



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

РОЗРОБКА КРИТЕРІЇВ ОЦІНКИ МІСЦЬ ПРОВЕДЕННЯ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЗА УЧАСТІ ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: клінічне випробування, біоеквівалентність, здорові добровольці, місце проведення дослідження.

Ключевые слова: клиническое испытание, биоэквивалентность, здоровые добровольцы, место проведения исследования.

Key words: clinical research, bioequivalence, healthy volunteers, trial site.

Згідно з вимогами ICH GCP і діючих регуляторних вимог, спонсор клінічного випробування відповідає за вибір місця проведення дослідження та дослідників. Проведено анкетування фахівців у сфері клінічних досліджень, систематизовано специфічні вимоги та розроблено критерії оцінки місця проведення клінічних випробувань за участю здорових добровольців. Розроблені критерії дозволяють спонсорам клінічних випробувань або його представникам (контрактним дослідницьким організаціям) ще на етапі підготовки клінічного випробування адекватно оцінити можливості місця проведення дослідження, здійснити його обґрунтований вибір, а також обрати дослідників для проведення клінічних досліджень I фази або досліджень біоеквівалентності лікарських засобів.

В соответствии с требованиями ICH GCP и действующих регуляторных требований, спонсор клинического испытания отвечает за выбор места проведения исследования и исследователей. Проведено анкетирование специалистов в сфере клинических исследований, систематизированы специфические требования и разработаны критерии оценки места проведения клинических испытаний при участии здоровых добровольцев. Разработанные критерии позволяют спонсорам клинических испытаний или его представителям (контрактным исследовательским организациям) еще на этапе подготовки клинического испытания адекватно оценить возможности места проведения исследования, осуществить обоснованный выбор места проведения исследования, а также выбрать исследователей для проведения клинических исследований I фазы или исследований биоэквивалентности лекарственных средств.

In accordance with the requirements of ICH GCP and regulator requirements, the sponsor of clinical trials is responsible for the choice of places of trial site and researchers. Authors are surveyed by questionnaire of specialists in the field of clinical researches, specific requirements are systematized and the criteria of estimation of trial sites for clinical researches with participation of healthy volunteers are worked out. This criteria allow Sponsors of clinical trials or their representatives (contract research organizations) to estimate possibilities of trial sites, to carry out reasonable choice of trial sites and researchers for clinical trials Phase I or bioequivalence studies of medicinal products on the stage of preparation of clinical research.

За вимогами ICH GCP, спонсор клінічного випробування (КВ) відповідає за вибір дослідників і лікувально-профілактичного закладу (ЛПЗ) – місця проведення дослідження (МПД). Вибір може здійснюватись із залученням власних спеціалістів спонсора (моніторів, аудиторів, фахівців з якості), делегуванням цієї функції контрактним дослідним організаціям або фахівцям за контрактом, але у будь-якому випадку відповідальність за належний вибір несе спонсор. Найчастіше цю функцію виконує монітор, призначений спонсором.

Оцінка можливостей МПД з підбору досліджуваних осіб і кваліфікований персонал є одними з ключових аспектів вибору МПД.

КВ I фази та біоеквівалентності та місцям їх проведення присвячені вітчизняні та іноземні публікації та наукові праці [3–6,8,11]. European Medicines Agency и Association of the British Pharmaceutical Industry приділяють особливу увагу МПД для досліджень за участі здорових добровольців, їх вибору та інспектуванню. Нині в Україні процедура вибору ЛПЗ/МПД регламентується вимогами ICH GCP, розділу «Вибір дослідника» Настанови 42-7.0:2005 Лікарські засоби. Належна клінічна практика та розділу V «Вимоги до дослідників та ЛПЗ/місця проведення клінічного дослідження» Наказу Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 р. «Порядок проведення

клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про Комісії з питань етики» [1,6,7]. Однак, вимоги саме для МПД за участі здорових добровольців зазначені коротко, крім того, відсутні обґрунтовані рекомендації для спонсорів КВ та їх представників щодо вибору МПД і дослідників; щодо підвищення ефективності організації та проведення таких досліджень.

