

**КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ.**

**КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ.**

**«КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА.  
ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ И МЕТОДОЛОГИЯ  
ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ »**

**Цикл для ординаторов  
«Основы доказательной медицины»**

# Комплекс стандартов GxP

- **GLP**- правила надлежащей (качественной) лабораторной практики
- **GCP** – правила надлежащей (качественной) клинической практики
- **GMP** – правила надлежащей (качественной) производственной практики
- **GDP** – правила надлежащей (качественной) дистрибьюторской практики
- **GPP** – правила надлежащей (качественной) аптечной практики

# GOOD CLINICAL PRACTICE

(Качественная клиническая практика)

**GCP - международный этический и научный стандарт  
в соответствии с которым планируются и проводятся  
клинические исследования, а также анализируются и  
сообщаются их результаты**

GCP призвано обеспечить достоверность и точность  
полученных данных, соблюдение прав субъектов  
исследования

Предпосылки к разработке GCP

***Нарушение этики исследований***

- Германия периода нацизма

Исследование на узниках концлагерей

- США, 50-е тоды

Исследование на заключенных

- США, Европа 50-60-е годы

Исследование на недееспособных пациентах  
(пожилых в приютах, психических больных)

- США, 1932-1972 гг.

Исследование естественного течения сифилиса у  
чернокожих

История развития GCP

**1938 г., США**

Food, Drug and Cosmetic Act

**1947г.**

Нюрнбергский кодекс

**1962 г., США**

Drug **Amendment** Ad

**1964 г.**

Хельсинская Декларация

**1977 г. США**

FDA proposals «**Good** Clinical Practice»

**1989 г., Гонконг**

Предпоследняя редакция Хельсинской декларации

**1989 г., Скандинавия**

GCP Nordic Guidelines

**1991 г., Европа**

GCP for Trials on Medicinal Products in the E.C.

**1992 г., Япония**

Japanese General Considerations for the Clinical Evaluation of New Drugs

**1992 г., ВОЗ**

Druft Guideline on GCP

## **Nuremberg Code, 1948**

**«Добровольное согласие объектов исследования  
на участие в  
исследовании абсолютно необходимо»**

**Необходим анализ риск/выгода  
Больной имеет право прекратить *участие* в  
исследовании без санкций для себя**

# Declaration of Helsinki, 1964

Использование Nuremberg Code

***Интересы*** личности выше, чем ***интересы*** науки и общества в целом.

***Каждый*** участник исследования должен получать лучшее известное лечение

# **GCP - интернациональная концепция**

ICH GCP Guidelines

Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика»

Регуляторные документы FDA (для США)

Требования EU Directive on GCP 2001/20/EC (для ЕС)

СОПы компаний (спонсор / CRO / СМО)



# Российская законодательная база по КИ

- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств евразийского экономического союза. Версия 2.0 от 20.02.2015
- Федеральный закон от 9.11.2011 N323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;
- Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Приказ Минздрава России от 01.04.2016 N200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- Приказ Минздрава России от 01.04.2016 №199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».
- Приказ Минздравсоцразвития России №750н от 26 августа 2010 г. «Об утверждении правил проведения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения и формы заключения комиссии экспертов».
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», утвержденный приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 №23;
- Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания МЗ и СР РФ от 10.08.2004
- Федеральный закон от 22.08.2004 N 122-ФЗ «Страхование гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических исследований лекарственных средств»

Целью национального стандарта «Надлежащая клиническая практика» является установление, единых со странами Европейского Союза, Японии и Соединенных Штатов Америки правил, чтобы способствовать взаимному признанию клинических данных уполномоченными органами данных стран

Национальный стандарт соответствует Руководству по Качественной Клинической Практике (Е6) Международной конференции по Гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов для человека (ICH GCP), которое, в свою очередь, разработано с учетом действующих требований Надлежащей клинической практики Европейского Союза, Японии и Соединенных штатов Америки, а также Австралии, Канады и Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ).

## **Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика»**

представляет собой этический и научный стандарт качества планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований. Соблюдение стандарта служит для общества гарантией, что права, безопасность и благополучие субъектов исследования защищены, согласуются с принципами, заложенными Хельсинкской декларацией, и что данные клинического исследования достоверны.

Стандарт должен соблюдаться при проведении клинических исследований, данные которых планируется представить в уполномоченные органы.

# Принципы надлежащей клинической практики (GCP)

- 2.1 Клинические исследования должны проводиться в **соответствии с этическими принципами**, заложенными Хельсинкской декларацией ВМА и отраженными в GCP и нормативных требованиях.
- 2.2 До начала исследования должна быть проведена **оценка соотношения прогнозируемого риска и ожидаемой пользы** для субъекта исследования и общества. Исследование может быть начато и продолжено только в том случае, если ожидаемая польза оправдывает риск.
- 2.3 **Права, безопасность и благополучие субъекта** исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.
- 2.4 **Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной** для обоснования предполагаемого клинического исследования.

# Принципы надлежащей клинической практики (GCP)

- 2.5 Клинические исследования должны отвечать научным требованиям и быть чётко и подробно описаны в протоколе.
- 2.6 Клиническое исследование должно проводиться в соответствии с **протоколом, одобренным независимым этическим комитетом (НЭК).**
- 2.7 **Ответственность** за оказываемую субъекту медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера **несёт врач.**
- 2.8 Все **привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующие образование, подготовку и опыт** для выполнения возложенных на них задач.
- 2.9 **Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта** до его включения в исследование.

