

ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПСИХИАТРИИ

Виктория Яворская, к.м.н
Медицинский советник
ООО «ИФАРМА» (ЦВТ «ХимРар»)
г. Химки, МО, Россия

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

История препарата Димебон

Димебон – препарат с преимущественно антигистаминной активностью, разработанный в СССР

С 1983 года используется для лечения аллергии

В начале 1990 – х годов:

- Обнаружена модулирующая активность Димебона в отношении нейротрансмиттерных систем и каналов, включая
 - L-тип кальциевых каналов
 - AMPA и NMDA- глутаматные рецепторы
 - α -адренорецепторы
 - H1 и H2 – гистаминорецепторы и серотониновые 5-HT_{2c}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ рецепторы
- Нейропротективный эффект Димебона предположительно обусловлен уменьшением повышенной проницаемости мембран митохондрий

ИСТОРИЯ ПРЕПАРАТА ДИМЕБОН

Доклинические исследования

С 1990-х годов в России начаты доклинические исследования Димебона в качестве средства, обладающего нейропротекторным эффектом

Результаты:

Получены положительные результаты в животной модели болезни Альцгеймера

ИСТОРИЯ ПРЕПАРАТА ДИМЕБОН

Клинические исследования

2 фаза:

В 2005 году американская компания Medivation инициировала клиническое исследование 2 фазы в 11 российских центрах на 180 пациентах, страдающих легкой и умеренной степенью тяжести болезни Альцгеймера

Результаты:

Опубликованы в журнале Lancet (2008 год):

Лечение Димебоном через 26 недель терапии показало значительное преимущество над терапией Плацебо по шкале ADAS-Cog, при этом Димебон хорошо переносился пациентами

ИСТОРИЯ ПРЕПАРАТА ДИМЕБОН

Клинические исследования

В 2008 году Pfizer приобрел права на разработку Димебона у Medivation на сумму **225 млн. долларов** в качестве предоплаты и на **500 млн. долларов** после проведения исследований

ИСТОРИЯ ПРЕПАРАТА ДИМЕБОН

Клинические исследования

3 фаза:

Инициирована компанией Pfizer совместно с Medivation

Исследование **CONNECTION:**

63 центра в Северной Америке, Европе и Южной Америке, было включено 598 пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести болезни Альцгеймера

Результаты:

Не было обнаружено статистически значимого улучшения в группах пациентов, получавших Димебон, а также не было обнаружено статистически достоверной разницы по шкале ADAS-Cog между группами пациентов, получавших Димебон и Плацебо через 6 месяцев терапии

ИСТОРИЯ ПРЕПАРАТА ДИМЕБОН

Причины провала клинического исследования 3 фазы

Однозначной причины найдено не было,
однако указывалось на:

- Разницу и несовершенство протоколов
- Разницу в подходах к установлению диагноза
- Особенности рейтингования (оценки)
состояния пациентов по оценочным шкалам

ИСТОРИЯ ПРЕПАРАТА ДИМЕБОН

**Следствие провала клинического
исследования 3 фазы:**

- **Репутационные издержки**

Подорвано доверие к клиническим
исследованиям и препаратам,
произведенным в России

КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ДИЗАЙНА КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПСИХИАТРИИ

- Нереализованная потребность в медицине
- Использование плацебо
- Межлекарственные взаимодействия
- Использование оценочных шкал
- Культурные и регуляторные различия географических регионов

НЕРЕАЛИЗОВАННАЯ ПОТРЕБНОСТЬ В ПСИХИАТРИИ

Нозология: Большое Депрессивное Расстройство,
резистентное к предыдущей терапии

Решение:

- Современные антидепрессанты не увеличивают количество дофамина, серотонина или норадреналина в межсинаптическом пространстве, поэтому могут использоваться в качестве дополнительной терапии к текущему (неэффективному) лечению.
- Эффективность исследуемого препарата должна оцениваться с использованием дизайна **Superiority**.

