



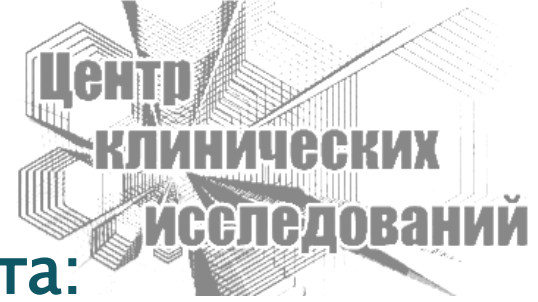
ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Березина В.С., Яценко К.А., Власов А.А., 03.06.2016

Клиническая разработка биопрепаратов

- клиническая оценка фармакодинамики
- клиническая оценка фармакокинетики
- клиническая эффективность
- клиническая оценка безопасности

Особенности КИ биопрепаратов



➤ Риск вариабельности целевого эффекта:

- ✓ сложность структуры, большой размер молекулы → уникальность процесса производства
- ✓ крайняя чувствительность препаратов к условиям хранения и транспортировки

➤ Сложность аналитических процедур, необходимых для оценки конечных точек исследования:

- ✓ необходимость детекции различий между эндогенными соединениями и терапевтическими агентами
- ✓ вынужденное использование методик с небольшой точностью / прецизионностью

Высокие риски по безопасности, требующие интенсивного мониторинга :

- ✓ отложенная иммуногенность, в том числе отложенное усиление иммуногенности
- ✓ «плейотропность» эффектов клеточной терапии, вакцин, моноклональных АТ

Этапы работы над проектом КИ



- ▶ планирование исследования с подготовкой документов для получения разрешения уполномоченных органов;
- ▶ подготовка проведения исследования;
- ▶ клиническая часть исследования;
- ▶ биоаналитическая часть исследования (для исследований с оценкой ФК);
- ▶ оценка полученных данных и составление итогового отчета;
- ▶ архивация документов исследования и завершение проекта.

Уровни управления качеством КИ

➤ Управление персоналом:

- ✓ собственный персонал
- ✓ персонал клинических центров
- ✓ персонал субподрядчиков

➤ Управление документацией:

- ✓ общая документация организации
- ✓ протокол-специфичная документация по каждому конкретному исследованию

➤ Управление процессами:

- ✓ типовые процессы
- ✓ процессы, специфичные для конкретного исследования

**Обеспечение качества на
этапе планирования
клинического исследования
биопрепарата**

Обеспечение качества на этапе планирования КИ биопрепарата

Документация (протокол)