# Принципы надлежащей клинической практики (GCP)

- 2.10 Всю полученную в клиническом исследовании информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность её представления, интерпретации и верификации.
- 2.11 Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь и защиту конфиденциальности в соответствии с нормативными требованиями.
- 2.12 Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами надлежащей производственной практики (good manufacturing practice; GMP). Исследуемые продукты должны применяться в соответствии с утвержденным протоколом.
- 2.13 Для обеспечения качества каждого аспекта исследования **должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.**

GCP

**Гарантирует адекватную защиту прав,  
благополучия и безопасности участников  
клинических исследований**

**Гарантирует качество, точность и объективность  
клинических данных**

**Препятствует мошенничеству при выполнении  
клинических исследований**

**Позволяет внедрять эффективные и безопасные  
препараты и средства медицинского применения**

**Снижает риск внедрения в клиническую  
практику опасных или неэффективных продуктов**

**Позволяет проводить многонациональные  
исследования**

# **Принципы GCP: строгое разделение обязанностей и компетенции**

- спонсор**
- этический комитет**
- уполномоченные органы**
  - CRO**
  - аудит**
- исследователь**
- субъекты исследования**



## **Принципы GCP: распределение ответственности**

**Ответственность за соблюдение этических принципов  
распределяется между:**

**спонсором  
исследователем  
этическим комитетом**

**Ответственность за точность и объективность результатов  
распределяется между:**

**спонсором  
исследователем  
CRO  
аудитом**

**Принципы GCP: доступность для контроля**

**Несколько ступеней контроля (CRO, аудит,  
инспекция)**

**Доступность для контроля всех участников  
процесса (кроме пациентов)**

**Документирование всех процедур исследования**

# Защита прав уязвимых субъектов исследований

Не допускается включение в исследования:

- военнослужащих
- заключенных
- недееспособных
- зависимых от исследователя лиц
- исследователей

Ограничено участие

**Детей**

**Беременных женщин**

# **Клинические исследования**

**- это исследования,  
организованные для оценки  
различных вмешательств,  
условия проведения которых  
направлены на устранение  
влияния систематических  
ошибок на результаты.**

**Цель клинических исследований -**  
оценка терапевтической или  
профилактической эффективности и  
переносимости нового лекарственного  
средства, установление наиболее  
рациональных доз и разработка схем  
его применения, сравнение с уже  
существующими препаратами.

# Фазы клинических исследований.

## Фаза I клинико-фармакологические исследования

Фаза I служит для изучения фармакологических свойств и подтверждения безопасности нового лекарственного средства у здоровых добровольцев.

Ее задача - оценить переносимость исследуемого препарата, установить наличие у него терапевтического действия и создать рациональную основу для выбора доз и схем применения. Исследования проводят на ограниченном числе добровольцев (5-10 человек).

## **Фаза II пилотные и контролируемые исследования**

Цель фазы II - показать эффективность и безопасность лекарственного средства на определенном контингенте больных (100-200 человек) и установить оптимальные режимы дозирования.

# ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФАЗЫ II.

Фаза II включает 2 вида клинических исследований:

1. пилотные исследования (фаза IIa);
2. контролируемые исследования (фаза IIb).

- **Пилотные исследования** проводятся с целью поиска дополнительных фармакологических свойств лекарственного средства у больных. В ходе этих исследований выявляется необходимость дальнейших контролируемых исследований в этом направлении.
- **Контролируемые исследования.** Они предусматривают наличие контроля или контрольной группы, что позволяет избежать погрешностей связанных с влиянием различных зависимых или независимых факторов на результаты лечения.



# **ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МОГУТ ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ ЧЕТЫРЕ ТИПА КОНТРОЛЯ:**

## **1. Контроль исходного состояния**

Контроль исходного состояния в той или иной форме используется при проведении всех клинических исследований.

## **2. Плацебо-контроль**

Заключается в назначении испытуемому плацебо - неактивного вещества, которое невозможно отличить от экспериментального лекарственного средства.

## **3. Активный контроль**

В активный контроль, включается лечение с применением лекарственного средства, которое является эффективным относительно исследуемого показания.

## **4. Контроль по архивной статистике**

Контроль по архивной статистике позволяет сравнить экспериментальный курс лечения с существующими данными об исходах конкретного заболевания.

# Фаза III

## расширенные клинические исследования

Цель - получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности новых ЛС у больных в условиях, максимально приближенных к клинической практике.

Фаза III клинических исследований завершается представлением препарата на регистрацию, в связи с чем она делится на две фазы:

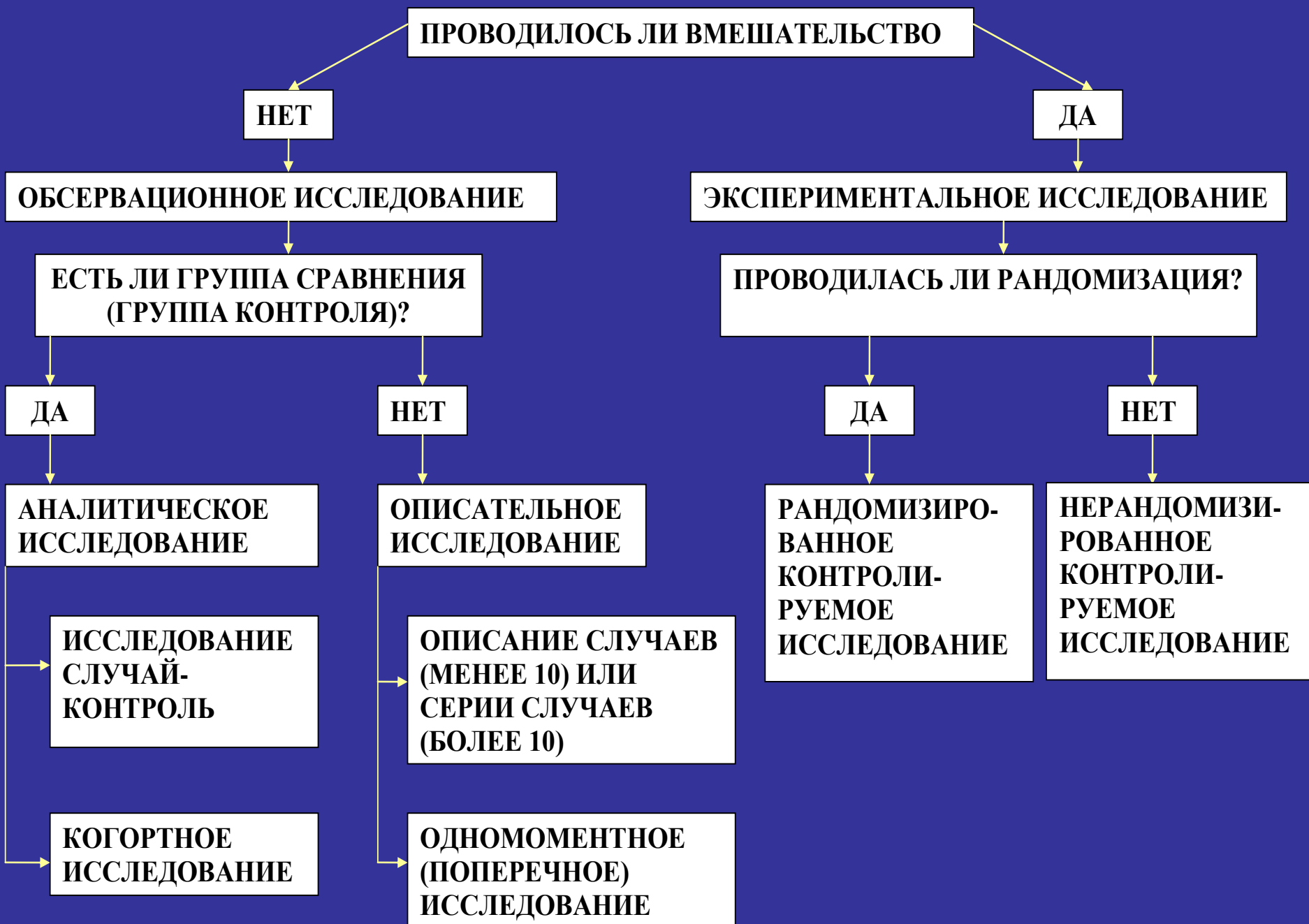
- **фаза IIIa** охватывает период до представления заявки на регистрацию;
- **фаза IIIb** - период с момента подачи заявки на регистрацию и до окончательной регистрации препарата.