МЕТА РОБОТИ

Розробка критеріїв оцінки ЛПЗ/МПД для комплексного підходу до вибору МПД і дослідників для проведення КВ I фази та біоеквівалентності. Визначення та систематизація організаційних аспектів роботи МПД, надання на їх основі практичних рекомендацій для оптимізації організації та проведення КВ за участі здорових добровольців.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети проведено анкетування 191 фахівця в сфері КВ, 26 з яких мали досвід роботи у КВ понад 10 років; 30 – від 5 до 10 років; 35 – від 3 до 5 років; 27 – 2–3 роки; 73 особи мали мінімальний досвід (менше 2 років). Аналіз результатів цього опитування проводили за допомогою методів експертних оцінок і попарних порівнянь, а також з використанням методики стратифікації та якісного порівняння.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Враховуючи, що запропоновані в анкетах питання стосувались організаційних аспектів забезпечення належного проведення КВ І фази та БЕ, на першому етапі проведено аналіз складу респондентів за функціональними обов'язками, які вони виконують при проведенні цих досліджень (рис. 1).

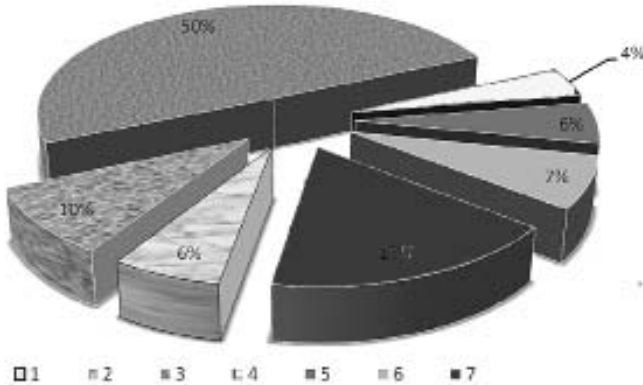


Рис. 1. Функції респондентів у КВ:

1 – керівник МПД, спеціальної клініки для проведення КВ І фази та біоеквівалентності, головний лікар МПД; 2 – відповідальний дослідник; 3 – лікар-дослідник/співдослідник; 4 – співробітник компанії-спонсора дослідження; 5 – координатор дослідження/менеджер проекту, менеджер МПД; 6 – монітор клінічного дослідження; 7 – експерти державного регуляторного органу та Центральної комісії з питань етики МОЗ України.

Потрібно відзначити, що 56% респондентів безпосередньо беруть участь в організації та проведенні КВ І фази та БЕ, з яких 50% є лікарями-дослідниками або співдослідниками, а 6% – відповідальними дослідниками. Крім того, до цього аналізу залучені керівники ЛПЗ і МПД (6% від загальної кількості респондентів), а також експерти державних регуляторних органів (17%) та представники спонсорів досліджень (7%).

В основній частині анкети опитуваним фахівцям запропоновано 22 питання, що стосувались оцінки значущості

показників відповідності МПД для належного проведення КВ І фази та БЕ, а також заходів із забезпечення якості досліджень.

Результати анкетування обробляли за допомогою методу попарних порівнянь [2], за яким для кожного з експертів проведено порівняння кожного об'єкта послідовно з іншими, сформовано матрицю, за допомогою ітераційної процедури розраховано вектори вагових коефіцієнтів й узагальнено групову оцінку.

У таблиці 1 наведено ранжовані у порядку зростання результати узагальненої групової оцінки 12 критеріїв. Найвищий ранг відповідає найбільшій значущості питання на думку групи експертів.

Розрахований коефіцієнт конкордації показав достатню узгодженість цих оцінок ($W=0,57$) та їх статистичну значущість ($\chi^2=1297,8 > 19,67 = \chi^2_{табл}$).