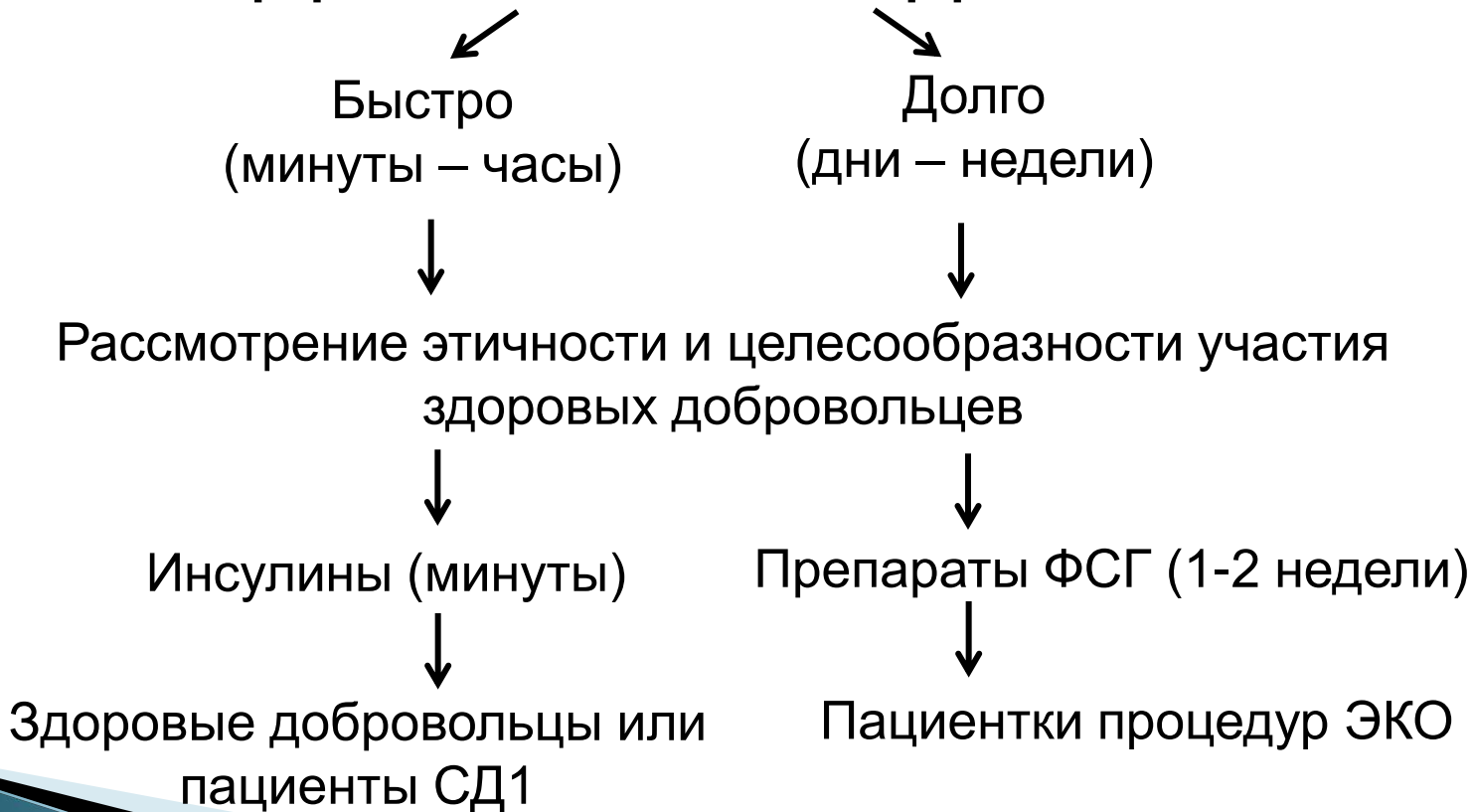
- ▶ критерии включения / невключения
- ▶ конечные точки исследования
- ▶ гипотеза исследования
- ▶ дизайн
- ▶ параметры оценки безопасности

Критерии включения / невключения

Оценка фармакодинамики



Скорость развития клинически значимых фармакодинамических эффектов



Критерии включения / невключения Оценка фармакокинетики (1)



Принятие решения о выборе популяции

Здоровые добровольцы

Пациенты профильной популяции

Увеличение токсического эффекта

Обратимые эффекты

Необратимые эффекты

Однократный прием

Исследование в равновесной концентрации при длительном курсе

Увеличение вариабельности ФК показателей

Низкие риски по безопасности

Высокие риски по безопасности

Увеличение возраста пациентов профильной популяции

Критерии включения / невключения

Оценка фармакокинетики (2)