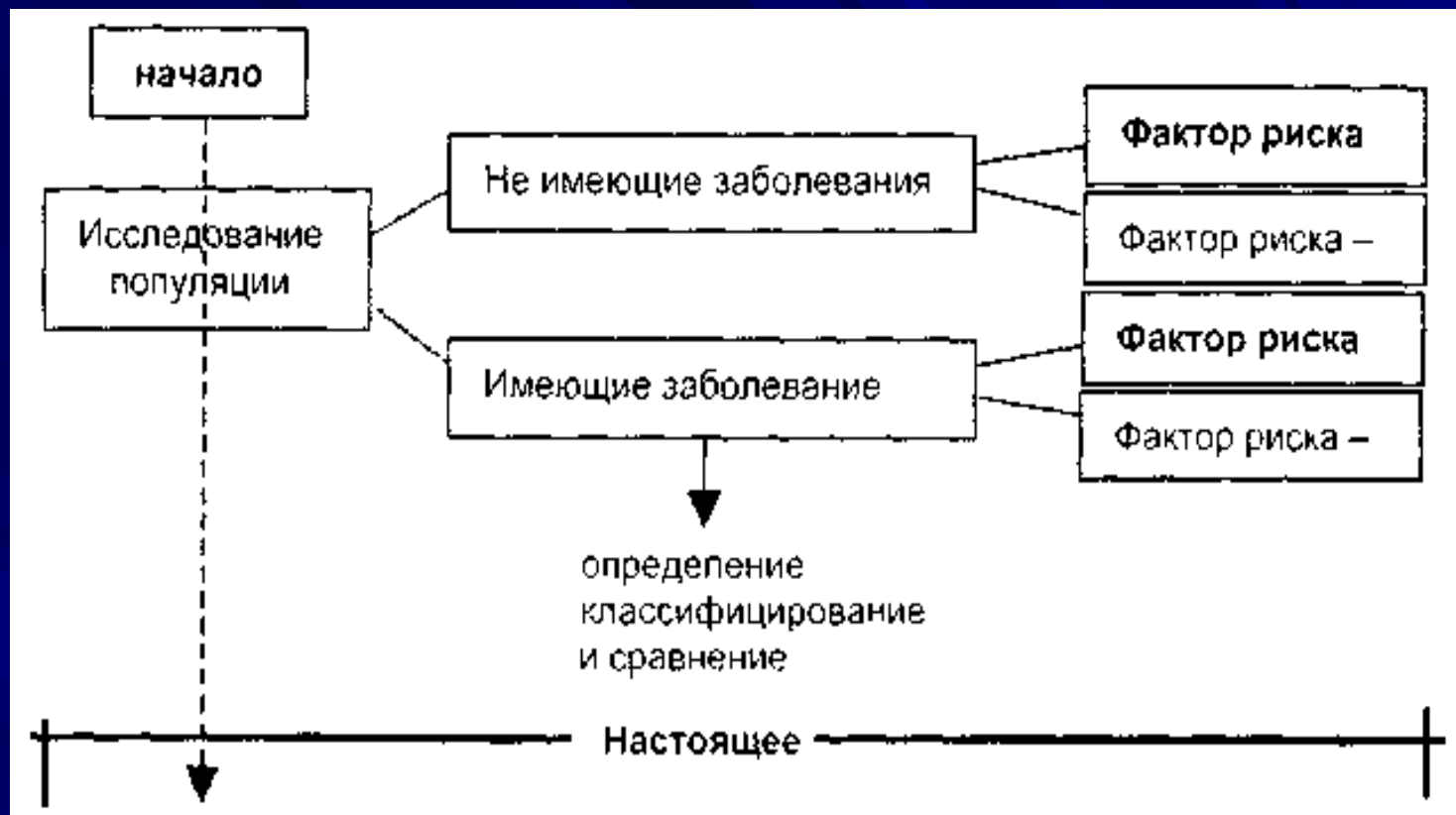
## **Фаза IV пострегистрационные исследования**

После разрешения применения нового препарата в медицинской практике и его внедрения возможно проведение фазы IV клинических исследований.

Цель - изучение возможностей для расширения показаний к применению лекарственного средства, усовершенствование режимов назначения и схем лечения, а также длительное наблюдение (в течение многих лет).