Оцінка важливості законодавчого й регуляторного забезпечення вимог щодо проведення таких КВ І фази та БЕ проводили за шкалою: «так» – існує необхідна законодавча база та чіткі регуляторні вимоги; «ні» – не існує; «не знаю» – не маю чіткої позиції стосовно цього питання. Якісний аналіз цієї оцінки за результатами загального опитування фахівців показав, що думки експертів щодо відповідності законодавчого і регуляторного забезпечення КВ І фази та БЕ розділилися майже навпіл (рис. 2а). Враховуючи те, що до опитування залучали фахівців з різним досвідом і функціональними обов'язками у КВ, що могло вплинути на результат, проведено стратифікацію загальної вибірки респондентів (рис. 2б).

Результати експертної оцінки дозволили виділити вимоги до МПД і критерії їх оцінки. Так, МПД повинне мати необхідне обладнання та можливість проведення клінічних, лабораторних, інструментальних, функціональних методів дослідження відповідно до умов протоколу КВ. При виборі МПД слід враховувати спеціальні вимоги до організації роботи: можливість проведення або організації проведення за субконтрактом специфічних лабораторних обстежень (ВІЛ

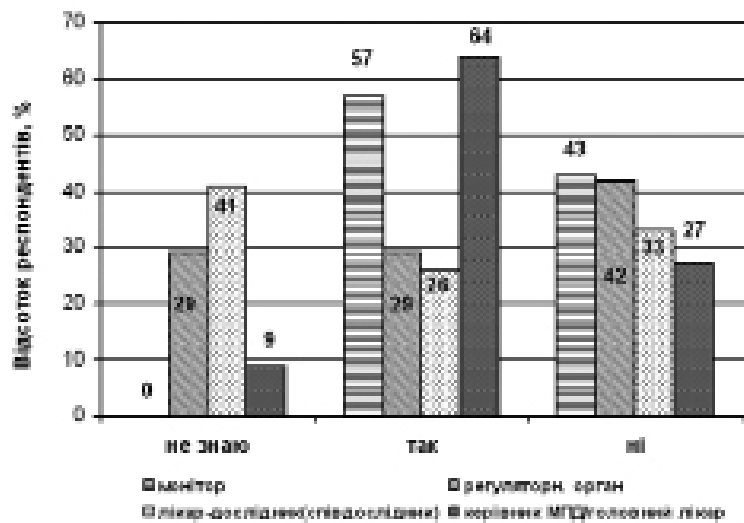
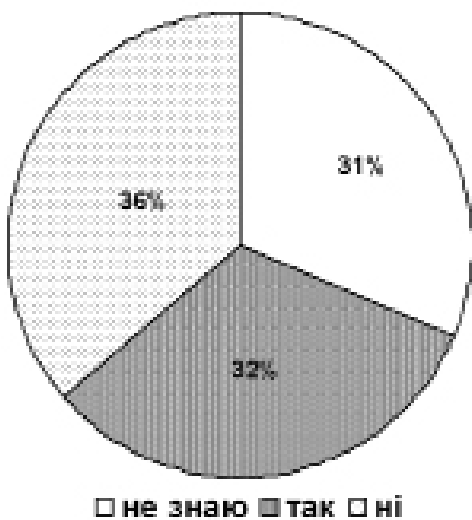


Рис. 2. Оцінка фахівцями існуючої законодавчої бази та регуляторних вимог щодо проведення КВ І фази та БЕ: а) розподіл думки загальної кількості респондентів; б) стратифікація загальної вибірки за функціональними обов'язками респондентів у КВ.