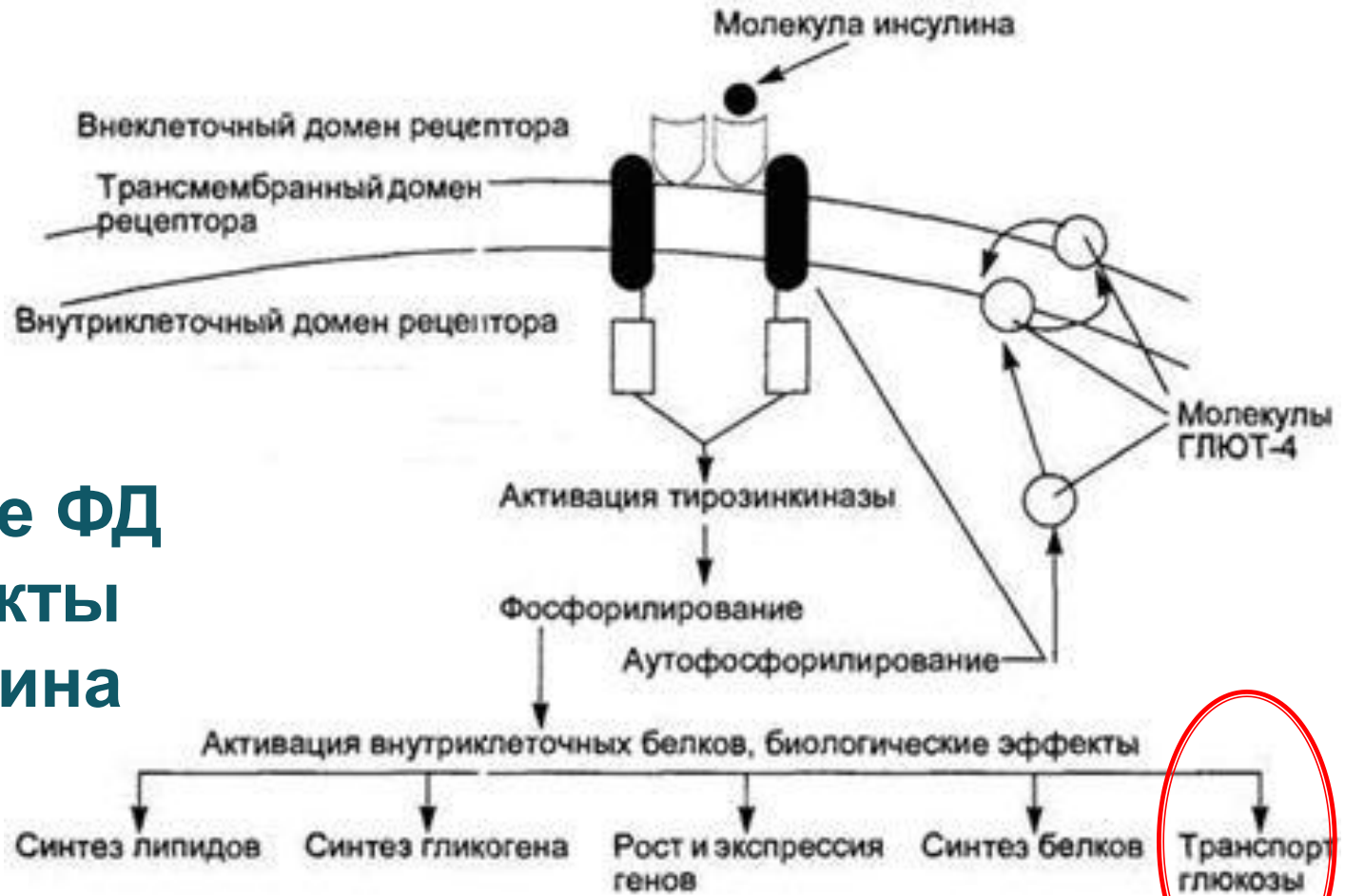
Ограничения в выбранной популяции

- по полу
- по возрасту
- по иммунному статусу
- по генотипу
- по предшествующей / сопутствующей терапии
- анамнестические ограничения

Примеры:

- 1) Исключение пациентов с предшествующей вакцинацией при исследовании ФК параметров вакцин
 - 2) Невключение субъектов с предшествующими реакциями гиперчувствительности (аллергическими реакциями)
 - 3) Интерферон α – скрининговая оценка депрессии с использованием шкалы Бека
 - 4) Невключение субъектов, которым ранее проводилась терапия мАТ
-

Конечные точки Фармакодинамика (1)

