

УДК 615:519.076

К. О. ЗУПАНЕЦЬ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ОЦІНКИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ШЛЯХОМ ВРАХУВАННЯ ВПЛИВУ СУПУТНЬОЇ ТЕРАПІЇ

При плануванні, проведенні та оцінці результатів клінічного випробування лікарських засобів важливо враховувати вплив супутньої терапії і систематизовано обґрунтовувати вибір належних моделей аналізу. В ході дослідження були запропоновані системні підходи до інтерпретації та класифікації супутньої терапії у різних типах клінічних випробувань, в рамках яких виділено три типи супутньої терапії. Враховуючи їх особливості, розроблено три лінійні моделі аналізу спостережень, які встановлюють взаємозв'язок між характером впливу супутньої терапії та досліджуваного лікарського засобу на суб'єкт дослідження. Для обмеженого використання супутньої терапії запропоновано використовувати лінійну модель аналізу спостережень при клінічних випробуваннях з роздільним впливом досліджуваного лікарського засобу і препарату супутньої терапії. Для оцінки результатів досліджень, коли супутня терапія обумовлюється на етапі планування дослідження, документується у протоколі та оцінюється при аналізі результатів, запропоновано використовувати інтегровану та комбіновану моделі.

Ключові слова: клінічне випробування, організація належної оцінки впливу лікарського засобу, супутня терапія, управління якістю.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Організація та проведення клінічних випробувань (КВ) лікарських засобів (ЛЗ) як завершального етапу їх дослідження та розробки має надзвичайно важливе значення для можливості успішної реєстрації цього препарату регуляторними органами і подальшого використання у широкій медичній практиці [1, 2].

Важливе значення при організації КВ відодиться процесу його планування та підготовки. Згідно з правилами Належної клінічної практики (GCP) «клінічне випробування має бути науково обґрунтованим...» [6], тобто в процесі планування КВ мають бути ретельно проаналізовані дані до клінічних досліджень, проведений аналіз відповідних літературних джерел, мають бути чітко визначені завдання дослідження, його дизайн і методологія, організаційні підходи до його проведення, а також вибрані адекватні статистичні моделі оцінки його результатів [5, 11]. Необхідно відмітити, що ретельне наукове планування всіх аспектів проведення КВ може забезпечити достовірність та наукову цін-

ність результатів дослідження щодо показників ефективності та переносимості/ безпеки ЛЗ [7]. Статистична обробка та аналіз медичними експертами результатів КВ ЛЗ може проводитися лише за умов беззаперечної достовірності даних та усунення усіх недоліків та невідповідностей на етапах планування та проведення дослідження [10]. Згідно до вимог GCP всі суб'єкти організації КВ (спонсор/контрактна дослідницька організація/дослідник, регуляторний орган) повинні приділяти особливу увагу випадкам використання супутньої терапії в ході проведення дослідження [6].

Важливим аспектом планування КВ ЛЗ є вибір моделі оцінки його результатів з урахуванням дизайну дослідження та запланованих процедур [4, 7]. При виборі такої моделі необхідно врахувати вплив усіх важливих факторів, які присутні у даному КВ ЛЗ. Особлива увага має бути приділена формуванню підходів до забезпечення чіткого і однозначного визначення впливу, інтерпретації та реєстрації використання супутньої терапії у в процесі дослідження.

© Зупанець К. О., 2015

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

В попередніх дослідженнях Добровою В.Є. було запропоновано для аналізу результатів КВ ЛЗ використовувати узагальнену лінійну функціональну модель спостережень [4], яка встановлює взаємозв'язок між принципами планування та оцінки КВ ЛЗ і спрямована на їх належне забезпечення науково-обґрунтованими методиками у відповідності до певних визначено особливості впливу факторів, не пов'язаних з лікуванням, на процеси планування, організації та оцінки результатів КВ ЛЗ і показана важливість їх врахування в цих процесах, а також запропоновано модифіковану модель аналізу результатів КВ [3]:

$$\|Y_i^{L \times 1}\| = \|\beta'_{i1}\| \cdot x_1 + \|\beta'_{i2}\| \cdot x_2 + \|\beta'_{i3}\| \cdot x_3 + \|e_i^{L \times 1}\|, \quad (1)$$

де: $\|Y_i^{L \times 1}\|$ – матриця значень і-го відгуку;
 $\|e_i^{L \times 1}\|$ – матриця невизначеностей вимірювань;
 $\|\beta'_j\|$ – вектор-стовпець коефіцієнтів впливу кожного з вищезазначених факторів ($j = 1, 2, 3$).