Результати експертної оцінки показників відповідності МПД для проведення КВ I фази та БЕ

Показник	Ітераційний груповий ранг
Наявність кімнати/місця зберігання досліджуваних лікарських засобів з описом умов зберігання, що може забезпечити МПД (наприклад, при спекотній температурі влітку)	6,74
Наявність у МПД спеціально підготованого персоналу та його кількість (співдослідників, медсестер)	6,56
Можливість проведення спеціального навчання фахівців, які беруть участь у цих КВ	6,29
Наявність бази даних здорових добровольців у МПД, де проводяться КВ I фази та біоеквівалентності	5,65
Наявність приміщення/блоку для інтенсивної терапії та його оснащення	5,18
Можливості МПД із забезпечення комфортних умов перебування здорових добровольців у дні госпіталізації (наявність кондиціонерів, телевізору, книг тощо)	4,91
Можливості МПД щодо організації дієтичного харчування з певним графіком прийому їжі здоровими добровольцями в дні госпіталізації	4,90
Наявність у МПД спеціальних приміщень (наприклад, для збору сечі)	4,66
Можливості МПД щодо організації утилізації біоматеріалу	4,53
Обладнання МПД автономним генератором електричної енергії	4,07
Ступінь робочого навантаження Відповідального дослідника й співдослідників крім проведення КВ (викладання, медична практика, суміщення посад тощо)	4,03
Можливість госпіталізації здорового добровольця у стаціонар	2,80

тощо), відбір біозразків, їх зберігання, можливість нагляду за добровольцями.

Дослідники, які братимуть участь у КВ, повинні мати навички надання невідкладної допомоги, високу кваліфікацію, досвід проведення КВ, час і бажання проводити КВ.

Аналіз думки респондентів щодо шляхів забезпечення якості проведення КВ I фази та БЕ (рис. 3) показав, що 68,6% респондентів доцільним вважають проведення спеціальних тренінгів для фахівців, які беруть участь у КВ I фази і БЕ; 15,7% достатнім вважають впровадження лише детальних стандартних операційних процедур (СОП); 7,8% – проведення аналізу проблем, що виникають, а 17,8% респондентів

вважають за необхідне реалізацію трьох складових: забезпечити МПД детальними СОП і контролювати їх виконання, проводити спеціальні тренінги, аналізувати проблеми, що виникають, та знаходити шляхи їх запобігання.

Важливими елементами, за якими слід проводити оцінку МПД за участі здорових добровольців, є:

- наявність у МПД бази даних здорових добровольців;
- можливість альтернативного забезпечення МПД джерелом електричної енергії у випадку аварії або вимкнення;
- комфортні умови перебування здорових добровольців;

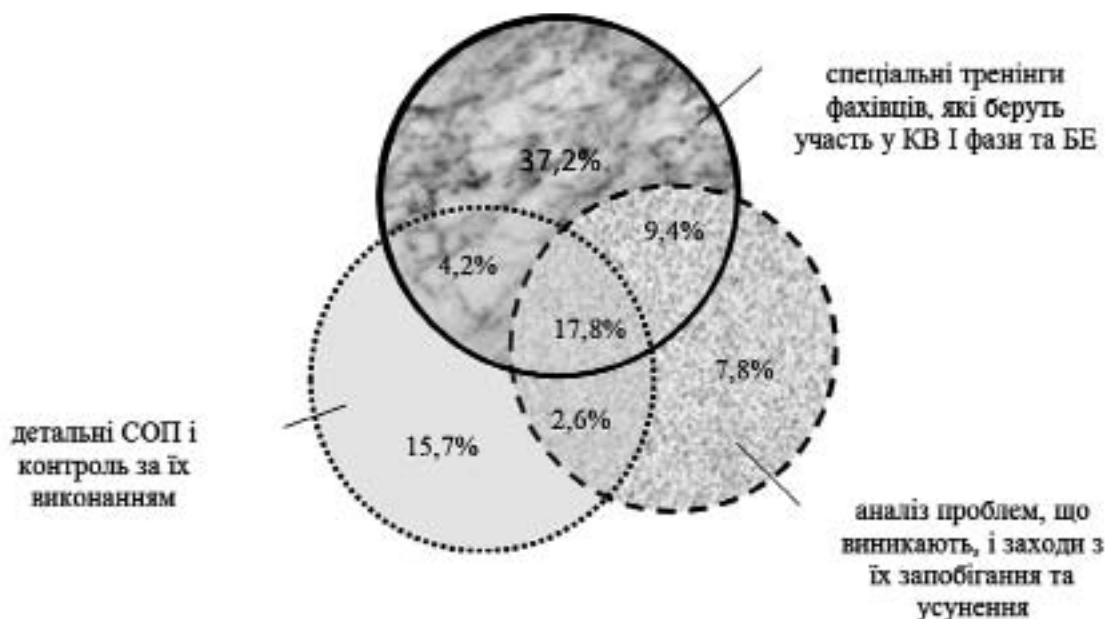


Рис. 3. Заходи з забезпечення якості досліджень КВ I фази та БЕ.