НЕРЕАЛИЗОВАННАЯ ПОТРЕБНОСТЬ В ПСИХИАТРИИ

Нозология: *Шизофрения* – фармакотерапия пациентов, у которых продуктивная симптоматика адекватно не купируется клозапином

Решение:

- Дизайн исследования с присоединением исследуемого препарата или плацебо к текущей терапии
- Дизайн исследования с использованием исследуемого препарата в качестве монотерапии или продолжение приема текущей терапии
- Эффективность исследуемого препарата должна оцениваться с использованием дизайна **Superiority**

НЕРЕАЛИЗОВАННАЯ ПОТРЕБНОСТЬ В ПСИХИАТРИИ

Нозология: *Шизофрения* – когнитивные нарушения и негативные расстройства

Условие: Чтобы адекватно исследовать влияние исследуемого препарата на эти функции, необходимо, чтобы пациент был стабилен по продуктивной психотической симптоматике в течение всего исследования

Решение:

Дизайн исследования с использованием базисной антипсихотической терапии и добавлением исследуемого препарата либо плацебо

МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Задача:

- Присоединение исследуемого препарата к текущей, базовой терапии должно быть обосновано отсутствием межлекарственных взаимодействий между исследуемым препаратом и базовой терапией
- Если концентрация в плазме препаратов базовой терапии или их активных метаболитов увеличится или уменьшится в присутствии исследуемого препарата, то это может негативно повлиять на результаты исследования

Решение:

- Мониторирование уровня концентрации препаратов базовой терапии в плазме в процессе исследования
- Препараты базовой терапии не должны обладать индуцирующим или ингибирующим действием на систему цитохромов, которая задействована в метаболизме исследуемого препарата

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПСИХИАТРИИ

- In vitro
- In vivo

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VITRO МЕТАБОЛИЗМ

- Стабильность
- Проницаемость
- Растворимость
- Липофильность
- Связывание с белками плазмы
- Взаимодействие с цитохромами P450 человека

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VIVO ЦНС МОДЕЛИ

- **Общее поведение**
- Тест в открытом поле
- Теста Рота-Род
- Крестообразный лабиринт



ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VIVO ЦНС МОДЕЛИ

- Тесты на нарушение памяти
 - Тест Морриса (Водный лабиринт)
 - Тест пассивное избегание
 - Тест на распознавание нового объекта



ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ IN VIVO ЦНС МОДЕЛИ

- Тесты на антидепрессивную активность
- Тесты на анксиолитическую активность
- Тесты на антипсихотическую активность
- Ожирение
- Зависимость от алкоголя и наркотиков
- Паркинсонизм

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЛАЦЕБО В ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ПСИХИАТРИИ, ПЛАЦЕБО-ОТВЕТ

Проблемные вопросы:

- Этические аспекты
- Высокий уровень плацебо-ответа в клинических исследованиях по психиатрии, особенно в исследованиях по шизофрении и депрессии

Следствие:

Провальные клинические исследования, в которых не доказывалась эффективность ни исследуемого препарата, ни препарата с уже доказанной эффективностью.

Возможные причины:

Плохая комплаентность пациентов, неадекватный выбор доз, влияние заинтересованности исследователя при включении пациентов в исследование и оценке его состояния по шкалам и др.

УМЕНЬШЕНИЕ ПЛАЦЕБО-ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

Способы решения:

- Включение в дизайн исследования run-in period (вводный период) с использованием плацебо с целью отсеивания пациентов с положительным ответом на терапию плацебо
- Более короткий период исследования (4-6 недель), чтобы уменьшить потенциальный риск развития спонтанной ремиссии при острых состояниях и оправдать применение плацебо с этической стороны
- Включение пациентов с более тяжелыми состояниями (например, с более выраженной депрессией)

УМЕНЬШЕНИЕ ПЛАЦЕБО-ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ

Способы решения (продолжение):

