Клінічні дослідження медичних виробів у відповідності до ДСТУ EN ISO 14155:2015. Виконання вимоги додатку 9 ТР No 753, щодо подачі заявки та пакету документів до Держлікслужби України для отримання дозволу на проведення клінічних досліджень. Складнощі та шляхи їх подолання

pharmaxi

SMART SOLUTIONS
FOR PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

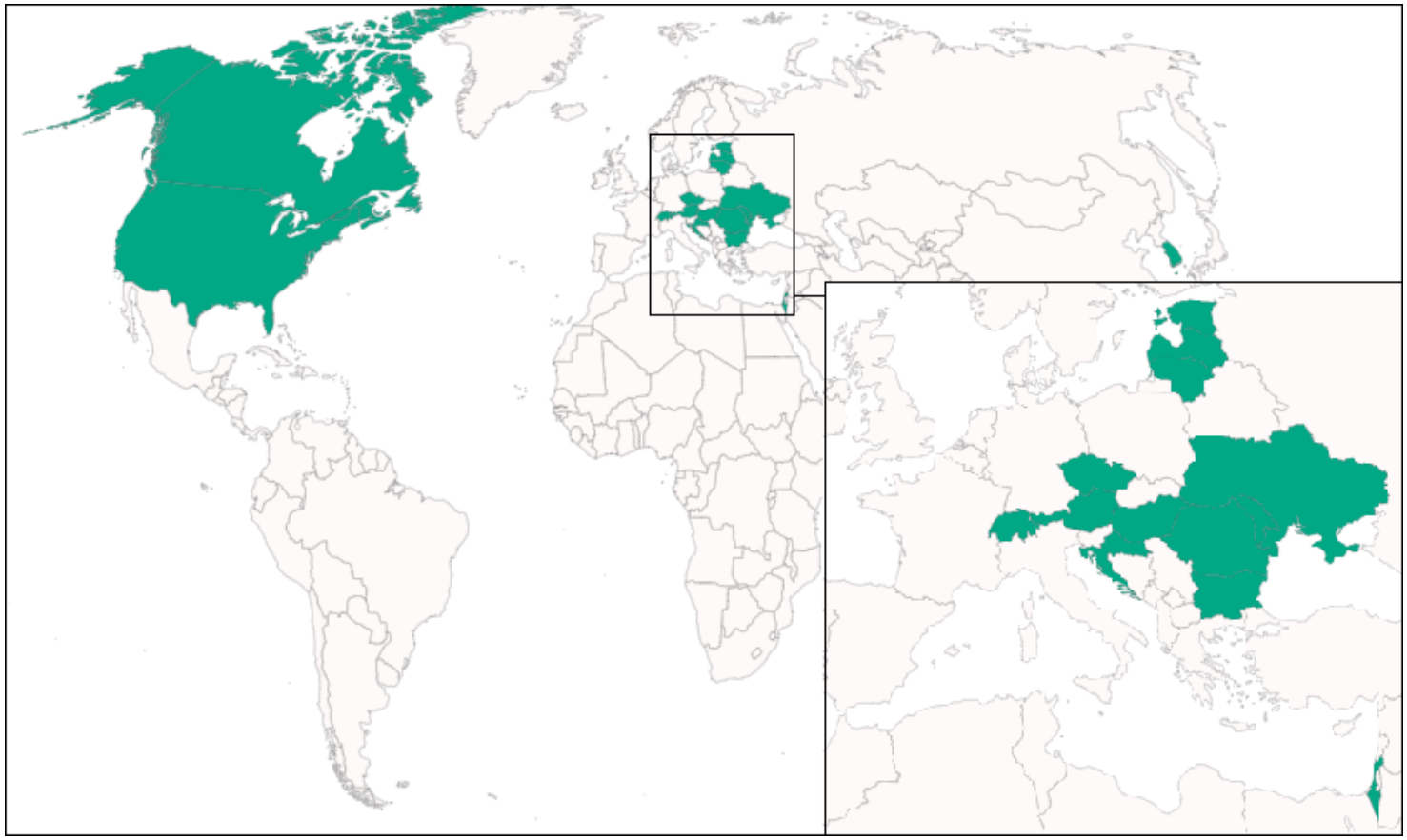
к.м.н. Лебедь Юрий

ООО Фармакси. Основные группы услуг

- Организация и проведение интервенционных клинических исследований (КИ)
- Полный комплекс услуг по сопровождению КИ: от разработки/адаптации протокола до подготовки отчета
- Предоставление электронной системы сбора и обработки клинических данных OnlineCRF в пользование Заказчику
- Предоставление отдельных услуг в рамках КИ (биостатистика, дата-менеджмент, medical writing)
