинальному лекарственному средству.

КИ I фазы и исследования биоэквивалентности проводятся при участии здоровых добровольцев, поэтому требуют дополнительного внимания при планировании, определении методик проведения исследований и их организации.

Авторами определены методологические и организационные аспекты проведения КИ при участии здоровых добровольцев, представлена общая структура КИ при участии здоровых добровольцев как составная системы разработки и создания ЛП. Систематизированы требования и критерии для оценки мест проведения КИ, обоснована необходимость создания системы компенсации неудобств участия здоровых добровольцев в исследованиях. Определены основные организационные составляющие механизма планирования, подготовки и проведения КИ при участии здоровых добровольцев.

Ключевые слова: оригинальное лекарственное средство, генерическое лекарственное средство, клиническое испытание, Надлежащая клиническая практика, биоэквивалентность, здоровые добровольцы.

UDC 615.03;615.1/3

I. A. Zupanets, M. G. Starchenko, V. E. Dobrova

METHODOLOGICAL AND ORGANIZATIONAL ASPECTS OF CONDUCTING OF CLINICAL TRIALS WITH PARTICIPATION OF HEALTHY VOLUNTEERS

Development and research of original medicinal product include many phases of its research: preclinical testing, Phase I of clinical trials, Phase II of clinical trials, Phase III of clinical trials and Phase IV of clinical trials, if it's necessary. Research and development of generic (essentially similar) medicinal product requires proof of the equivalence of original medicinal product.

The I phase of clinical trials and bioequivalence study are conducted with participation of healthy volunteers, therefore require additional attention at planning, determination of methods of conducting of trials and their organization.

Authors defined the methodological and organizational aspects of conducting of clinical trials with participation of healthy volunteers. The general structure of clinical trials with participation of healthy volunteers as component systems of research and development of medicinal product is presented.

Requirements and criteria are systematized for the evaluation of trial sites. The necessity of creation of the system of indemnification of inconveniences of participation of healthy volunteers is reasonable. The basic organizational constituents of mechanism of planning, preparation and conducting of clinical trials with participation of healthy volunteers are certain.

Key words: original medicinal product, generic medicinal product, clinical trials, good clinical practice, bioequivalence, healthy volunteers.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра управління якістю НФаУ.

Тел: (057) 755 70 82.

e mail: proskurlena@yandex.ru

Надійшла до редакції:

17.09.2010 р.