- Не включение в исследование «профессиональных» пациентов
- Усовершенствование технологий отслеживания приверженности пациента терапии (например помещение электронного чипа внутрь капсулы с исследуемым препаратом. Чип, который посылает сигналы на специальное устройство)
- Применение централизованной оценки состояния пациентов при шкалировании (централизованное рейтингование, централизованная оценка качества рейтингования)



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Проблемные вопросы:

- Различия в оценке рецендерами состояния пациента при включении в исследование в различных географических регионах
- Предвзятая оценка рецендерами состояния пациента
- Перевод шкал и проведение тренинга на различных языках приводит к повышению вариабельности параметров оценки

Решение:

- Уменьшение предвзятой оценки рецендера по шкалам путем введения шкал для самостоятельной оценки пациентом своего состояния (не применимо при шизофрении)
- Введение централизованной оценки (рейтингования), централизованной оценки качества рейтингования

ИНСТРУМЕНТЫ ОЦЕНКИ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК ЭФФЕКТИВНОСТИ (ОПРОСНИКИ, ШКАЛЫ)

!

**Любые попытки уменьшить плацебо-ответ в
клинических исследованиях по психиатрии
не возможны без чувствительных
специализированных шкал с минимальной
вариабельностью параметров при
рейтинговании**



АЛГОРИТМ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

- Выбор оценочных шкал, исходя из конечных точек исследования
- Получение разрешения разработчика шкалы на использование в клинических исследованиях, оплата стоимости лицензии, если шкала не находится в свободном доступе
- Если отсутствует необходимый перевод шкалы, то следует запросить разрешение разработчика на перевод

ПРОЦЕСС ПЕРЕВОДА ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

- Лингвистическая валидация перевода оценочных шкал
- Психометрическая валидация перевода оценочных шкал

ЛИНГВИСТИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ ПЕРЕВОДА ОЦЕНОЧНЫХ ШКАЛ

- Перевод осуществляют специализированные компании
- Оценочная шкала переводится двумя независимыми переводчиками – носителями языка, на который переводится инструмент
- Обе версии перевода объединяются в одну - финальную
- Ревью финальной версии перевода шкалы Медицинским экспертом на предмет клинической точности и адекватности клинических терминов
- Обратный перевод финальной версии шкалы на исходный язык
- Сравнение финальной версии перевода с исходной версией шкалы
- Фиксация и документирование расхождений

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА ПО ШКАЛАМ (РЕЙТИРОВАНИЕ), ОБУЧЕНИЕ И СЕРТИФИКАЦИЯ РЕЙТЕРОВ

Валидность и надежность данных, полученных на основании оценки по шкалам зависит от:

- Выбора рейтеоров
- Способа обучения и сертификации рейтеоров
- Контроля качества проведенной оценки
- Калибрации рейтеоров

ВЫБОР РЕЙТЕРОВ

- Образование
- Пройденное обучение по шкалам (тренинги)
- Опыт участия в клинических исследованиях по конкретному показанию и по использованию определенных оценочных шкал в исследованиях

ОБУЧЕНИЕ РЕЙТЕРОВ (RATER TRAINING)

- Все рейтееры должны пройти одинаковый тренинг с использованием одинаковых обучающих материалов по нозологии, протоколу, по оценочным шкалам, используемым в протоколе для оценки конечных точек исследования
- Обучение может проводиться в виде семинаров или в он-лайн режиме
- Для обучения используются валидированные переводы материалов
- Во время семинаров рейтеер проводит интервью с актером, производит оценку по шкале, а затем получает отзыв от эксперта
- При он-лайн обучении рейтеер просматривает видеозапись беседы с актером, после чего производит оценку по шкале и получает отзыв от эксперта

СЕРТИФИКАЦИЯ РЕЙТЕРОВ, ОЦЕНКА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И ПОВТОРНАЯ КАЛИБРАЦИЯ

- При успешном тестировании рейтер получает сертификат, позволяющий проводить оценку по определенной шкале в конкретном исследовании
- Если исследование длится более 12 месяцев, должна быть проведена повторная сертификация (рекалибрация) рейтеров
- Проведение контроля качества работы рейтеров в течение всего исследования (проводится специализированными компаниями, которых спонсор привлек к исследованию)