- Проведение крупных постмаркетинговых исследований и регистров

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

География предоставляемых услуг



Коллектив компании Фармакси успешно провел более 30 клинических исследований лекарственных средств, изделий медицинского назначения в 11 странах мира.

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Наши Клиенты

SANOFI

abbvie

Zavante

MERCK

genzyme

acino

caregen

Фармак

NAVEH PHARMA

Takeda

SANKOM

Электронная система для PMS, PMCF и регистров

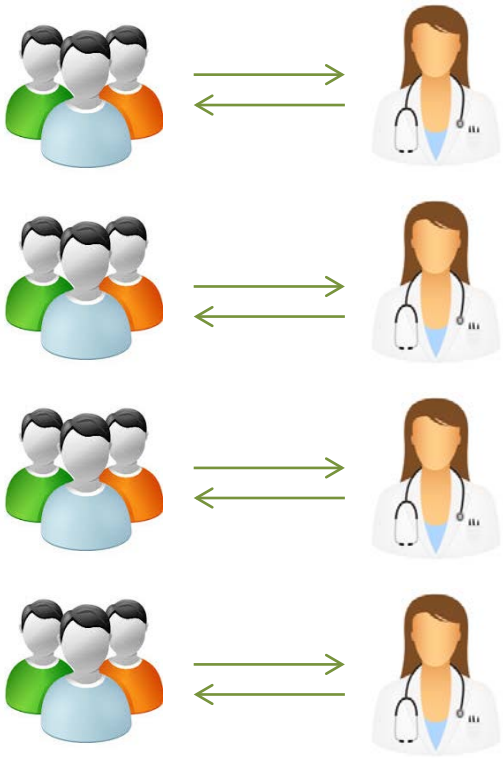
Заказчик

Формулирование требований

Создание электронных форм для заполнения

Пациенты

Врач

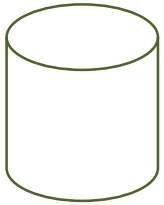


OnlineCRF

Получение информации о:

1. Эффективности и безопасности
2. Факторах, которые учитывает врач при назначении и/или отмене
3. Отклонениях от схемы лечения
4. Причинах нарушений протокола