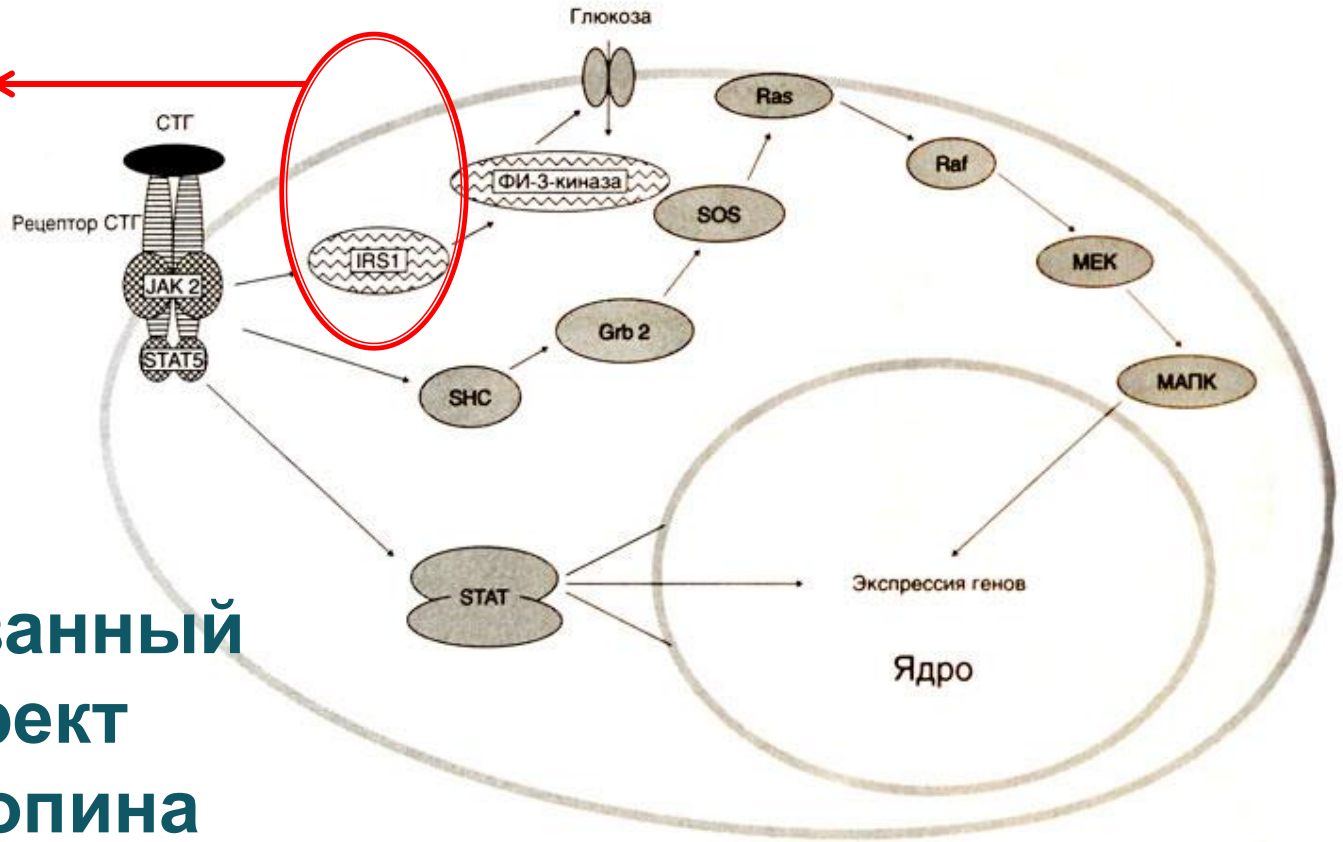


Прямые ФД
эффекты
инсулина

Концентрация глюкозы в крови или контроль
глюкозы на фоне ее в/в введения

Конечные точки Фармакодинамика (2)

Динамика инсулин-
подобного фактора
роста-1



Опосредованный
ФД эффект
соматотропина

Конечные точки



Фармакокинетика, клиническая эффективность и безопасность

Фармакокинетика

- AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}
 - В ряде случаев (для короткоживущих или гетерогенных препаратов) регистрация ФК кривой невозможна → Использование ФД маркеров как свидетельств ФК изменений
-

Клиническая оценка эффективности

- чувствительность
- клиническая значимость
- предпочтительность истинных точек перед суррогатными
- не фармакодинамические параметры!