ЦЕНТРАЛИЗОВАННАЯ ОЦЕНКА ПО ШКАЛАМ

- Используется с целью нивелирования предвзятой оценки рейте́ром состояния пациента на этапе Baseline и в процессе всего исследования
- Использование группы единообразно тренированных независимых рейте́ров, прошедших «калибрацию», которые проводят интервью с пациентами и оценку по шкалам во всех исследовательских центрах единообразно («эффект центральной лаборатории в исследовании»)

ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ПСИХИАТРИИ

Проблемные вопросы:

- Психически больные люди – уязвимая категория, в силу характера заболевания, и это предполагает определенные этические рамки
- Особенности процедуры получения информированного согласия

Способы решения:

- Предоставление пациенту как можно более полной и доступной информации об исследовании в информационном листе пациента
- Безопасность пациентов в исследовании
- Соблюдение конфиденциальности и защиты информации

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ (ИС)

До начала исследования исследователь должен получить письменное утверждение / одобрение ЭК письменной формы информированного согласия и любых других письменных материалов, предоставляемых субъектам

В ходе исследования, при появлении новой важной информации, форма информированного согласия должна быть дополнена, одобрена ЭК и предоставлена пациентам

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ (ИС)

Принципы:

- Полная информированность пациента
- Добровольность (отсутствие принуждения)
- Достаточное количество времени на ознакомление
- Понятный язык
- Собственноручное подписание и датирование пациентом (законным представителем в некоторых случаях)
- Может подписываться и датироваться также и независимым свидетелем
- Один экземпляр выдается на руки пациенту

ПРОЦЕДУРА ПОЛУЧЕНИЯ ИС В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ПСИХИАТРИИ

Основные сложности:

- Психическое заболевание может нарушать способность пациента в полной мере осознавать задачи и процедуры исследования
- Большие по объему информированные согласия (до 20-30 страниц) сложны для восприятия пациентам с психической патологией
- Получение ИС только от законного представителя дееспособного пациента – это противоречие Законодательству РФ



ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО РФ ЗАКОННЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ

Законный представитель – это гражданин, который в силу закона выступает во всех учреждениях, в том числе судебных, в защиту личных и имущественных прав и законных интересов недееспособных, ограниченно дееспособных, либо дееспособных, но в силу физического состояния (по старости, болезни) не могущих лично осуществлять свои права и выполнять обязанности.

ГПК ст. 52, часть 1: к недееспособным гражданам относятся:

- Малолетние (лица, не достигшие 14 лет)
- Граждане, которые по ст. 29 ГК РФ были признаны недееспособными судом в порядке, предусмотренном ст. 281-286 ГПК.

Закон «Об обращении лекарственных средств» ФЗ-61:

- Клиническое исследование лекарственного препарата у лиц, признанных недееспособными, проводится при наличии согласия в письменной форме законных представителей указанных лиц

УХАЖИВАЮЩЕЕ ЛИЦО (CAREGIVER)

Лицо, осуществляющее помощь пациенту в процессе исследования

Функции ухаживающего лица в исследовании:

- Функции ухаживающего лица и его наличие регламентируется протоколом исследования
- Осуществляет наблюдение за регулярным приемом исследуемого препарата пациентом
- Предоставляют объективные сведения о состоянии и поведении пациента
- Подписывает форму информированного согласия вместе с пациентом

Преимущества:

- Повышение комплаентности в исследовании
- Более точная оценка состояния пациента в исследовании

КОНФИДЕНЦИАЛЬНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ ПАЦИЕНТОВ В ИССЛЕДОВАНИИ ЦЕЛЬ МОНИТОРИНГА

- Проверка защищенности прав, благополучия и конфиденциальности включенных в исследование пациентов
- Проверка данных (точность, полнота, достоверность) и соответствие этих данных первичной документацией
- Проверка соответствия проведения исследования с утвержденной и одобренной текущей версией Протокола, требованиями GCP и нормативными требованиями