Статистическая обработка

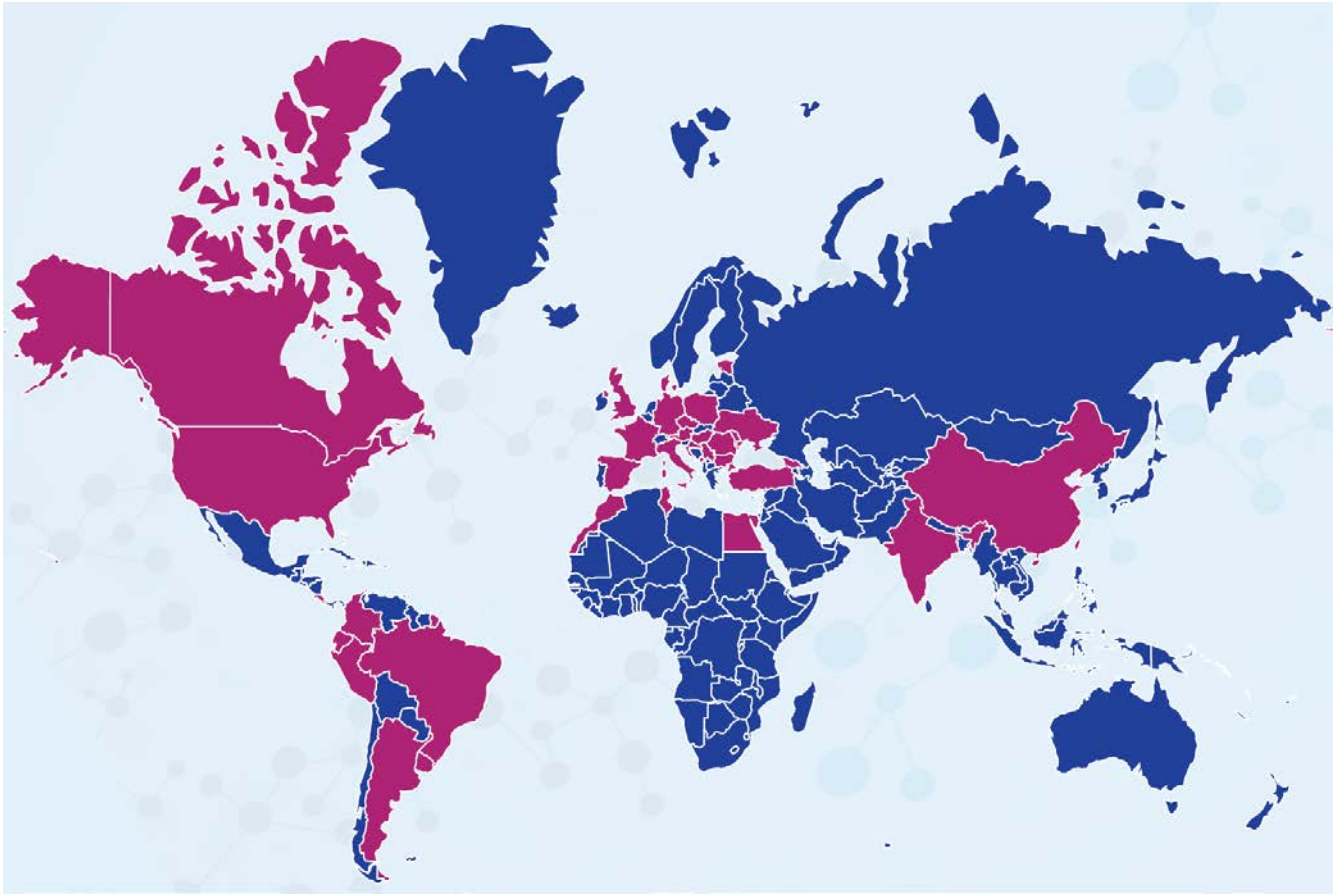


База данных

Получение объективной информации

Pharmaxi Partnership Network

Мы объединили 69 69 компаний со всего мира для предоставления комплексных услуг в клинических исследованиях. 36 стран, включая Германию, Францию, Польшу, Испанию, Италию, Китай и пр.



SMART SOLUTIONS
FOR PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Клинические исследования изделий медицинского назначения

Актуален ли вопрос?

SMART SOLUTIONS
FOR PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL

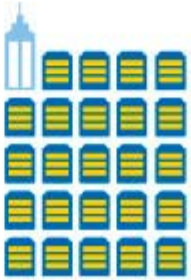
THE NEW European Union Medical Device Regulation (MDR)

About the European Union (EU)

The EU population numbers more than **500 million**

The total medical device sales in the EU equals **€100 billion***

The EU medical device industry employs nearly **600,000***



The EU medical device sector is comprised of 25,000 separate companies, of which **95%** are small and medium sized enterprises*

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Что такое MDR

EU MDR (Medical Device Regulation) – это новая регуляция, которая заменяет текущую директиву (93/42/EEC) и директиву, которая касается имплантируемых устройств (90/385/EEC). Данная регуляция применима ко всем изделий медицинского назначения, которые присутствуют на рынке Евросоюза.

Меняется определение «изделие медицинского назначения»

Любой инструмент, аппарат, вспомогательное устройство, материал и другое изделие, применяемое в комбинации с другими элементами или программным обеспечением, предназначенное для диагностики, профилактики, мониторинга, прогноза или облегчения симптомов заболевания, не обязательно имеющее лечебные свойства.

