

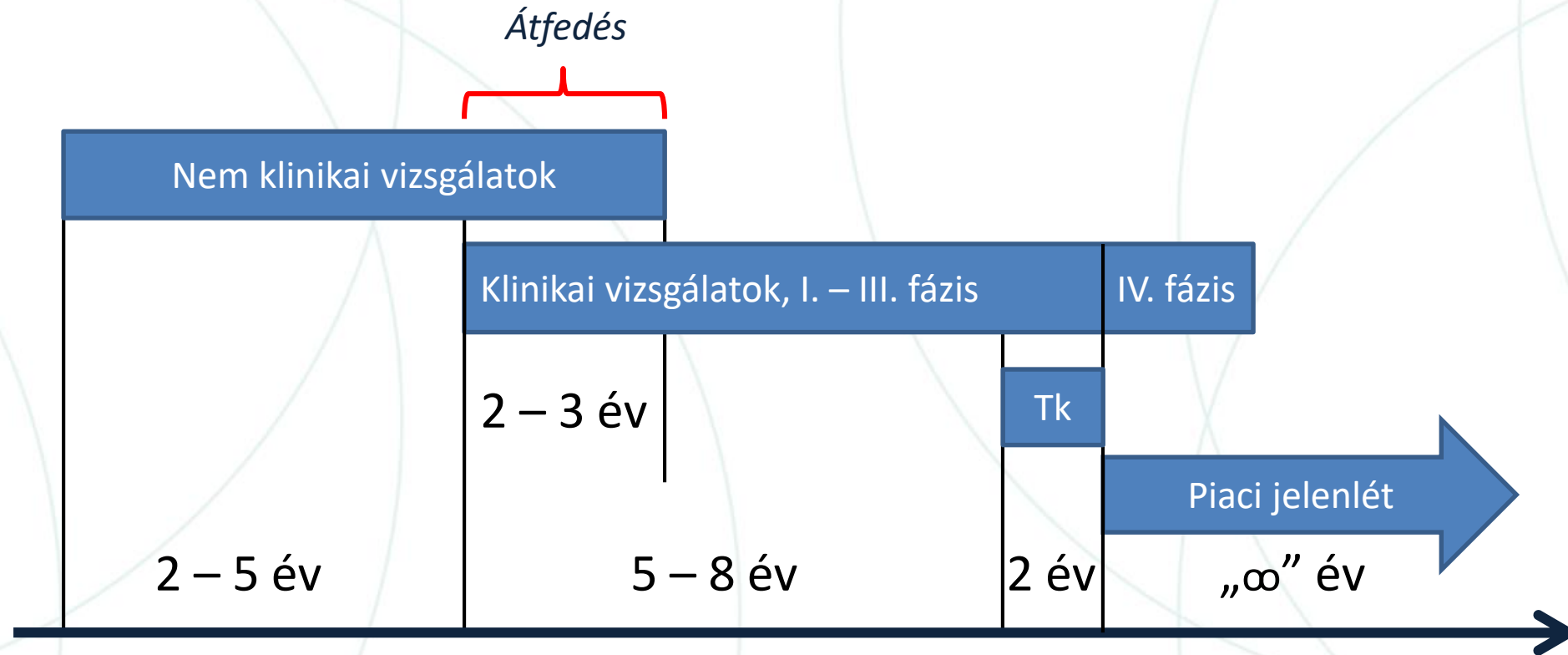
Tamásné dr. Németh Ágnes

**A gyógyszerfejlesztés alapjai,
fázisbesorolások, ICH-GCP kialakulása és
szerepe**

A klasszikus gyógyszerfejlesztés stádiumai

- Molekula előállítása
- Preklinikai vizsgálatok
- Humán fázis I – II – III vizsgálatok
- Törzskönyvezési folyamat
- Fázis IV. és posztmarketing vizsgálatok

A fejlesztés fázisai átfedésben vannak



Klinikai kutatás - klinikai vizsgálat

A Rendelet bevezeti a „**klinikai kutatás**” tágabb fogalmát, amelynek egyik kategóriáját a klinikai vizsgálat

„klinikai kutatás”: bármely, emberrel kapcsolatban végzett vizsgálat, amelynek célja:

- a) egy vagy több gyógyszer **klinikai, farmakológiai és/vagy egyéb farmakodinámiás hatásainak** a megállapítása, illetve igazolása;
- b) egy vagy több gyógyszer **mellékhatásainak azonosítása**; vagy
- c) egy vagy több gyógyszer felszívódásának, megoszlásának, metabolizmusának és kiválasztásának tanulmányozása az adott gyógyszerek **biztonságosságának és/vagy hatásosságának igazolása** céljából.