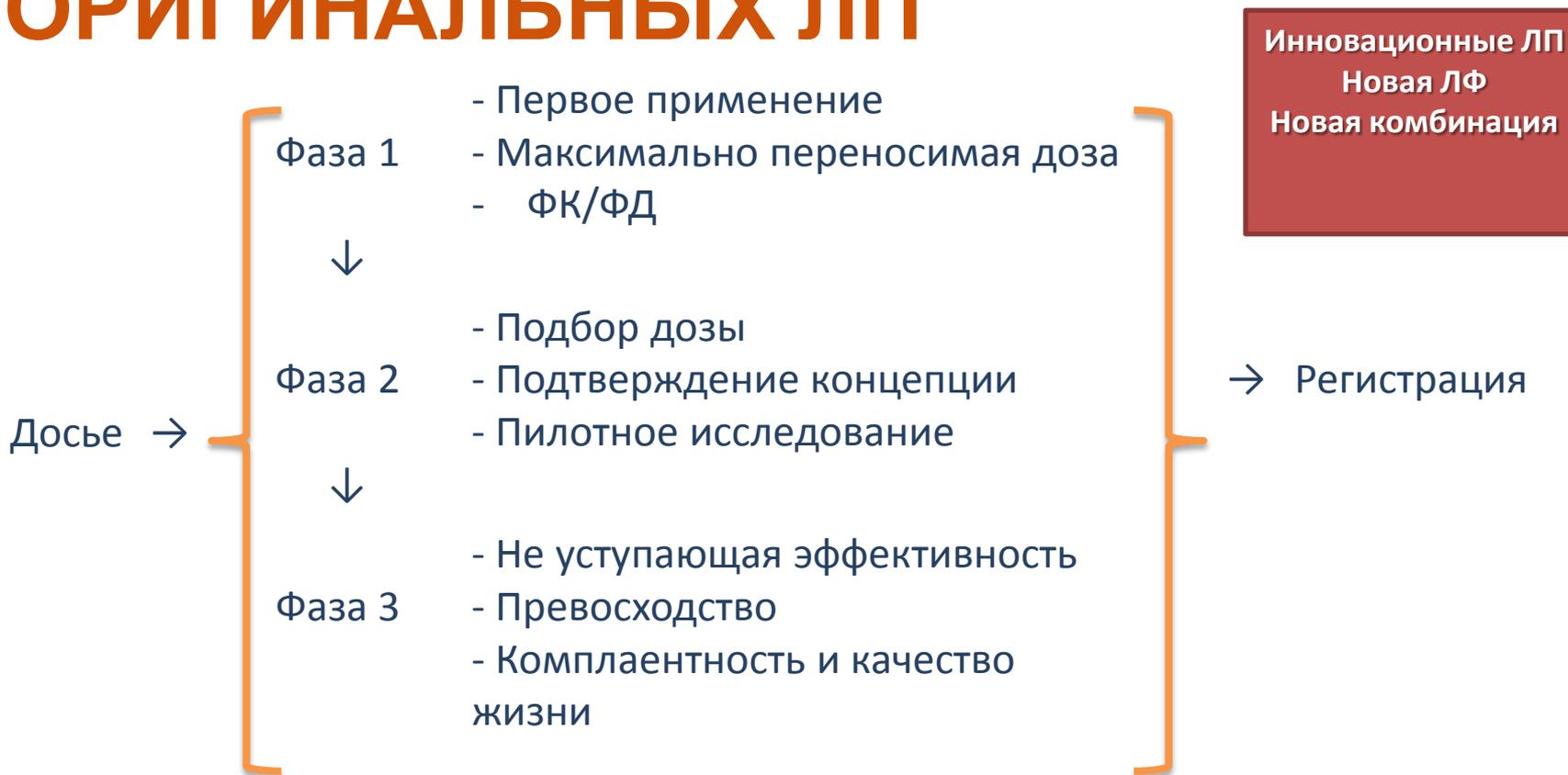
ООО «ИФАРМА»