Включены:

- контактные линзы,
- средства для очистки и дезинфекции, стерилизации
- любые типы имплантов для косметических и анатомических целей
- лазерное и световое оборудование
- оборудование для липосакции

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

When the MDR becomes applicable, much stronger clinical evidence will be needed to demonstrate safety and efficacy of medical devices, as clinical justifications based on device equivalence will no longer be easily

MDR – ужесточает требования к выбору устройства сравнения

Более строгий подход к оценке эквивалентности:

– Рассмотрение, технических, биологических и клинических характеристик устройств

– Не должно быть обнаружено клинически значимой разницы с устройством сравнения

– Производитель должен продемонстрировать что он действительно имел достаточный уровень доступа к данным, которые подтверждают эквивалентность

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Manufacturer must confirm that any differences between the device under evaluation and the designated equivalent device does not affect safety, performance, and clinical benefit

Клинические исследования для целей регистрации

– В случае недостаточности полных, убедительных и релевантных клинических данных для устройства сравнения

– В случае отсутствия устройства сравнения

– В случае применения устройства по таким показаниям, по которым нет клинических данных для устройства сравнения

– Для имплантируемых устройств III класса и долгосрочно имплантируемых устройств IIa и IIb класса

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Клинические исследования для маркетинговых целей

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾

ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world.

PubMed

PubMed comprises more than 29 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites.

Типы проектов для сбора клинических данных

	Тип проекта	Количество пациентов
1	Открытое, одногруппное, пилотное исследование	20
2	Открытое сравнительное рандомизированное, пилотное	40-60
3	Реестр, один год	100-400
4	Открытое, сравнительное рандомизированное, Pivotal	100-150
5	Закрытое, сравнительное рандомизированное, Sham-controlled	100-150
6	PMCF	100-1000

SMART SOLUTIONS
FOR PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Клинические исследования

КИ – определение

(GCP rev. 2)

Любое исследование с участием людей, направленное, на верификацию клинических, фармакологических и/или других фармакодинамических эффектов изучаемого продукта, и/или направленное на выявление нежелательных реакций на изучаемый продукт, и/или на изучение всасывания, распределения, метаболизма или выведения изучаемого продукта с целью оценки его безопасности и/или эффективности.

«Any investigation in human subjects intended to discover or verify the clinical, pharmacological and/or other pharmacodynamic effects of an investigational product(s), and/or to identify any adverse reactions to an investigational product(s), and/or to study absorption, distribution, metabolism, and excretion of an investigational product(s) with the object of ascertaining its safety and/or efficacy.»

The terms clinical trial and clinical study are synonymous.

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Технический регламент № 753 от 2 октября 2013 года

КАБІНЕТ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ

ПОСТАНОВА

від 2 жовтня 2013 р. № 753
Київ

Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів

{Із змінами, внесеними згідно з Постановами КМ
№ 181 від 27.05.2014
№ 215 від 01.07.2014
№ 572 від 05.08.2015
№ 1101 від 23.12.2015
№ 1163 від 30.12.2015 - діє до 31 березня 2019 року
№ 240 від 23.03.2016
№ 512 від 08.08.2016}

Відповідно до статті 5 Закону України "Про технічні регламенти та оцінку відповідності" Кабінет Міністрів України **п о с т а н о в л я є**:

{Вступна частина із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 1101 від 23.12.2015}

1. Затвердити Технічний регламент щодо медичних виробів та план заходів з його застосування, що додаються.

2. Державній службі з лікарських засобів та контролю за наркотиками забезпечити застосування затвердженого цією постановою Технічного регламенту.

{Пункт 2 із змінами, внесеними згідно з Постановою КМ № 512 від 08.08.2016}

2^1. Установити, що надання на ринку та/або введення в експлуатацію медичних виробів, які пройшли державну реєстрацію, внесені до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення і дозволені для застосування на території України та були введені в обіг до дати обов'язкового застосування технічного регламенту, дозволяється без проходження процедури оцінки відповідності та маркування національним знаком відповідності.