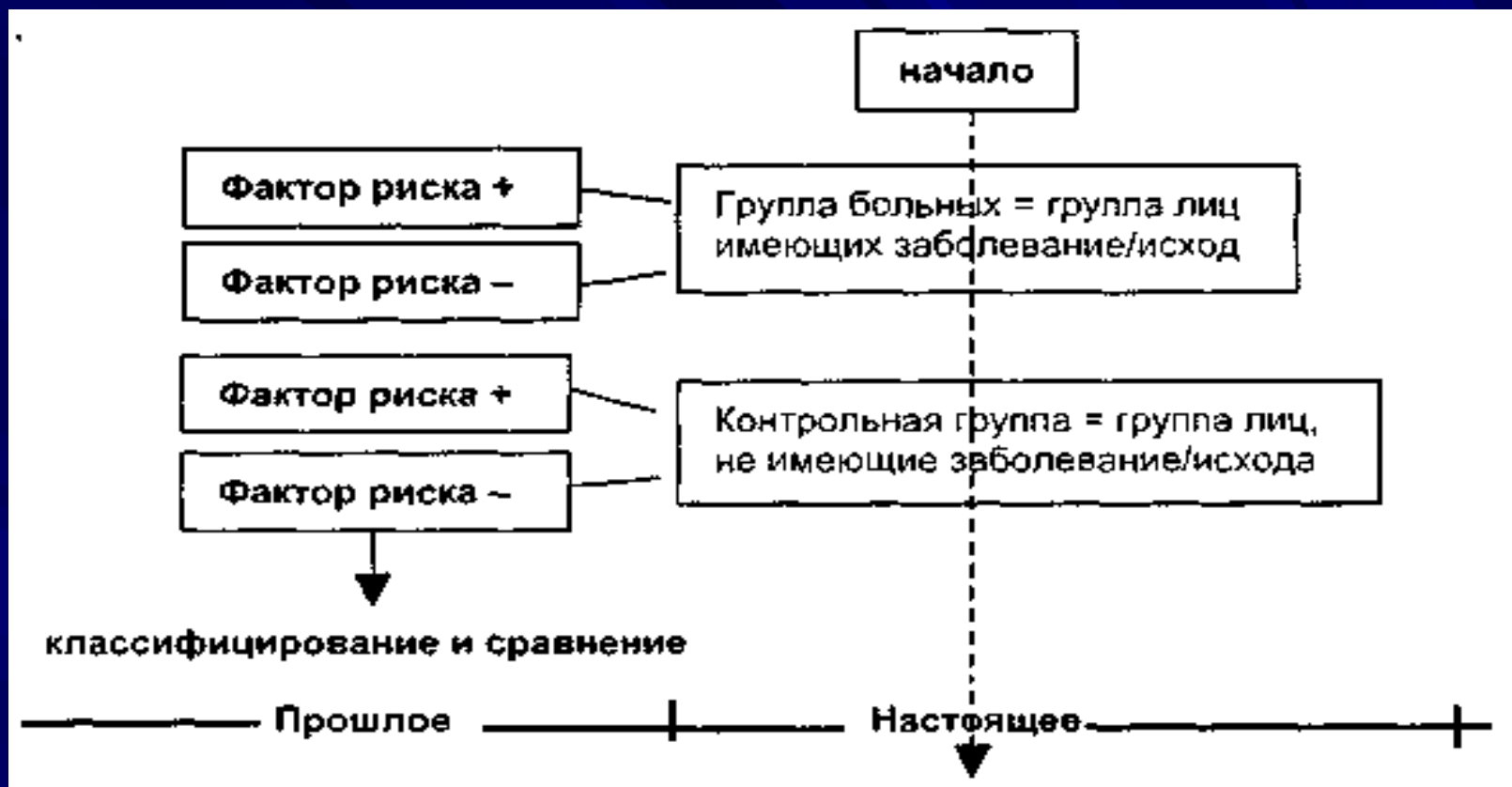
# КЛАССИФИКАЦИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.





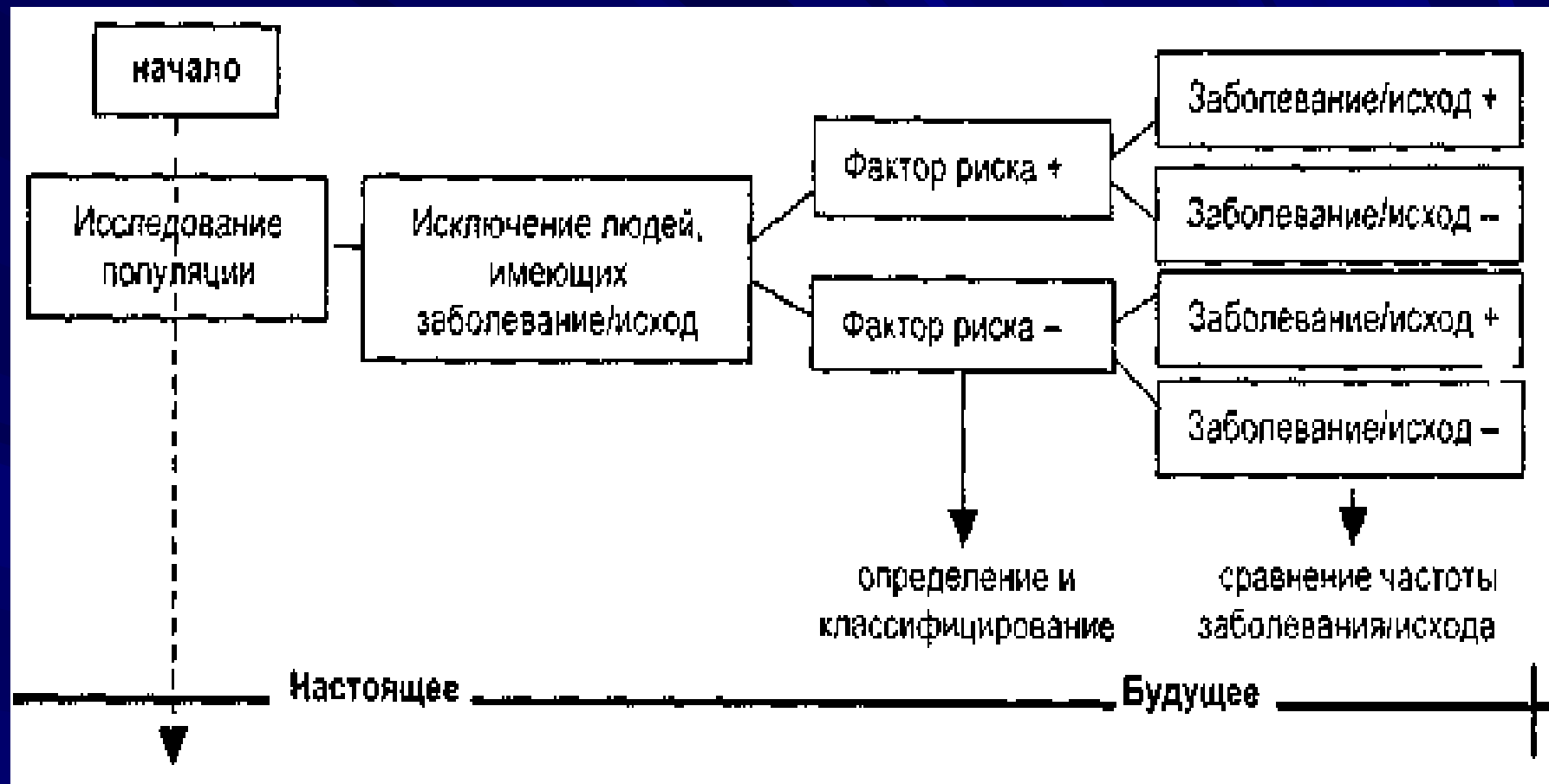
## **Дизайн одномоментного (поперечного) исследования.**

