

Регулирование клинических исследований и регистрации лекарственных средств в соответствии с требованиями ЕАЭС

В.В. Малинин

доктор медицинских наук, профессор

**кафедра регуляторных отношений и надлежащих практик
Санкт-Петербургской государственной химико-
фармацевтической академии**

Доказательная медицина



Доказательная медицина и принципы разработки лекарств (GLP, GCP, GMP)

- **Безопасность.**
- **Эффективность.**
- **Качество.**

Классы и уровни доказательности клинических исследований

Класс доказательности – отношение ожидаемой пользы к возможному риску.

Уровень доказательности – это показатель, помогающий понять, насколько рекомендации обоснованы (доказаны).

Цифры обозначают уровень доказательности результатов научных исследований. Буквы обозначают уровень доказательности принятых рекомендаций.

- *Класс (уровень) I (A)*: большие двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, а также данные, полученные при мета-анализе нескольких рандомизированных контролируемых исследований.
- *Класс (уровень) II (B)*: небольшие рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчёты проводятся на ограниченном числе пациентов.
- *Класс (уровень) III (C)*: нерандомизированные клинические исследования на ограниченном количестве пациентов (диссертации).
- *Класс (уровень) IV (D)*: выработка группой экспертов консенсуса по определённой проблеме, основанные на личных наблюдениях.

Базы данных доказательной медицины

- **Evidence – based Medicine Reviews from Ovid Technologies (www.ovid.com)** содержит несколько электронных баз данных, включая и специализированные.
- **Cochrane Library (www.update-software.com)** содержит систематизированные обзоры исследований в области охраны здоровья.
- **Best Evidence (www.acronline.org)** содержит отдельные исследования и систематизированные обзоры более 100 медицинских журналов, отличающихся высоким научным качеством и клинической значимостью.
- **Medline** – самая большая в мире база данных фундаментальных и прикладных исследований. Основа для поиска специализированных баз данных.

- **США:** FDA (Food and Drug Administration) (1906 г.) - Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств - агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США.
- **ЕС:** EMA (European Medicines Agency) (1995 г.) - Европейское агентство лекарственных средств. **Комитет по лекарственным препаратам для человека ЕМА** выполняет работу в рамках Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека - ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). **Европейская комиссия - исполнительный орган Евросоюза - утверждает решения о выдаче регистрационного удостоверения.**
- **РФ:** Министерство здравоохранения (1992 г.) (Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств), Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) (2004 г.), Министерство промышленности и торговли (2008 г.) (Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик (2014 г.).

Основные нормативные документы, регламентирующие клинические исследования и регистрацию лекарственных средств в РФ

- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Федеральный закон от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон "Об обращении лекарственных средств».
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 52379 - 2005 «Надлежащая клиническая практика».
- Национальный стандарт РФ ГОСТ Р ИСО 14155 - 2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика».

Регуляция обращения лекарственных средств в ЕАЭС

- С 6 мая 2017 г. начал функционировать единый рынок лекарственных средств ЕАЭС.
- Вступили в силу 26 документов, включая 21 решение Совета ЕЭК, 4 решения и 1 рекомендацию Коллегии ЕЭК.
- С целью урегулирования вопросов в сфере обращения лекарственных средств в ЕАЭС будет создан Экспертный комитет по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии.

Регулирование клинических исследований лекарственных средств в ЕАЭС

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 75 «Об утверждении Положения об Экспертном комитете по лекарственным средствам».
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения».

- **Стандарт GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика)** - международный стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, ведения документации и отчётности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования).
- Соответствие исследования этому стандарту говорит о публичном соблюдении прав участников исследования, правил по обеспечению их безопасности, стремления к ненанесению вреда, а также требований к достоверности исследований. Эти правила были инициированы в Хельсинкской декларации («Declaration of Helsinki») Международной конференции по гармонизации («International Conference on Harmonisation», ICH).

ОСОБЕННОСТИ GCP EAЭС

- Регламентирует клинический этап разработки ЛС.
- Обязательна для всех исследований на человеке.
- Сертифицируется врач-исследователь, инспектируется отдельное исследование.
- Нет установленной формы сертификата для врача-исследователя.
- Приложения включают требования к формированию отчета и фармаконадзору на этапе КИ.