Такі медичні вироби дозволяється надавати на ринку до закінчення строку їх придатності і не більш як п'ять років з дати введення в обіг, без проходження процедури оцінки відповідності та маркування національним знаком відповідності.

{Постанову доповнено пунктом 2^1 згідно з Постановою КМ № 181 від 27.05.2014 - зміна набирає чинності з 1 липня 2015 року; в редакції Постанови КМ № 240 від 23.03.2016}

2^2. Установити, що до 1 січня 2016 р. дія затвердженого цією постановою Технічного регламенту не поширюється на технічні та інші засоби реабілітації серійного виробництва з числа медичних виробів згідно з переліком технічних та інших засобів реабілітації для інвалідів, дітей-інвалідів та інших окремих категорій населення, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 5 квітня 2012 р. № 321 (Офіційний вісник України, 2012 р., № 31, ст. 1146).

В Держлікслужбу необхідно надати таку документацію

1. Для медичних виробів, виготовлених на замовлення, а також для медичних виробів, призначених для клінічних досліджень, виробник або його уповноважений представник повинен скласти заяву.
2. План проведення клінічних досліджень;
3. Документи, які підтверджують страхування учасників;
4. Документи, які були використані для одержання згоди учасників;
5. Висновок комісії з питань етики;
6. Прізвище лікаря або іншої уповноваженої особи, а також найменування установи, відповідальної за проведення клінічних досліджень;

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Молчаливое согласие

Виробник може розпочати відповідні клінічні дослідження через 60 календарних днів після надіслання повідомлення Держлікслужбі, якщо органи виконавчої влади не поінформували його протягом цього періоду про негативне рішення, прийняте з урахуванням інтересів охорони здоров’я населення або громадської думки

Технический регламент № 753

Важливы аспекти стандарту ДСТУ EN ISO 14155:2015

1. Етичні аспекти
2. Комунікація з комісією з етики
3. Інформована згода
4. Планування клінічного дослідження
5. План клінічного дослідження (ПКД)
6. Брошюра дослідника
7. Індивідуальні реєстраційні форми
8. Побічні явища та дефекти виробу
9. Обов’язки Спонсора
    1. Забезпечення й контроль клінічної якості
    2. Планування та проведення дослідження
    3. Моніторинг
    4. Оцінка безпеки та звітність
10. Обов’язки керівника клінічного дослідження

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Важные аспекты КИ согласно GCP

№	Активность	Применимость
1	Требования к документации (Протокол, ИРК и проч.)	+
2	Требования к врачам-исследователям	+
3	Требования к отчетности врачей и КИО	+
4	Требования к регистрации нежелательных явлений	+
5	Требования к логистике препарата	+
6	Требования к лабораториям	+
7	Требования к сбору клинических данных и управлению данными	+
8	Требования к контролю качества данных и мониторингу	+
9	Регуляторные требования (ЛЭК и ГЭЦ)	+
10	Требования к статистическому анализу и обработке полученных данных	+
11	Требования к написанию отчета и архивированию материалов КИ	+

SMART SOLUTIONS
FOR PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Сколько стоит клиническое исследование?

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Что влияет на стоимость КИ

SMART SOLUTIONS
FOR PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Краеугольный камень для дальнейших шагов – это Sample Size

SMART SOLUTIONS
FOR PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Sample Size – объем выборки = количество пациентов, которые должны проанализированы в исследовании

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Sample Size

1. Есть формулы расчета
2. Величина Sample Size зависит от дизайна исследования
3. Нужно учесть screen failure rate и другие причины неуспешного сбора данных на протяжении исследования
4. Рассчитывается на основании Primary endpoint (главной переменной)
5. Без рассчитанного Sample Size невозможно оценить стоимость проекта даже приблизительно

Для расчета Sample Size

Должно быть четко проработано и утверждено:

1. Название исследования и его дизайн
2. Цель
3. Количество визитов и межвизитный интервал
4. Главная и вторичные переменные