Данное исследование служит для оценки распространенности определенных исходов, показателей, факторов риска в определенный момент или в течение короткого промежутка времени.



## Дизайн аналитического исследования случай-контроль.

Структура данного исследования предусматривает сравнение двух групп участников с развившимся и не развившимся клиническим исходом с целью выявления различий во влиянии определенных факторов на развитие этого исхода.



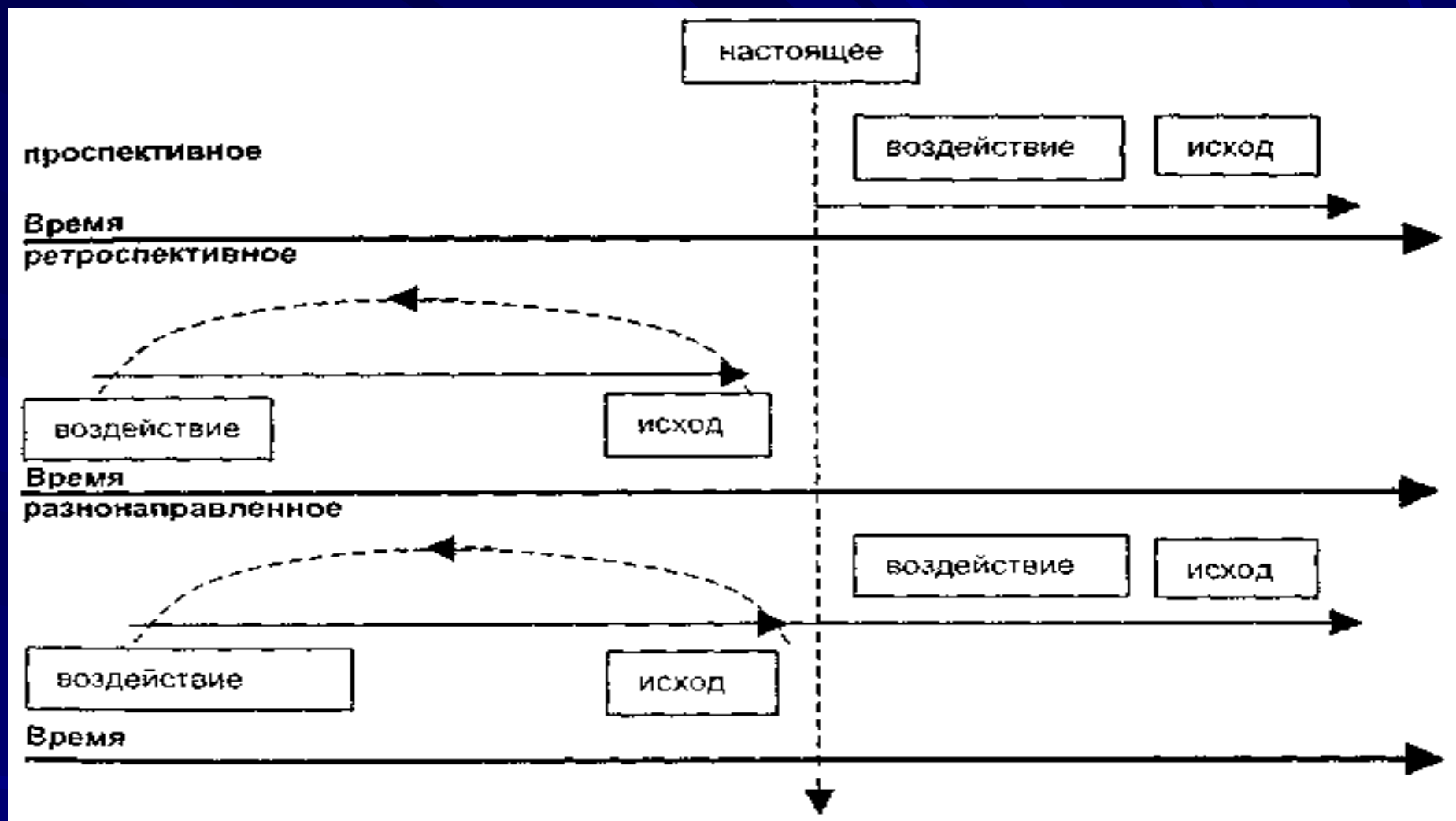
## Схематическое изображение структуры когортного исследования.