Примеры:

- 1) Частота клинически значимых сосудистых событий, обусловленных венозной тромбозом (ТГВ, ТЭЛА, смерть) в КИ профилактического применения низкомолекулярных гепаринов
 - 2) Частота успешных беременностей, выношенных как минимум до наступления второго триместра, в КИ эффективности применения препаратов рекомбинантного ФСГ в процедурах ЭКО / ИКСИ
-

Клиническая оценка безопасности

- клиническая значимость
- специфические параметры, обусловленные ФД эффектами - иммуногенность, инфузионные реакции, выброс цитокинов, иммуносупрессия и т.п

Гипотеза



Оригинальные биологические препараты

- гипотеза превосходства (superiority) клинического эффекта над наилучшим существующим лечением для данной популяции пациентов, зарегистрированным на территории РФ и/или плацебо
- +
- Неменьшая безопасность (по сравнению с другой терапевтической схемой) или удовлетворительное соотношение пользы и риска (при сравнении с плацебо)

Пример:

Меньшая частота заболеваемости гриппом в КИ профилактического применения гриппозной вакцины в сочетании с приемлемой иммуногенной активностью

Биоаналогичные препараты

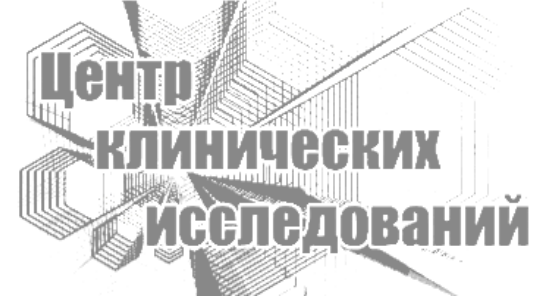
- рекомендуется non-inferiority + доп. проверка теста на превосходство
- использование equivalence нежелательно вследствие повышения числа клинически значимых ошибок при интерпретации соответствия клинического эффекта критериям биоаналогичности

Дизайн



- Чаще используется параллельный дизайн, в том числе для оценки фармакокинетики (меньшая вариабельность оцениваемых параметров)
- +
→ При значительной вариабельности ФК параметров – исследование равновесных концентраций
- Необходимо учитывать эндогенный фон для биопрепаратов, полученных из крови / мочи человека, рекомбинантных препаратов и т.п., в том числе применимо подавление эндогенного фона (препараты ФСГ, инсулины)
- Длительный период последующего за терапией наблюдения (для адекватной оценки безопасности)

Оценка безопасности (1)



- **Невключение в исследование всех пациентов/добровольцев с предрасположенностью к развитию НЛР:**
пациенты с аллергией, пациенты с ослабленным иммунитетом, вакцинация до исследования, пациенты, которым ранее проводилась терапия МАТ, и т.д
- **Основные нежелательные реакции должны отслеживаться динамически с момента введения препарата**
- **Продолжительный мониторинг безопасности (длительный период полувыведения, отсроченные НЯ/НЛР)**
- **Оценка иммуногенности:**
 - а) общее содержание антител и их фракций (нейтрализующие, элиминирующие и т.д)
 - б) скрининг наличия анти-лекарственных антител до начала исследования, в ходе исследования и в период последующего наблюдения (до 1 года и более).
 - в) следует учитывать природу препарата, а также механизм его действия

Оценка безопасности (2)



Параметры оценки безопасности, специфичные для препарата / группы препаратов

Примеры:

- 1) Эритропоэтины – мониторинг тромбозэмболических осложнений (коагулограмма)
- 2) Рекомбинантный ФСГ – синдром гиперстимуляции яичников
- 3) Низкомолекулярные гепарины – динамический контроль содержания тромбоцитов, использование шкал оценки кровотечений.
- 4) Интерферон α – оценка депрессии с использованием шкалы Бека
- 5) Инфликсимаб у пациентов с болезнью Крона - оценка иммунного статуса