SMART SOLUTIONS
FOR PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Для расчета Sample Size нужен синопсис

Структура Синопсиса

1. Название продукта и МНН
2. Название исследования
3. Профиль специалистов, которые будут участвовать в КИ
4. Количество медицинских центров (сайтов)
5. Обоснование
6. Период наблюдения, график визитов
7. Фаза КИ
8. Цели
9. Дизайн иследования
10. Количество пациентов (скринированных и рандомизированных)
11. Диагноз, критерии включения и исключения
12. Изучаемый продукт, дозировка и режим введения (применения)
13. Длительность лечения
14. Название препарата сравнения, доза, режим введения
15. Главная и вторичные переменные

Подготовка к расчету стоимости

Формирование бюджета проекта

- Сервисная часть
  - Организация исследования, мониторинг, статистика, подготовка отчетов

- Сопутствующие платежи (логистика, таможня, центральная лаборатория)
- Гонорары врачей
  - Размер гонорара зависит от:
    - сложности индивидуальной регистрационной карты
    - количества необходимых лабораторных и инструментальных методов исследования
    - распространенности патологии и терапевтической области

Как приблизительно оценить стоимость КИ

45%	• Investigational Fee • Hospital Fee
45%	• CRO services • Data Management
10%	• Lab/Instrumental analysis • RA, Logistics, Storage

SMART SOLUTIONS
FOR PHARMACEUTICAL
INDUSTRY

Самые важные элементы ДСТУ 14155:2015

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Дизайн исследования (некоторые вопросы)

1. Primary question and Secondary question
2. Population (inclusion and exlcusion criteria)
3. Treatment or Observation
4. Prospective or Retrospective
5. Intervention
6. Comparative intervention (“golden standart”, placebo, natural history)
7. Response variables
8. Superiority and Noninferiority
9. Randomized or Non-randomized trials
10. Blind (simple, double ...) and Non-blind trials
11. Parallel groups or Crossover study

Подготовка базовых документов КИ

	Документ	Комментарий
1	Синопсис	Финализация и утверждение
2	Протокол клинического исследования / План клинического исследования (Study Protocol / CIP)	Ключевой документ для Спонсора, врача, регуляторного органа, CRO. Разрабатывается на основе Синопсиса.
3	Индивидуальная регистрационная карта (ИРК/CRF)	Форма, содержащая все необходимые данные, которые будут регистрироваться врачом для каждого пациента
4	Форма информированного согласия (ФИС/ICF)	Содержит информацию для пациента, и непосредственно ФИС, на том языке, который более понятен для пациента.
5	Брошюра (IB)	Содержит исчерпывающую информацию об изучаемом изделии, механизме действия, данных доклинического изучения, возможных побочных явлениях

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Взаимодействие с регуляторным органом

	Документ	Комментарий
1	Сбор документов для инициальной подачи	Процесс взаимодействия специалиста по регуляторике (в случае привлечения CRO) с представителем Спонсора и медицинскими центрами для сбора всех документов
2	Визит к регулятору для консультаций по подготовке Заявки	Желательна консультация с регулятором для определения правильности выбранной стратегии применимо к данному исследованию (продукту, дизайну КИ)
3	Визит к регулятору для консультаций по подготовке материалов	Желательная консультация для предварительного анализа материалов, которые готовятся к подаче
4	Подача материалов	Процедура подачи материалов
5	Обработка вопросов от регулятора и подготовка ответов	Вопросы есть всегда

Отбор и включение клинических баз

	Документ	Комментарий
1	Идентификация потенциально подходящих медицинских центров	Составление списка центров, контактных лиц специалистов, которые работают в данной терапевтической сфере
2	Предварительная коммуникация, формирование списка заинтересованных центров	Уточнение предварительной заинтересованности и возможности принять участие в КИ
3	Site Feasibility	Формальный процесс проверки центров на предмет их заинтересованности/возможности/технической готовности выполнить исследование в рамках утвержденного протокола (синопсиса).
4	Сбор документов для подачи	Получение документов для подачи информации по этим центрам на экспертизу регулятору.
5	Обсуждение и подписание договора с центром и врачом (врачами)	Согласование, подписание договоров с организацией, которая потом будет оплачивать гонорар