Когортное исследование позволяет проследить за группой (когортой) участников и выявить различия в частоте развития у них определенных клинических исходов.

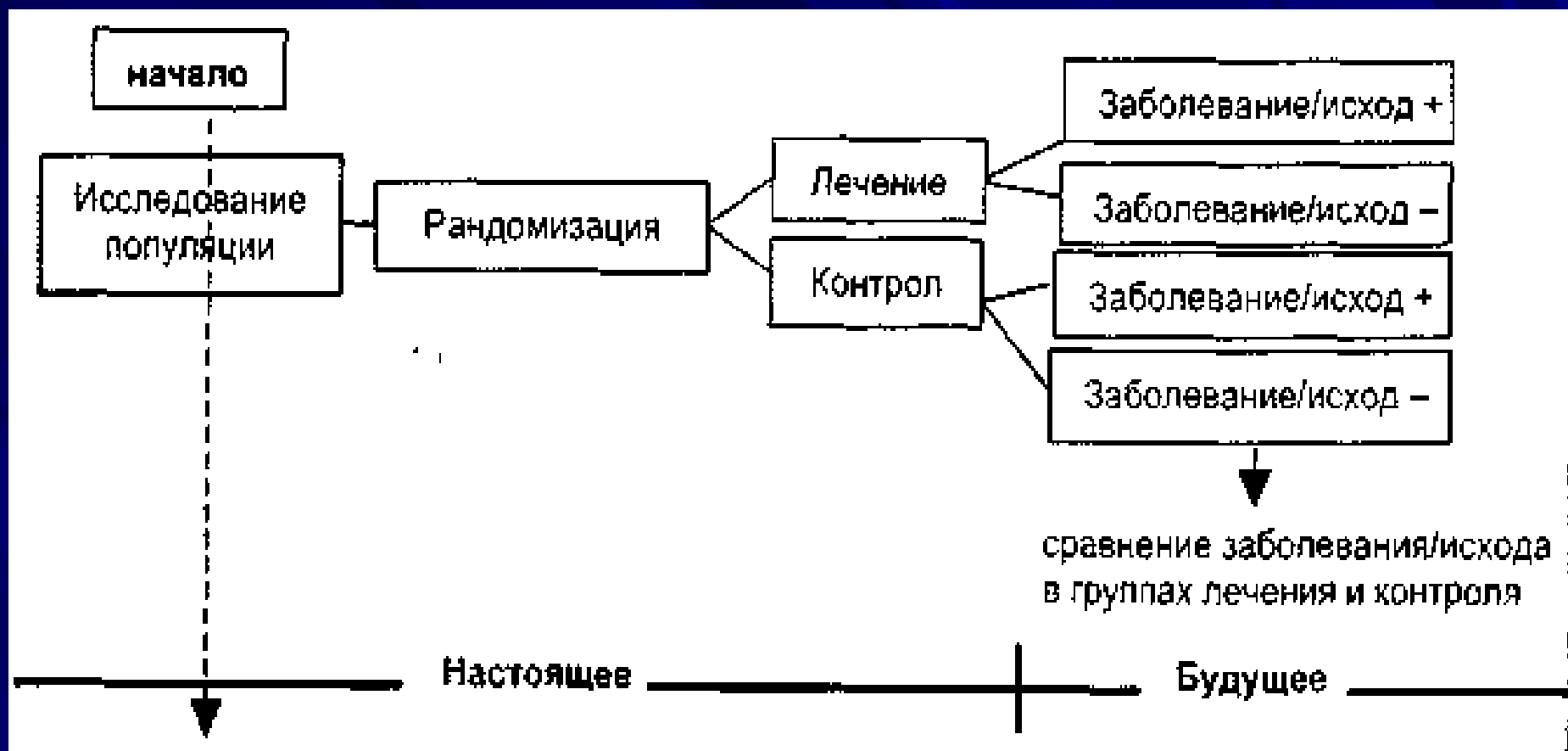
# ТИПЫ КОГОРТНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. **Проспективное** - группы пациентов сформированы в настоящее время и будут прослежены в будущем
2. **Ретроспективное** - группы пациентов формируются по данным статистики прошедших лет (в условиях неизвестности их исходов), прослеживается последующая судьба (также по данным статистики)
3. **Разнонаправленное** - формирование групп осуществляется по данным медицинской документации, наблюдение же больных происходит в настоящем времени.





Схемы различных типов когортных исследований.