Контрактно-исследовательская организация Центра Высоких Технологий «ХимРар», специализирующаяся на проведении клинических исследований лекарственных препаратов российских и иностранных разработчиков



**ЦЕНТР ВЫСОКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
«ХИМРАР»**

КЛИНИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛП



ИФАРМА: Полное сопровождение клинической разработки препарата от подготовки досье до регистрации

УСЛУГИ ООО «ИФАРМА»

Сервисы ИФАРМА

- Оценка возможности проведения исследования
- Руководство проектом
- Разработка документов исследования
- Получение регуляторных разрешений
- Мониторинг
- Экспертиза безопасности
- GCP аудиты
- Регистрация препаратов

Сервисы партнеров ИФАРМА

- Обработка данных
- Биостатистика
- Центральные лаборатории
- Биоаналитика
- Фармацевтические склады
- Переводчики

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ



Офис ChemDiv Inc.

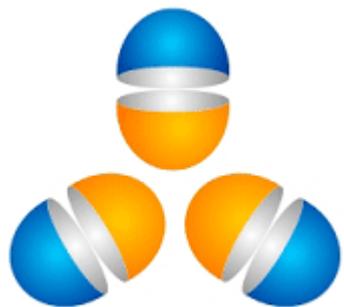
- Сан Диего, Калифорния (офис ChemDiv Inc.)

КВАЛИФИЦИРОВАННЫЕ ПАРТНЕРЫ

- Азия, Ю. Америка
 - Таиланд, Фаза 1b/2a – ВИЧ
- Северная Африка (регион MENA)
 - Египет, Фаза 2a – Гепатит С
- Грузия (локальный представитель)

НАШИ ДОСТИЖЕНИЯ

Компания ИФАРМА становится лидером по объему клинических исследований отечественных инновационных лекарственных препаратов в 2013 году. (Информационно-аналитический бюллетень № 8 АОКИ от 14 апреля 2014 г.)



АОКИ

Ассоциация Организаций по
Клиническим Исследованиям

При подведении итогов 2013 г. АОКИ объединила компании, выполняющие клинические исследования и исследования биоэквивалентности воспроизведенных препаратов.

На сегодняшний день ИФАРМА занимает лидирующие позиции по числу исследований отечественных инновационных лекарственных препаратов.

Важным достижением компании «ИФАРМА» является организация исследований ранних фаз (Фаза 1 и 2), которые являются ключевыми этапами в оценке перспектив дальнейшей разработки исследуемых препаратов.

ПРЕИМУЩЕСТВА РАБОТЫ С ИФАРМА

- Лидирующие позиции на рынке клинических исследований отечественных инновационных препаратов в России (по данным АОКИ за 2013 г.)
- Высококласные специалисты, имеющие большой опыт проведения международных и локальных клинических исследований
- Обеспечение качества в соответствии с принципами GCP и законодательством Российской Федерации
- Медицинская экспертиза и привлечение ведущих российских и иностранных специалистов
- Минимальные сроки разработки и подготовки документов (*протокол, брошюра исследователя, информационный листок пациента и др.*)

СТРУКТУРА ИФАРМА

Департамент клинических исследований группы компаний «ХимРар»

ЗАО «ИИХР»

Доклиника

ЗАО «ИИХР»

Регистрация

ООО «ИФАРМА»