В цій моделі аналізу результатів КВ фактор лікувального впливу (x_1) є детермінованим, а фактори «харчування та питний режим» (x_2) і «рівень стресового напруження організму» (x_3) можуть бути детермінованими та випадковими [3, 4]. Їх аналізу базується на використанні методик багатофакторної дисперсійної оцінки з фіксованими або випадковими факторами, відповідно [8, 9].

Стосовно включення інших факторів у проведеного дослідження стверджується, що вони значно менше впливають на досліджувані при КВ змінні. Крім того, ці фактори розглядаються як випадкові або псевдодетерміновані і при оцінці враховуються у матриці невизначеності вимірювань [3]. До таких факторів була також безпідставно віднесена і супутня терапія. Однак неуважна класифікація та оцінка супутньої терапії в процесі КВ ЛЗ може вплинути на точність оцінки дії досліджуваного ЛЗ і як наслідок на достовірність результату усього дослідження.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРИШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Різноманітні підходи до інтерпретації супутньої терапії у різних типах КВ ЛЗ, відсутність чітких настанов та рекомендацій щодо її визначення та оцінки приводять до втрати точності при аналізі результатів досліджень, а як наслідок їх наукової значущості у подальшому використанні. Крім того, несвоечасна або навіть відсутня оцінка впливу супутньої терапії у ході виконання I–III фаз КВ ЛЗ призводить до до-

даткових затрат для вивчення аспектів впливу супутньої терапії у подальших пост маркетингових дослідженнях. Все вищезазначене створило передумови для необхідності розробки логічно обґрунтованої системи прийняття рішень щодо впливу супутньої терапії у КВ ЛЗ на базі математичного моделювання.

ФОРМУВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є обґрунтування та розробка моделі аналізу результатів впливу лікарського засобу з урахуванням впливу супутньої терапії на засадах забезпечення якості на всіх етапах організації КВ ЛЗ.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Урахування впливу супутньої терапії при організації КВ ЛЗ залежить від фази КВ або типу дослідження – КВ ЛЗ або дослідження біоеквівалентності ЛЗ. Враховуючи це пропонуємо класифікувати її за трьома видами:

- супутня терапія використовується у випадку виникнення невідкладної потреби у використанні препаратів, але цей об'єкт виключається з дослідження;
- супутня терапія використовується обмежено лише у разі потреби тобто виникнення побічних реакцій/побічних явищ (ПР/ПЯ), а її застосування розцінюється як ПР/ПЯ;
- супутня терапія обумовлюється на етапі планування дослідження, документується у протоколі та оцінюється при аналізі результатів.

Для першого виду оцінка впливу супутньої терапії проводиться у двох вибірках: у повній вибірці всіх об'єктів дослідження, хто хоча б раз приймав ЛЗ, а також у скороченій вибірці, яка включає лише тих об'єктів, хто завершив дослідження. При цьому використовується запропонована раніше модель аналізу результатів, яка описана виразом (1) [3].

Для обмеженого використання супутньої терапії, коли вважається що використаний при цьому препарат не повинен впливати на базові показники оцінки ефективності та/або переносимості (безпеки) ЛЗ, пропонуємо використати лінійну модель аналізу спостережень при КВ ЛЗ з роздільним впливом досліджуваного ЛЗ і препарату супутньої терапії (рис. 1).

Складемо модельні рівняння для такої моделі аналізу спостережень при КВ ЛЗ у вигляді такої системи рівнянь:

$$\begin{cases} \|Y_i^{L \times 1}\| = \|\beta'_{i1}\| \cdot x_1 + \|\beta'_{i2}\| \cdot x_2 + \|\beta'_{i3}\| \cdot x_3 + \|e_i^{L \times 1}\|, \\ \|Z_i^{L \times 1}\| = \|\alpha'_{i1}\| \cdot \hat{x}_1 + \|\alpha'_{i2}\| \cdot x_2 + \|\alpha'_{i3}\| \cdot x_3 + \|\hat{e}_i^{L \times 1}\| \end{cases}, \quad (2)$$

де: x_1 – фактор впливу досліджуваного ЛЗ (лікувальний вплив);

\hat{x}_1 – фактор впливу супутньої терапії;

x_2 – фактор «харчування та питний режим»;

x_3 – фактор «рівень стресового напруження організму»;