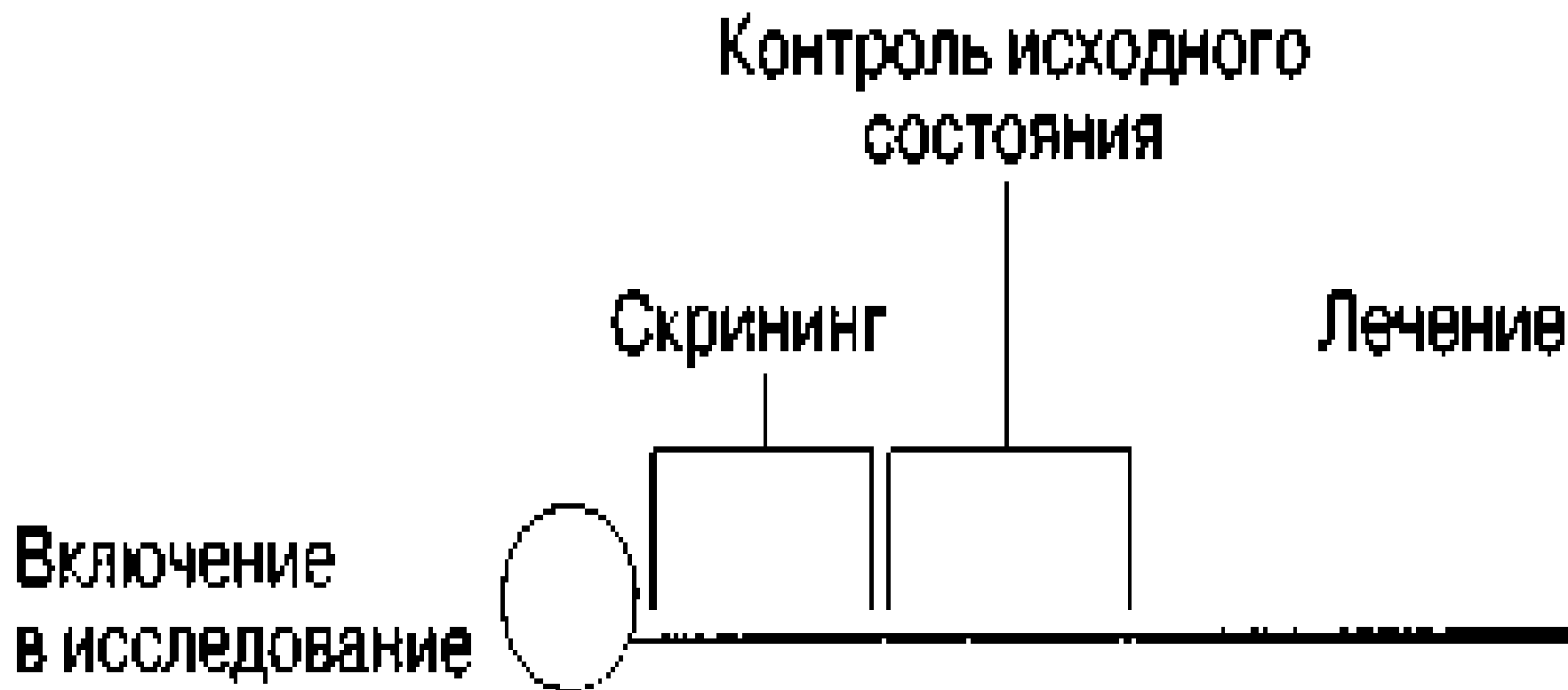


## Дизайн рандомизированного контролируемого исследования.

Это исследование, в котором участников в случайном порядке (рандомизированно) распределяют, как минимум, в две группы - одну основную (где применяется изучаемое вмешательство) и контрольную (где применяется плацебо или другое вмешательство).

# ТИПОВЫЕ МОДЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

- исследования в одной группе;
- исследования в параллельных группах;
- исследования в группах «перекрестной» модели.



### **Схема модели исследования в одной группе**

При проведении исследования в одной группе все испытуемые получают одно и то же лечение. Эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения по каждому испытуемому с его исходным состоянием до лечения.