Медицинский отдел



Клинический отдел



Отдел обеспечения качества

Медицинский директор

- Медицинские советники
- Медицинские специалисты

Директор по клиническим операциям

- Руководители проектов
- Мониторы

Директор по обеспечению качества

- Аудиторы

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

- Разработка и проведение исследований в различных терапевтических областях

Внутренние болезни

Эндокринология, пульмонология, кардиология, системные аутоиммунные заболевания

Вирусные инфекции

Гепатиты, ВИЧ, грипп

ЦНС

Психиатрия, неврология

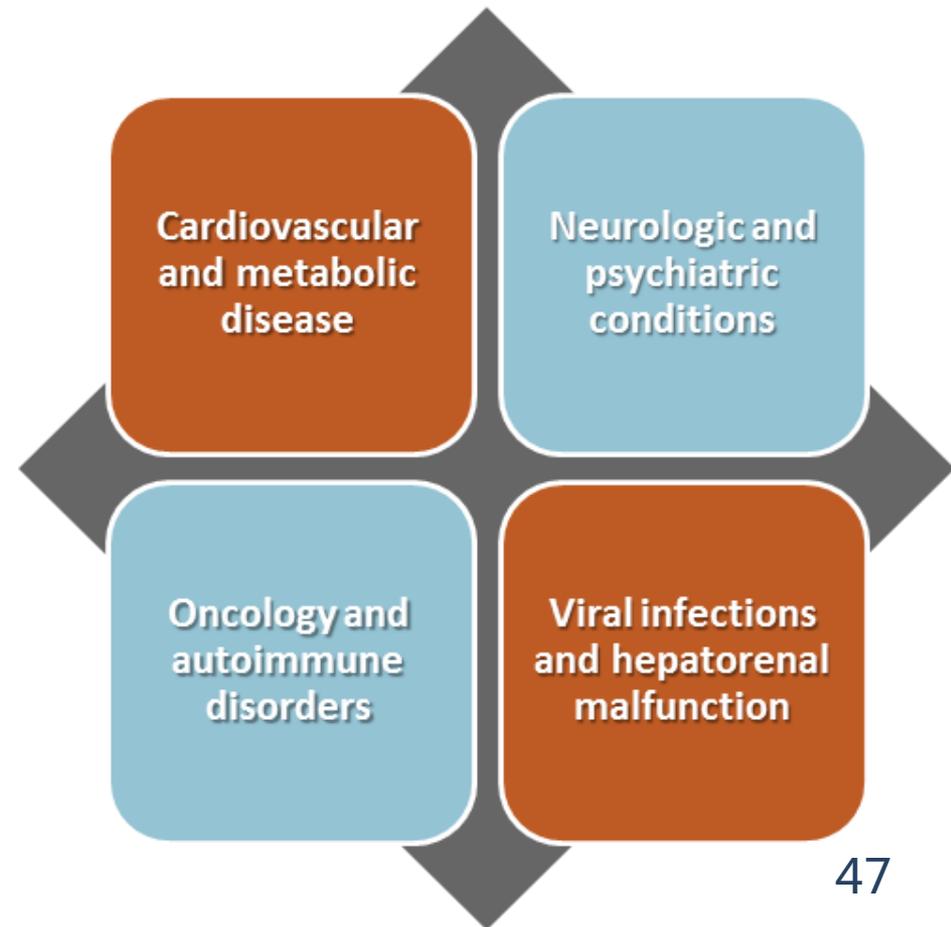
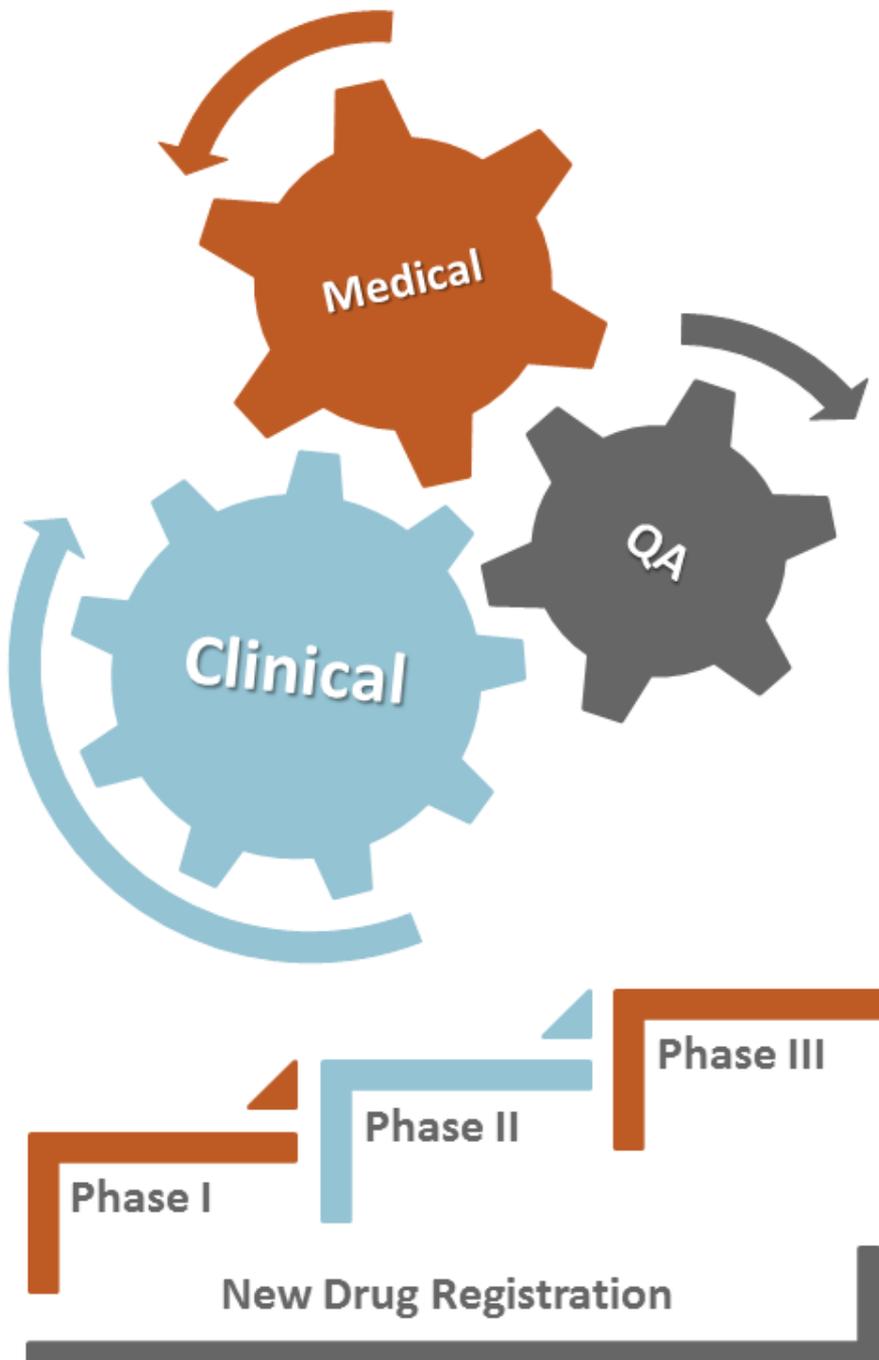
Онкология

Солидные и жидкие опухоли, аутологичная противоопухолевая терапия

Хирургия

Сосудистая и кардиохирургия, трансплантология, ортопедия

Clinical division of  **ChemDiv**
in Russia



КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Наталья Востокова

Исполнительный директор ООО
«ИФАРМА»

Россия, 141400, МО, г. Химки
ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1
Тел. +7 (495) 925-3074 доб.513
Моб. +7 (926) 098-3633
Факс +7 (495) 626-9780
Эл. адрес: nv@ipharma.ru
Веб-сайт: www.ipharma.ru

Наталья Лебедева

Менеджер по развитию бизнеса
ООО «ИФАРМА»

Россия, 141400, МО, г. Химки
ул. Рабочая, д. 2а, корп. 1
Тел. +7 (495) 925-3074 доб.513
Моб. +7 (925)400-0133
Факс +7 (495) 626-9780
Эл. адрес: nel@ipharma.ru
Веб-сайт: www.ipharma.ru