Цели клинических исследований (КИ) лекарственных препаратов для медицинского применения

- Установление безопасности лекарственных препаратов для здоровых добровольцев и (или) переносимости их здоровыми добровольцами.
- Подбор оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения для пациентов с определенным заболеванием, оптимальных доз и схем вакцинации иммунобиологическими лекарственными препаратами здоровых добровольцев.
- Установление безопасности лекарственного препарата и его эффективности для пациентов с определенным заболеванием, профилактической эффективности иммунобиологических лекарственных препаратов для здоровых добровольцев.
- Изучение возможности расширения показаний для медицинского применения и выявления ранее неизвестных побочных действий зарегистрированных лекарственных препаратов.

Основная цель современного клинического исследования – это влияние не на мягкие (суррогатные) конечные точки (например, снижение АД, нормализация лабораторных показателей), а предупреждение возникновения негативных твердых конечных точек (например, отражающих такие показатели, как продолжительность жизни, смертность, частота развития патологии, качество жизни).

Основные участники КИ (субъекты КИ)

- Заказчик – Спонсор.
- Монитор – Спонсор/контрактная исследовательская организация.
- Исполнитель - Исследовательские центры и исследователи, лаборатории.
- Субъект исследования – пациенты/здоровые добровольцы.

- Ключевой фигурой при разработке и исследовании ЛС является **клинический проектный менеджер (Clinical Project Manager - CRM)**.
- CRM, специализирующийся на клинических исследованиях, несет полную ответственность за планирование, исполнение, медицинский и научный надзор, а также за проведение клинических исследований с целью обеспечения точности данных и соответствия положениям GCP.

Нормативные основы работы клинического центра

- Наличие у клинического центра лицензии (иного разрешения) на исследовательскую деятельность в соответствии с локальным законодательством.
- Аккредитация **КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА** на соответствие:
 - ГОСТ ISO 9001-2011 (2015) «Система менеджмента качества».
 - ГОСТ Р ИСО 9004-2010 «Менеджмент для достижения устойчивого успеха организации».
 - ГОСТ 31882-2012 «Принципы Надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение принципов GLP к компьютеризированным системам».
 - ГОСТ 31887-2012 «Принципы Надлежащей лабораторной практики (GLP). Организация и контроль архивов».
- Наличие аккредитации **ЛАБОРАТОРНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ** центра на соответствие стандартам:
 - ГОСТ Р ИСО 15189-2015 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности».
 - ГОСТ 31891-2012 «Принципы Надлежащей лабораторной практики (GLP). Применение принципов GLP к исследованиям in vitro».
 - ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».
- Положительные результаты аудиторских (инспекторских) проверок клинического центра.

Объекты КИ

Объектом клинического исследования является лекарственная форма фармакологически активного вещества или плацебо, изучаемые или используемые для контроля в клиническом исследовании, или зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения в случае, если способ его применения отличается от утвержденного (в рамках процедуры государственной регистрации), а также при его использовании по новому показанию или для получения дополнительной информации по утвержденному показанию.

Объем программы клинических исследований в значительной степени зависит от типа испытываемого препарата:

- Оригинальный (инновационный) лекарственный препарат.
- Орфанный (редкий) лекарственный препарат.
- Препарат «терапии прорыва».
- Воспроизведенный лекарственный препарат (дженерик).
- Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением.
- Гибридный лекарственный препарат.
- Фиксированная комбинация.
- Биоаналоговый лекарственный препарат.

Этапы проведения КИ

1. Планирование проведения и подготовка к КИ.
2. Получение разрешения на проведение КИ.
3. Непосредственно проведение КИ (инициация центров, набор пациентов, мониторинг исследования).
4. Закрытие базы данных (и закрытие центров) и подготовка отчета о КИ.
5. Документирование и архивирование материалов КИ.

Отдельно следует выделить такие процессы, как аудит КИ и осуществление фармаконадзора в КИ.

Перечень необходимых документов для получения разрешения на проведение КИ

- Заявление о выдаче разрешения на КИ.
- Копии документов, подтверждающих уплату госпошлины.
- Протокол КИ.
- Брошюру исследователя.
- Информационный листок пациента.
- Сведения об опыте работы исследователей (т.н. CV или резюме).
- Сведения об исследовательских центрах, в которых предполагается проведение КИ (список с названиями, адресом и контактными данными).
- Сведения о предполагаемых сроках проведения исследования.
- Копию договора обязательного страхования субъектов исследования.
- Информацию о составе лекарственного препарата.
- Документ, составленный производителем препарата и содержащий характеристики и сведения о лекарственном препарате (паспорт качества).
- Копию лицензии на производство лекарственных средств или копию заключения о соответствии производителя требованиям GMP.