Рис. 4. Необхідність наявної бази даних здорових добровольців у місці проведення дослідження.

- наявність місця зберігання біозразків, можливість організації утилізації або самостійної утилізації біоматеріалу;
- заходи з забезпечення якості даних, отриманих під час КВ;
- спеціальне навчання фахівців, які беруть участь у КВ за участі здорових добровольців;
- архів для зберігання документації КВ.
- Для належного та якісного проведення КВ за участі здорових добровольців та організації роботи МПД рекомендується:
- наявність визначеного та ідентифікованого місця зберігання (кімнати, шафи) документації КВ у місці проведення досліджень;
- організація належних умов зберігання досліджуваних лікарських засобів (кімнати, шафи, температурні умови);
- можливість госпіталізації в стаціонар здорового добровольця;
- наявність кімнати/зони для підготовки стандартизованої їжі;
- забезпечення необхідною кількістю морозильних камер;
- наявність навичок у персоналу надання першої та невідкладної допомоги здоровим добровольцям;
- проведення інструктажу візитерів місця проведення дослідження, особливо в періоди госпіталізації;
- створення комфортних умов перебування здорових добровольців;
- наявність контролю за синхронізацією часу в приміщеннях (палати, лабораторії);
- наявність приміщення/блоку для інтенсивної терапії та його оснащення;
- наявність системи передачі сигналів для виклику медичного персоналу;
- організація постійного нагляду та контролю біозразків здорових добровольців;
- спеціальна підготовка персоналу, проведення тренінгів з ICH GCP;
- за можливості, наявність спеціальних приміщень, наприклад, для збору сечі;
- організація утилізації біоматеріалів, якщо необхідно;
- можливість забезпечити цілодобове спостереження за

станом здоров'я здорових добровольців;

- можливість виконати забори біопроб крові та сечі в заплановані часові точки;
- наявність обладнання та лікарських засобів для надання першої та невідкладної допомоги;
- достатньо приміщень для зручного розташування персоналу та госпіталізації здорових добровольців (палати, сан. вузли, душові та ін.).

Здоровим добровольцям, які беруть участь у КВ і перебувають у місці проведення дослідження, рекомендується ідентифікація спеціальними засобами (браслет, бейдж з кодом дослідження та рандомізаційним номером або інші зручні засоби).

Для стандартизації дій персоналу, належного виконання КВ і забезпечення якості в МПД рекомендовано:

- 1) розробка, своєчасне оновлення та затвердження СОП;
- 2) СОП мають охоплювати всі аспекти роботи МПД;
- 3) виділення окремих груп СОП, наприклад, адміністративні, надання невідкладної допомоги здоровим добровольцям, щодо дій з досліджуваними лікарськими засобами, заповнення документації, дій з біоматеріалами, архівування тощо;
- 4) постійне проведення тренінгів дослідників і персоналу щодо вимог ICH GCP, СОП та з процедур протоколу кожного КВ, обговорення можливих складних організаційних і клінічних ситуацій.

Як приклади рекомендованих СОП зазначених груп можна навести:

- організація спостереження за безпекою здорових добровольців;
- внесення даних здорових добровольців у бази МПД;
- маркування (наприклад, кріопробірок для морозильної камери);
- набір здорових добровольців для участі у КВ;
- організація режиму здорових добровольців при проведенні КВ;
- правила поведінки здорових добровольців у дні госпіталізації;
- проведення скринінгового обстеження здорових добровольців;
- організація харчування здорових добровольців під час проведення КВ;
- забір біопроб крові та сечі;
- центрифугування, підготовка аліквот;
- передача контрольних біопроб на утилізацію;
- передача біозразків до біоаналітичної лабораторії;
- процедура отримання, зберігання, обліку, повернення досліджуваних лікарських засобів;
- облік лікарських засобів для надання невідкладної допомоги здоровим добровольцям.