$\|Y_i^{L \times 1}\|$ – матриця значень i -го відгуку об'єкта дослідження на вплив досліджуваного ЛЗ (базові відгуки);

$\|Z_i^{L \times 1}\|$ – матриця значень i -го відгуку об'єкта дослідження на вплив супутньої терапії (супутні відгуки);

$\|e_i^{L \times 1}\|$ – матриця невизначеностей вимірювань;

$\|\beta_j\|$ – вектор-стовпець коефіцієнтів впливу досліджуваного ЛЗ, факторів «харчування та питний режим» і «рівень стресового напруження організму» на базові відгуки об'єкта дослідження ($j = 1, 2, 3$);

$\|\alpha_j\|$ – вектор-стовпець коефіцієнтів впливу супутньої терапії, факторів «харчування та питний режим» і «рівень стресового напруження організму» на супутні відгуки об'єкта дослідження ($j = 1, 2, 3$).

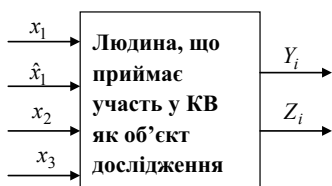


Рис. 1. Лінійна модель аналізу спостережень при КВ з роздільним впливом досліджуваного ЛЗ та супутньої терапії

Модель оцінки результатів КВ ЛЗ, коли супутня терапія обумовлюється на етапі планування дослідження, документується у протоколі та оцінюється при аналізі результатів, залежить від можливої комбінації впливів досліджуваного ЛЗ та супутньої терапії на оцінювані відгуки. Якщо під одночасним впливом досліджуваного ЛЗ та супутньої терапії знаходяться одні

й ті ж показники та відокремити їх оцінку неможливо, тоді відгуки об'єкта дослідження будуть включати в себе інформацію як про вплив ЛЗ так і супутньої терапії. В цьому випадку структурна модель аналізу спостережень КВ ЛЗ буде віднесена до інтегрованого типу та задана у вигляді, зображеному на рис. 2а.

Інтегрована модель аналізу спостережень при КВ ЛЗ з урахуванням впливу супутньої терапії буде задана таким матричним рівнянням:

$$\|\hat{Y}_i^{L \times 1}\| = \|\beta_{i1}'\| \cdot x_1 + \|\alpha_{i1}'\| \cdot \hat{x}_1 + \|\beta_{i2}'\| \cdot x_2 + \|\beta_{i3}'\| \cdot x_3 + \|e_i^{L \times 1}\|, (3)$$

де: $\|\hat{Y}_i^{L \times 1}\|$ – матриця значень i -го відгуку об'єкта дослідження на вплив досліджуваного ЛЗ і супутньої терапії (інтегровані відгуки).

Якщо під одночасним впливом досліджуваного ЛЗ та супутньої терапії знаходяться одні й ті ж показники та відокремити їх оцінку неможливо, але також існує частина інших показників, які змінюються лише під впливом супутньої терапії, тоді частина відгуків об'єкта дослідження будуть включати в себе інформацію як про вплив ЛЗ так і супутньої терапії, а інші лише про вплив супутньої терапії. В цьому випадку структурна модель аналізу спостережень КВ ЛЗ буде віднесена до комбінованого типу та задана у вигляді, зображеному на рис. 2, б.

Комбінована модель аналізу спостережень при КВ ЛЗ з урахуванням впливу супутньої терапії буде задана такою системою матричних рівнянь:

$$\begin{cases} \|\hat{Y}_i^{L \times 1}\| = \|\beta_{i1}'\| \cdot x_1 + \|\alpha_{i1}'\| \cdot \hat{x}_1 + \|\beta_{i2}'\| \cdot x_2 + \|\beta_{i3}'\| \cdot x_3 + \|e_i^{L \times 1}\|, \\ \|Z_i^{L \times 1}\| = \|\alpha_{i1}'\| \cdot \hat{x}_1 + \|\alpha_{i2}'\| \cdot x_2 + \|\alpha_{i3}'\| \cdot x_3 + \|e_i^{L \times 1}\| \end{cases}, (4)$$

Всі три запропоновані лінійні моделі аналізу спостережень при КВ ЛЗ з урахуванням впливу супутньої терапії можна віднести до класу функціональних моделей з випадковими та детермінованими факторами. Ці моделі встановлюють взаємозв'язок між лікувальним фактором впливу, факторами впливу супутньої