Основные документы КИ

- **Протокол** - документ, который описывает цели, дизайн, методологию, статистические аспекты и организацию исследования.
- **Информированное согласие** - представляет собой процедуру добровольного подтверждения субъектом своего согласия на участие в конкретном исследовании после получения информации обо всех значимых для принятия им решения аспектах исследования.
- **Брошюра исследователя** - представляет собой сводное изложение результатов клинического и доклинического изучения исследуемого продукта, значимых для его исследования у человека.
- **Индивидуальная регистрационная карта (ИРК)** - документ на бумажном, электронном или оптическом носителе, предназначенный для внесения всей предусмотренной протоколом и подлежащей передаче спонсору информации по каждому субъекту исследования.

- Все действия в рамках проведения КИ должны осуществляться по **стандартным операционным процедурам (СОП) (standard operating procedures; SOPs)**. Это подробные письменные инструкции, предназначенные для достижения единообразия при осуществлении определенной деятельности.
- После получения разрешения на КИ начинается этап проведения КИ. Он начинается с инициации (открытия) исследовательских центров, в которых далее идет набор пациентов. Данная процедура включает обеспечение центра всеми необходимыми документами и материалами (в т.ч. препаратом). После одобрения протокола локальным этическим комитетом в центрах можно начинать набор пациентов.
- После включения первых пациентов в центре начинаются процедуры рутинного мониторинга.

Контроль за КИ

- **Аудит** - систематическая и независимая проверка относящихся к исследованию деятельности и документации, проводимая для подтверждения соответствия этой деятельности, а также процедур сбора, анализа и представления данных протоколу, стандартным операционным процедурам спонсора, надлежащей клинической практике и применимым требованиям.
- **Инспекция** - действие уполномоченного органа, заключающееся в проведении официальной проверки документов, инфраструктуры, записей, соглашений по обеспечению качества и любых других источников, которые расцениваются уполномоченным органом как относящиеся к исследованию и которые могут быть расположены в исследовательском центре, на объектах спонсора и (или) контрактной исследовательской организации или в других организациях, которые, по мнению уполномоченного органа, требуют инспектирования.
- **Мониторинг** - деятельность, заключающаяся в контроле за ходом клинического исследования, обеспечении его проведения, сбора данных и представления результатов в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами, надлежащей клинической практикой и применимыми требованиями.

- Спонсор должен представлять информацию обо всех **серьезных непредвиденных нежелательных реакциях (СННР)** на исследуемый препарат, выявленных в ходе КИ, одобренных к проведению в государстве - члене Евразийского экономического союза (далее - Союз) в уполномоченный орган государства - члена Союза, на территории которого проводится КИ исследуемого препарата, и Экспертный совет организации (Независимый этический комитет) (ЭСО (НЭК)) соответствующих клинических центров в соответствии с процедурами ЭСО (НЭК):
- не позднее 7 календарных дней с даты получения информации о выявлении СННР, в случае если они привели к смерти или представляли угрозу для жизни;
- не позднее 15 календарных дней с даты получения информации о выявлении СННР для остальных серьезных непредвиденных нежелательных реакций.

Регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения предоставляется в формате CTD (**Common Technical Documentation - Общий технический документ**), который содержит пять основных модулей:

1. Административная и предписывающая информация.
2. Резюме общего технического документа.
3. Качество (Система обеспечения качества).
4. Отчёты по доклиническим исследованиям
5. Отчёты по клиническим исследованиям.

Процедуры регистрации лекарственных средств в ЕС

- Национальная.
- Децентрализованная.
- Процедура взаимного признания.
- Централизованная (биологические ЛС и другие препараты, произведённые с использованием высокотехнологичных процедур; препараты, предназначенные для лечения ВИЧ/СПИД, нейродегенеративных, онкологических заболеваний, сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний и других иммунных дисфункций, вирусных заболеваний; препараты для лечения орфанных заболеваний) .

Регулирование регистрации лекарственных средств в ЕАЭС

- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 84 «О порядках формирования и ведения единого реестра зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и информационных баз данных в сфере обращения лекарственных средств».