ВИСНОВКИ

Наведено результати анкетування фахівців та експертів у сфері КВ щодо організаційних питань проведення досліджень за участі здорових добровольців.

Систематизовано специфічні вимоги до місць проведення



досліджень з вивчення біоеквівалентності та проведення I фази КВ, що дозволяє уніфікувати проведення дослідження та покращити його якість.

Надано практичні рекомендації з вибору МПД і вимоги до дослідників, що дозволить спонсору або його представникам (контрактним дослідним організаціям) на етапі підготовки КВ адекватно оцінити можливості МПД і кваліфікацію дослідників.

Наведено практичні рекомендації для проведення КВ за участі здорових добровольців та організації роботи МПД з вивчення біоеквівалентності та I фази КВ дозволять стандартизувати проведення КВ, оптимізувати роботу дослідників.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Руководство по Надлежащей клинической практике/ [Под.ред. Спасокукоцкого А.Л., Ефимцевой Т.К.] // Укр. мед. часопис. – 2002. – №1 (27). – С. 31–41.
2. Давнис В.В. Прогнозные модели экспертных предпочтений: Монография / В.В. Давнис, В.И. Тинякова; Воронеж, гос. ун-т. – Воронеж: Изд-во Воронеж, гос. ун-та, 2005. – 248 с.
3. Зупанець І.А. Методологічні та організаційні аспекти проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців / І.А. Зупанець, М.Г. Старченко, В.С. Добрава // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – №4. – С. 4–10.
4. Зупанець І.А. Особенности проведения I фазы клинических исследований в Украине / И.А. Зупанець // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – №12. – С. 15–18.
5. Зупанець І.А. Розробка моделі організації клінічних випробувань генеричних лікарських засобів / І.А. Зупанець, М.Г. Старченко, В.С. Добрава // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13, №4. – С. 23–27.
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. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про Комісії з питань етики» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до законодавчо-нормативного документа: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
9. Харченко Н.В. Критерии определения клинических учреждений (клинических баз), имеющих право на проведение I фазы клинических испытаний / Харченко Н.В., Ефимцева Т.К., Ковтун Л.И., Распутняк С.С. // Провизор. – 2002. – №9. – Режим доступу: http://www.provisor.com.ua/archive/2002/N9/art_23.php
10. Annex V. To Procedure for Conducting GCP Inspections Requested by the EMEA: Phase I Units. European Medicines Agency Inspections. London, 23 July 2008, EMEA/INS/GCP/197215/2005 / Annex V. – Режим доступу: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004472.pdf
11. Guidelines for Phase I Clinical Trials. Association of the British Pharmaceutical Industry, 2007. – Режим доступу: <http://www.abpi.org.uk/%2Fpublications%2Fpdfs%2Fphase1guidelines.pdf>
12. Patat A. Accreditation of Phase I units and Protection of the Subjects Participating in Clinical Trials in France / Patat A. – Режим доступу: http://www.agah.info/uploads/media/France_CPU_Accreditation_APatat.pdf

Відомості про авторів:

Добрава В.С., к. техн. н., доцент каф. фізики НФаУ, вчений секретар наукового відділу.

Старченко М.Г., аспірант каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.

Зупанець І.А., д. мед. н., професор, Заслужений діяч науки і техніки України, зав. каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.

Котенко О.М., д. мед. н., професор каф. технології ліків НФаУ.

Адреса для листування:

Добрава Вікторія Євгенівна. 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Тел.: (057) 706 30 71.

E-mail: dobrova_vika@mail.ru, nauka@ukrfa.kharkov.ua