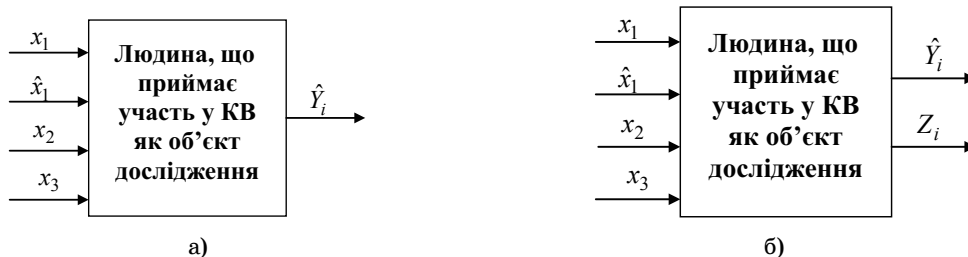


Рис. 2. Лінійна модель аналізу спостережень при КВ ЛЗ з запланованим використанням супутньої терапії: а) інтегрований тип, б) комбінований тип.

терапії, «харчування та питний режим» і «рівень стресового напруження організму» та набором відгуків (показників, що рееструються під час проведення КВ). Повний перелік відгуків, які будуть спостерігатися при проведенні конкретного КВ, має уточнюватися ще на етапі планування та узгоджуватися сторонами, які беруть участь у дослідженнях, і рееструватися у протоколі КВ ЛЗ. Також на етапі планування КВ ЛЗ необхідно чітко визначити чи буде досліджуватися вплив фактору «супутня терапія» у дизайні дослідження, а також до якої з моделей оцінки його впливу (роздільний, інтегрований, комбінований) можна віднести це дослідження.

Таке модельне обґрунтування оцінки впливу фактору «супутня терапія» на етапі планування КВ ЛЗ дозволяє належним чином спланувати клінічний експеримент та передбачити належне використання різних методик дисперсійного аналізу при подальшому проведенні аналізу результатів КВ. Так для інтегрованої та комбінованої моделей аналізу спостережень при КВ ЛЗ з запланованим використанням супутньої терапії доцільним буде використання методик багатофакторної дисперсійної оцінки з фіксованими факторами, а також коваріаційного та кореляційного аналізів. При моделі аналізу спостережень при КВ з роздільним впливом досліджуваного ЛЗ та супутньої терапії вплив факторів стає випадковими, тому для аналізу результатів КВ можна застосовувати методику багатофакторного дисперсійного аналізу з випадковими факторами [8, 9].

Така модель аналізу спостережень у КВ ЛЗ з урахуванням впливу супутньої терапії забезпечує належне планування експерименту шляхом апріорного визначення можливої зміни рівня факторів, контроль у процесі проведення дослідження та обґрунтований вибір методів оцінки результатів щодо цілей і задач відповідних КВ ЛЗ.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Показана важливість системного врахування впливу супутньої терапії при плануванні, проведенні й оцінці результатів КВ ЛЗ та обґрунтування питання вибору належних моделей аналізу.

2. Запропоновані обґрунтовані системні підходи до інтерпретації та класифікації супутньої терапії у різних типах КВ ЛЗ, в рамках яких виділено три типи супутньої терапії.

3. Розроблено три лінійні моделі аналізу спостережень при КВ ЛЗ, які враховують типи супутньої терапії та встановлюють взаємозв'язок між характером впливу супутньої терапії та до-

сліджуваного ЛЗ на суб'єкт дослідження. Для обмеженого використання супутньої терапії запропоновано використовувати лінійну модель аналізу спостережень при КВ ЛЗ з роздільним впливом досліджуваного ЛЗ і препарату супутньої терапії. Для оцінки результатів КВ ЛЗ, коли супутня терапія обумовлюється на етапі планування дослідження, документується у протоколі та оцінюється при аналізі результатів, запропоновано використовувати інтегровану та комбіновану моделі.