Регистрация лекарственных средств в ЕАЭС

- До 31 декабря 2020 года по выбору заявителя регистрация лекарственного препарата может осуществляться либо в соответствии с Правилами ЕАЭС, либо в соответствии с законодательством государства-члена. При этом лекарственные препараты, зарегистрированные в соответствии с законодательством государства-члена, допускаются к обращению только на территории государства-члена, уполномоченный орган которого выдал регистрационное удостоверение.
- С 1 января 2021 г. регистрировать лекарственные препараты будут только по единым правилам. Досье всех лекарств, зарегистрированных по национальным правилам, до 31 декабря 2025 г. необходимо привести в соответствие с правилами ЕАЭС. С 1 января 2026 г. оборот препаратов, не прошедших процедуру регистрации или приведения в соответствие с требованиями ЕАЭС, будет прекращён.
- **Единая регистрация будет осуществляться путем процедур взаимного признания или децентрализованной.**
- До конца 2018 г. при осуществлении единой регистрации заявитель имеет право предоставить национальный сертификат GMP, выданный уполномоченными органами государств-членов союза. При отсутствии национального сертификата GMP выполняется обязательное инспектирование в рамках регистрации.

Регистрации подлежат

Лекарственные препараты,
предназначенные для обращения на
общем рынке лекарственных средств
в рамках Союза или на территории
одного из государств-членов.

Регистрации не подлежат

- Лекарственные препараты, изготовленные в аптеках.
- Фармацевтические субстанции.
- Лекарственные препараты, предназначенные для проведения доклинических и клинических исследований.
- Лекарственные средства, ввезенные физическими лицами для личного применения.
- Радиофармацевтические лекарственные препараты, изготовленные непосредственно в медицинских организациях в порядке, установленном уполномоченными органами.
- Лекарственные препараты, не предназначенные для реализации на таможенной территории Союза.
- Образцы лекарственных препаратов, предназначенные для регистрации, и стандартные образцы.
- Лекарственные препараты, предназначенные для использования в качестве выставочных образцов.

- Запрещается регистрация **под одним торговым наименованием** лекарственных препаратов, имеющих **различный качественный состав действующих** веществ.
- Допускается регистрация **одного лекарственного препарата с различными торговыми наименованиями** в разных государствах-членах в некоторых случаях.

До подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата уполномоченные органы или экспертные организации государств-членов вправе по запросу заявителя проводить научные и предрегистрационные консультации в соответствии с законодательством государств-членов, по вопросам, связанным с проведением аналитических испытаний, доклинических и клинических исследований (испытаний), аспектам процедуры регистрации, в том числе по вопросам, касающимся квалификации, разновидности заявления на регистрацию лекарственного препарата с целью определения объема документов и данных регистрационного досье, в отношении комплектности регистрационного досье, определения аффилированных лиц в государствах признания, формата подачи заявления и регистрационного досье, необходимости предоставления образцов лекарственного препарата, стандартных образцов, материалов, специфических реактивов, расходных материалов, необходимых для проведения лабораторной экспертизы качества в экспертной организации или по ее назначению, и по другим вопросам.

Этапы регистрации лекарственных средств:

- Подача заявления о государственной регистрации лекарственного препарата и необходимых документов, из которых формируется регистрационное досье на лекарственный препарат для медицинского применения (**после завершения клинических исследований**).
- Экспертиза лекарственных препаратов (включая экспертизу документов, представленных для определения возможности рассматривать лекарственный препарат для медицинского применения при осуществлении государственной регистрации в качестве орфанного лекарственного препарата; экспертизу предложенных методов контроля качества лекарственного средства и качества представленных образцов лекарственного средства с использованием этих методов (экспертиза качества лекарственного средства), экспертизу отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата).
- Выдача регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

- По результатам регистрации лекарственного препарата уполномоченный орган каждого государства-члена, зарегистрировавшего лекарственный препарат, выдает регистрационное удостоверение лекарственного препарата, подтверждающее факт его регистрации.
- Регистрационное удостоверение лекарственного препарата выдается по единой форме.
- При утрате или повреждении регистрационного удостоверения лекарственного препарата по заявлению держателя регистрационного удостоверения уполномоченный орган, выдавший это регистрационное удостоверение, выдает его дубликат.
- Срок действия регистрационного удостоверения на впервые регистрируемый лекарственный препарат в референтном государстве составляет 5 лет. По истечении указанного срока выдается бессрочное регистрационное удостоверение лекарственного препарата при условии подтверждения его регистрации (перерегистрации).

Большинство результатов КИ будут доступны через Международную платформу для регистрации КИ ВОЗ (WHO International Clinical Trials Registry Platform), базу данных о КИ, объединяющую данные из 17 реестров в мире, включая *ClinicalTrials.gov* США, Реестр КИ ЕС, Реестры КИ Китая и Индии и многие другие.

Благодарю за внимание!