Обеспечение качества на этапе планирования КИ биопрепарата

Другие аспекты



- ▶ Обученный персонал с опытом работы с биологическими препаратами
- ▶ Квалифицированный медицинский эксперт исследования (желательно – группа экспертов по клинической эффективности, механизму действия препарата и безопасности)
- ▶ Процедуры оценки качества итогового протокола с учетом требований методических документов
- ▶ Оценка применимости положений протокола в условиях клинической практики

**Обеспечение качества на
этапе подготовки
проведения исследования
биопрепарата**

Подготовка к запуску КИ биопрепарата Обеспечение качества (1)



- ▶ Выбор и оценка клинических центров
- ▶ Выбор и оценка централизованных лабораторий, установление и обоснование норм лабораторных обследований
- ▶ Стандартизация используемых расходных материалов и реактивов
- ▶ Разработка плана управления данными и ИРК
- ▶ Разработка СОП исследования, учетной документации и заполняемых форм

Подготовка к запуску КИ биопрепарата

Обеспечение качества (2)



- ▶ Оценка рисков и разработка плана мониторинга
- ▶ Установление требований к маркировке, упаковке, транспортированию и хранению исследуемого препарата
- ▶ Установление требований к обращению с биологическими образцами
- ▶ Распределение обязанностей в команде проекта (в исследовательских центрах и остальных организациях)
- ▶ Обучение команды проекта

Обеспечение качества на клиническом этапе исследования биопрепарата

Клиническая часть исследования

Обеспечение качества



- ▶ Контроль работы мониторов (ко-мониторинг, аудит)
- ▶ Постоянный анализ причин отклонений от графика проекта
- ▶ Системный анализ отклонений от протокола
- ▶ Периодическая повторная оценка рисков, анализ тенденций снижения / повышения отдельных рисков
- ▶ Управление данными до завершения участия всех субъектов исследования
- ▶ Промежуточная оценка безопасности, межцентровые сравнения

Обеспечение качества на биоаналитическом этапе исследования биопрепарата

Биоаналитическая часть исследования

Обеспечение качества



- ▶ Регистрация всех отклонений
- ▶ Регулярная оценка степени прослеживаемости всех фактических данных
- ▶ Регулярная оценка соответствия критически значимых процедур требованиям компании–спонсора

**Обеспечение качества
исследования биопрепарата
на этапе оценки полученных
данных**

Составление отчета

Обеспечение и контроль качества



- ▶ Соответствие перечня субъектов, данные которых включены в итоговый анализ, таблицам отклонений, а также диаграмме распределения субъектов исследования
- ▶ Соответствие статистического анализа статистическому плану исследования, документирование всех отклонений
- ▶ Корреляция суммированных данных и данных, приведенных в индивидуальных перечнях
- ▶ Детализированная информация о движении, учете и хранении исследуемых продуктов

Обеспечение качества на завершающем этапе исследования биопрепарата

Завершение проекта

Обеспечение и контроль качества



- ▶ Проведение закрывающего визита после получения и уточнения всех данных, в том числе из центральных лабораторий, закрытия итоговой базы данных, их статистической обработки и составления первой версии отчета о клиническом исследовании
- ▶ Соответствие основных документов исследования пункту 8 правил GCP
- ▶ Создание электронной копии всех документов исследования



Генеральная ответственность за надлежащее проведение клинического исследования лежит на компании-спонсоре

Минимальные действия компании-спонсора при делегировании полномочий в отношении КИ:

- ✓ разработка и использование письменных процедур контроля CRO и требований к предоставляемой отчетности
- ✓ аудиты работы клинических центров
- ✓ контроль отдельных положений протокола
- ✓ контроль файла исследования
- ✓ контроль итогового отчета



ВАШЕ ПРЕИМУЩЕСТВО

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

ВОПРОСЫ?

191014, Санкт-Петербург, ул. Чехова, д. 14.

тел./факс: +7(812)719-73-15

<http://www.centre-ct.ru>

contact@centre-ct.ru