4. У подальшому заплановано провести клінічну верифікацію розроблених моделей у процесі організації КВ ЛЗ та за їх результатами розробити методичні рекомендації щодо принципам планування та оцінки КВ ЛЗ з урахуванням впливу супутньої терапії.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бліхар В.Є. Державна реєстрація лікарських засобів у системі забезпечення якості ліків / В. Є. Бліхар // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Національного з'їзду фармац. України, м. Харків, 15-17 верес. 2010. – Х., 2010. – С. 169–170.
2. Вимоги до проведення клінічних випробувань в Україні / А. М. Морозов, В. В. Ніколаєва, Л. І. Ковтун та ін. // Фармація України. Погляд у майбутнє : матеріали VII Національного з'їзду фармац. України, м. Харків, 15-17 верес. 2010 р. – Х., 2010. – С. 215–216.
3. Добрава В.Є. Аналіз взаємозв'язку нелікувальних факторів при оцінці клінічних показників у клінічному випробуванні / В. Є. Добрава, К. Л. Гляпа // Клінічна фармація – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 10–13.
4. Добрава В.Є. Обґрунтування та розробка лінійної моделі спостережень при клінічних випробуваннях / В. Є. Добрава, І. А. Зупанець // Клінічна фармація – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 18–21.
5. 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.
6. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – К. : «Моріон», 2009. – 67 с.
7. Наукове обґрунтування методології статистичної оцінки переносимості лікарських засобів при проведенні клінічних випробувань: метод. рек. / В. Є. Добрава, І. А. Зупанець, А. М. Мороз [та ін.]. – К. ; Х. : НФаУ, 2012. – 36 с.
8. Орлов А. И. Прикладная статистика: учеб. / А. И. Орлов. – М. : Изд-во «Экзамен», 2004. – 656 с.

9. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
10. Hattemer-Apostel R. Getting better in Clinical Trial / R. Hattemer-Apostel, S. Fischer, H. Novak // Drug Inform J. – 2008. – N 42. – С. 123–130.
11. Shen LZ. A practical and efficient approach to database quality audit in clinical trials / L. Z. Shen, I. Zhou // Drug Inf. – 2006. – N 40. – С. 385–393.

УДК 615:519.076

Е. А. Зупанець

**ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧЕТОМ ВЛИЯНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ**

При планировании, проведении и оценке результатов клинического испытания лекарственных средств важно учитывать влияние сопутствующей терапии и систематизировано обосновывать выбор надлежащих моделей анализа. В ходе исследования были предложены системные подходы к интерпретации и классификации сопутствующей терапии в различных типах клинических испытаний, в рамках которых выделено три типа сопутствующей терапии. Учитывая их особенности, разработаны три линейные модели анализа наблюдений, устанавливающие взаимосвязь между характером влияния сопутствующей терапии и исследуемого лекарственного средства на субъект исследования. Для ограниченного использования сопутствующей терапии предложено использовать линейную модель анализа наблюдений при клинических испытаниях с отдельным влиянием исследуемого лекарственного средства и препарата сопутствующей терапии. Для оценки результатов исследований, когда сопутствующая терапия оговаривается на этапе планирования исследования, документируется в протоколе и оценивается при анализе результатов, предложено использовать интегрированную и комбинированную модели.

Ключевые слова: клиническое испытание, организация надлежащей оценки влияния лекарственного средства, сопутствующая терапия, управление качеством.

UDC 615:519.076

К. О. Zupanets

**QUALITY ASSURANCE EVALUATION OF CLINICAL TRIALS OF DRUGS
BY MEANS OF THE INFLUENCE OF CONCOMITANT THERAPY**

While planning, conducting and evaluating the results of clinical trials of drugs, it is important to consider the effects of concomitant treatment and to justify systematically the selection of appropriate analysis models. During the research it was proposed a systematic approach to the interpretation and classification of concomitant therapy in different types of clinical trials, in which there were three types of concomitant therapy. Taking into consideration their characteristics there were developed three linear models of observation analysis, which establish the relationship between the nature of the effects of concomitant treatment and study drug influence on the study subject. In case of limited use of concomitant therapy it was suggested to use a linear model of analysis of observations in clinical trials with separate influence of the study drug and drug of concomitant therapy. For the evaluation of research results, when concomitant therapy is negotiated at the planning stage of the study, documented in the Protocol and evaluated in the analysis results, it is proposed to use integrated and combined models.

Keywords: clinical trial, the organization for proper evaluation of the influence of the drug, concomitant therapy, quality management

Адреса для листування:

61057 м. Харків, ул. Пушкінська, 27
Кафедри клінічної фармакології
та клінічної фармації, НФаУ
Тел. (057)706-30-72
E-mail: katyaz@list.ru

Надійшла до редакції:
24.12.2014 р.