Подготовительный  
период

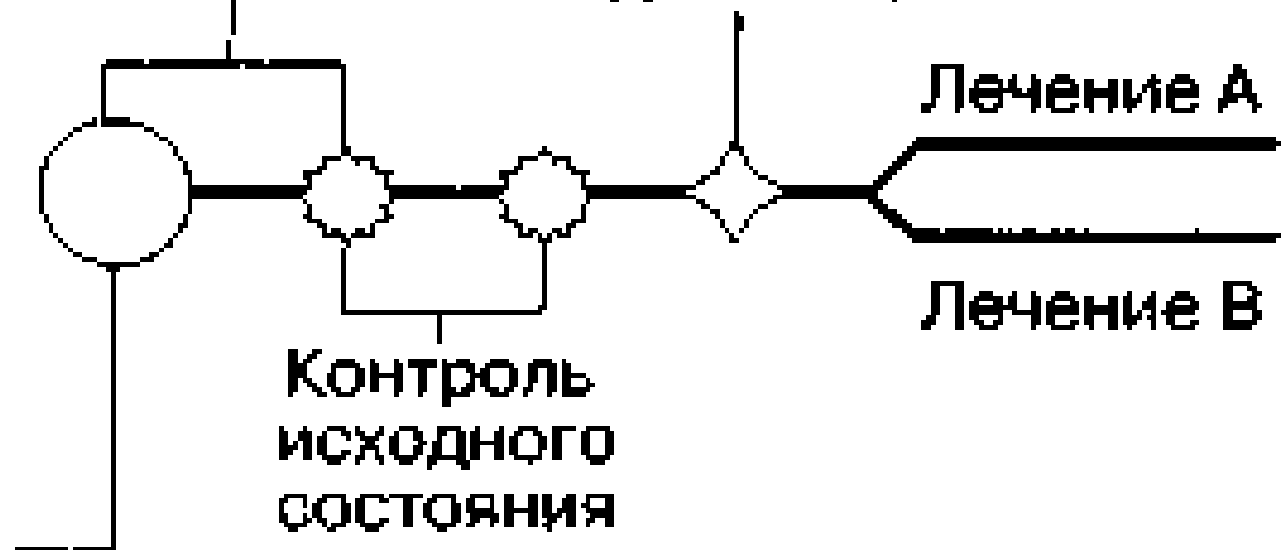
Рандомизация

Лечение А

Лечение В

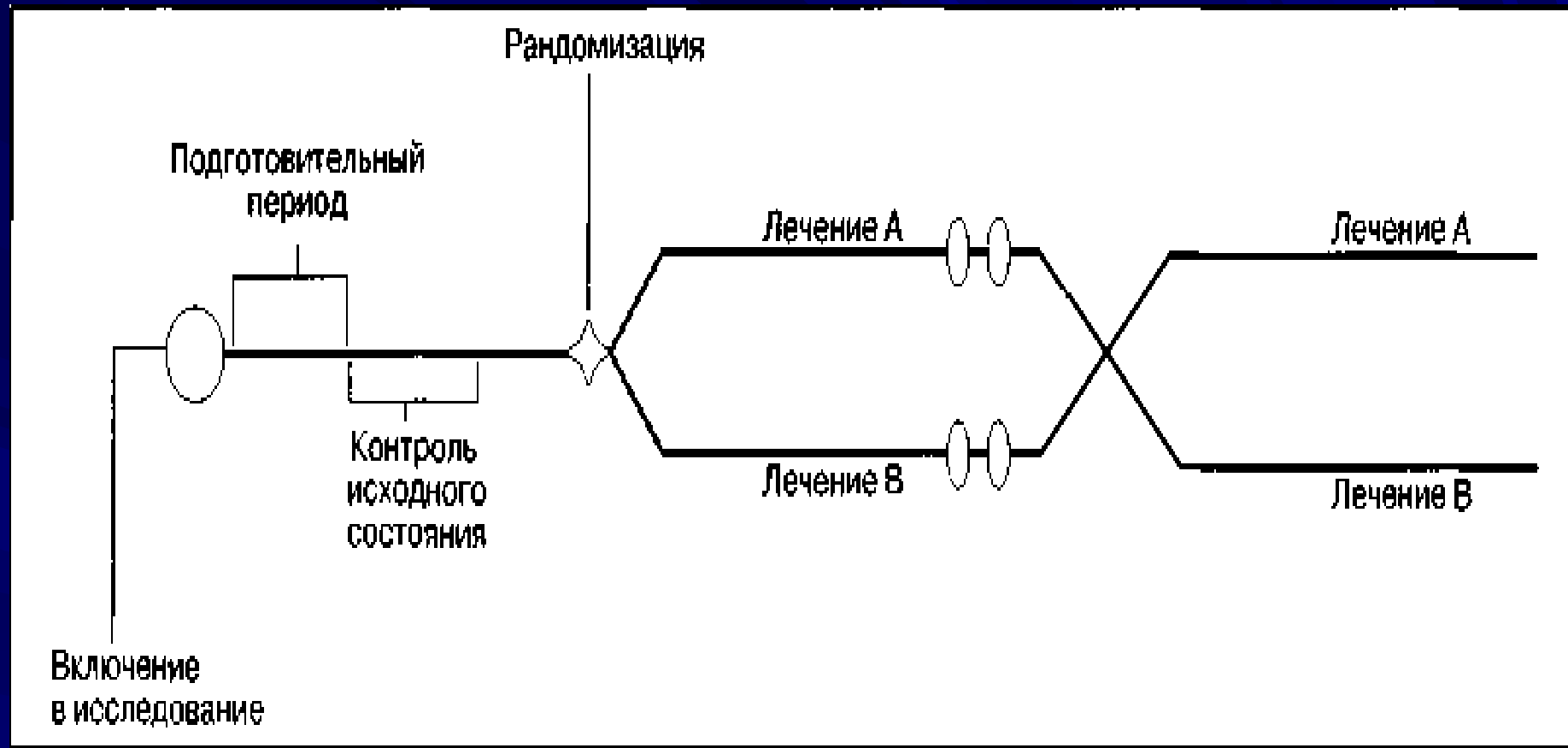
Включение  
в исследование

Контроль  
исходного  
состояния



## Схема модели исследования в параллельных группах

При проведении исследований в параллельных группах испытуемые двух или более групп получают различные курсы лечения или различные дозы лекарственного средства. Для достижения статистической достоверности испытуемые распределяются по группам методом случайной выборки.



## **Схема «перекрестной» модели исследований**

Отличительной особенностью перекрестной модели является возможность оценить эффекты как изучаемого лекарственного средства, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых.

# **СПОСОБЫ КОНТРОЛЯ ПОГРЕШНОСТИ.**

**Погрешность** - это воздействие любого фактора, который систематически приводит к неправильным заключениям в отношении эффектов применяемого лечения.

**Методики контроля погрешности** включают использование:

- контрольных групп;
- метода слепого исследования;
- рандомизации (со стратификацией или без нее).

## **Метод контрольных групп.**

Кроме основной группы, в исследование включается контрольная группа больных, которым назначают плацебо или альтернативное вмешательство.



# Слепое исследование.

Данный метод предполагает, что испытуемый не имеет информации о методах лечения и, таким образом, исключает влияние на результаты лечения субъективных факторов.

В отличие от слепого исследования, открытый метод подразумевает информирование пациента о характере назначенного лечения.

Исследование называется **простым слепым**, когда только пациент не информирован («слеп») относительно назначенного лечения, а исследователь знает, какое лечение было назначено.

Если пациент и исследователь не информированы (оба «слепы») относительно лечения, то исследование называют **двойным слепым**. Протокол исследования известен только куратору.

# Рандомизация

Технология рандомизации предполагает распределение испытуемых в группы методом случайной выборки и одинаковое распределение переменных, которые могут оказать влияние на исходы лечения в группах.

## Методы рандомизации

1. Простая (неограниченная) рандомизация
2. Ограниченная рандомизация
3. Дизайн «подбрасывания монеты» со смещением
4. Дизайн «урна»
5. Стратифицированная рандомизация

## **Простая (неограниченная) рандомизация**

Данный метод подразумевает использование списка случайных чисел. Оптимально применение указанного метода при выборке более 200 человек.

## **Ограниченная рандомизация**

Обеспечивает случайное распределение участников в равные группы, в зависимости от общего количества включенных. Используются два варианта: блочный метод или метод конвертов.

## **Дизайн «подбрасывания монеты» со смещением и дизайн рандомизации «урна»**

Методы рандомизации участников между группами, осуществляемой с определенной вероятностью, которая может меняться в процессе рандомизации (когда различие между группами достигает определенного предела установленной вероятности).

## **Стратификация (стратифицированная рандомизация).**

Распределение больных по группам осуществляется на основе стратификационных признаков, которые могут существенно влиять на исход, исследования.

## Параметры воздействия.

Могут использоваться различные критерии оценки эффективности вмешательства:

### 1. Окончательные, «жесткие» критерии:

а) изменение показателей здоровья в группе, на которую направлено действие лекарственного средства или нелекарственной медицинской технологии (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, число сохраненных лет без инвалидности и т.п.);

б) изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (например, число сохраненных лет качественной жизни (QALY).

## 2. Промежуточные, «суррогатные» критерии:

а) прямые клинические эффекты (например, сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлено действие лекарственного средства или нелекарственного метода лечения - снижение артериального давления, прирост гемоглобина, изменение симптомов заболевания; потеря или восстановление функций);

б) опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.).