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Тренинги для исследовательской команды

	Документ	Комментарий
1	Подготовка материалов для тренинга	Сложный и трудоемкий процесс, требующий досконального знания протокола и процедур исследования
2	Проведение тренинга для исследовательской команды	Общий тренинг позволяет получить содержательную обратную связь от практикующих врачей и уточнить те моменты, которые остались непонятыми и требуют дополнительных разъяснений
3	Тренинг для монитора (CRA)	Монитор должен быть посвящен во все аспекты исследования с особым акцентом на необычные и высокорисковые процедуры осследования
4	Тренинг по электронной системе (EDC)	Подробное обсуждение процедур фиксации клинических данных
5	Pre-Initiation тренинг	Тренинг перед включением первого пациента с акцентом на процедуре скрининга пациентов

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Дата менеджмент

	Документ	Комментарий
1	Разработка и аудит плана статистического анализа	План статистического анализа должен быть разработан до начала сбора данных. Иначе могут быть сюрпризы.
2	Разработка структуры базы данных	Эта база данных определяет формат и форму в которой будут сохранены данные из ИРК. В дальнейшем все статистические расчеты выполняются отталкиваясь от изначальной структуры БД
3	В случае использования EDC – настройка и валидация системы	Электронная система сбора данных позволяет сильно оптимизировать процесс и улучшить качество данных. Однако она требует сложных процедур настройки и валидации.
4	Сбор, очистка данных, medical coding	Трекинг активности врачей, анализ правильности введенных значений, выявление отклонений от протокола, генерация уточняющих запросов, MedDRA coding.
5	Закрытие БД и экспорт данных	Созданная база данных должна содержать только те данные, которые имеются в первичной документации, подписаны и заверены соответствующим образом. До закрытия БД стат обработка не начинается.

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Мониторинг

	Документ	Комментарий
1	Разработка плана On-Site и remote мониторинга	График посещения центров. Чем сложнее протокол, тем выше плотность визитов.
2	Квалификационные визиты	Визиты для оценки готовности центров к клиническому исследованию (преимущественно техническая готовность)
3	Инициирующие визиты (on-site)	Важный визит на котором проводится тренинг исследовательской группы исследовательского центра
4	Промежуточные мониторинговые визиты (on-site и remote)	Контроль качества выполнения процедур и ведения документации (SDV и проч.)
5	Закрывающие визиты	Контроль правильности выполненных процедур в исследовании. Проводится перед тем как выплатить гонорар врачу.

Факторы, которые редко учитывают при планировании сроков проведения КИ

1. Длительные сроки разработки и согласования протокола
2. Процесс производства, доставки и маркировки изделий
3. Время, необходимое на подготовку документов к подаче в регуляторный орган
4. Выбор субконтрактных организаций и процесс согласования договоров и смет с ними
5. Время разработки системы сбора данных и их обработки
6. Время статистической обработки данных и написания итогового отчета

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Выводы

1. Получение прямых клинических данных становится все более существенным моментов для изделий медицинского назначения;

2. Определение типа КИ и его дизайна в значительной степени определяет бюджет и сроки проекта

3. Выполнение клинических исследований в соответствии с ДСТУ 14155:2015 требует внимательного планирования и оценки сроков и ресурсов

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Мои контактные данные

Адрес: пер. Охтырский. д. 3, оф. 306
тел.: 095 735-28-75
email: lebed@pharmaxi.com.ua

Facebook: Yuriy Lebed
www.facebook.com/profile.php?id=100008035420480

LinkedIn:
www.linkedin.com/in/yuriy-lebed-ab3a54120/

Приходите в гости!

SMART SOLUTIONS FOR PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Контакты компании

ООО «Фармакси»

Украина, г. Киев,
пер. Охтырский, д. 3, 3 этаж.

тел.: +380 95 735-28-75
тел.: +38 044 222-54-56

Info@pharmaxi.com.ua
www.pharmaxi.com.ua