klinikai vizsgálat

- **„klinikai vizsgálat”**: az alábbi feltételek egyikének megfelelő klinikai kutatás:
 - a vizsgálati alannak az adott terápiás stratégiába történő bevonása előzetes döntésen alapul, amely **nem egyezik az érintett tagállam standard klinikai gyakorlatával**;
 - a vizsgálati gyógyszerek felírásáról a vizsgálati alannak a klinikai kutatásba történő felvételével egyidejűleg döntenek; vagy
 - a vizsgálati alanyok esetében **a standard klinikai gyakorlat mellett további diagnosztikai vagy monitoring eljárásokat is alkalmaznak**;

Fázis I. vizsgálat

„a vizsgálati gyógyszer tolerálhatóságának, biztonságosságának, farmakokinetikájának, farmakodinámiás hatásának vizsgálata egészséges önkénteseken vagy speciális betegcsoportokon; az I. fázisú vizsgálat további célja lehet a terápiás dózis tartomány meghatározása;”

Fázis I. vizsgálat

Cél:

- tolerabilitás (egyszeri SAD, ismételt MAD)
- farmakokinetika (speciális betegcsoportokon is)
- farmakodinámia
- interakciók vizsgálata

Alanyok: általában egészséges önkéntesek
(kivétel: toxikus és biológiai szerek)

EMA First in man guideline

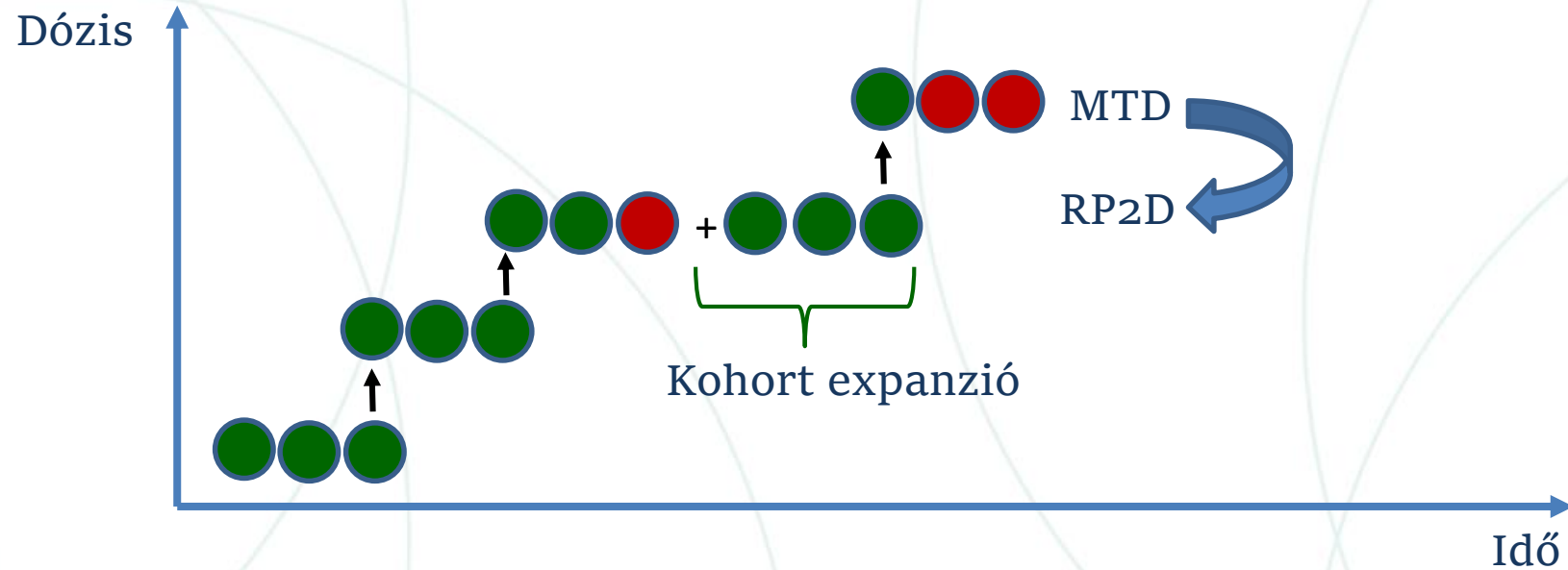
- General aspects
- Starting dose: hogyan lehet meghatározni mi a számolás alapja
- Dose escalation: fokozott óvatosság
- Maximum dose and dose range
- Route of administration
- Patients

Fokozott óvatosság

Független adatfigyelő bizottság

3 + 3 fős bevonási séma onkológiai indikációban

Cook, N. et al; Molecular Oncology 9 (2015) 997-1077 cikk alapján



Ha DLT arány $2/3$, a megelőző dózison történik a kohort expanszió

DLT - Dose Limiting Toxicity
MTD - Maximal tolerated dose
RP2D - Recommended phasis 2 dose

Fázis I/II vizsgálatok

Egyre gyakoribb a Fázis I/II vizsgálat:

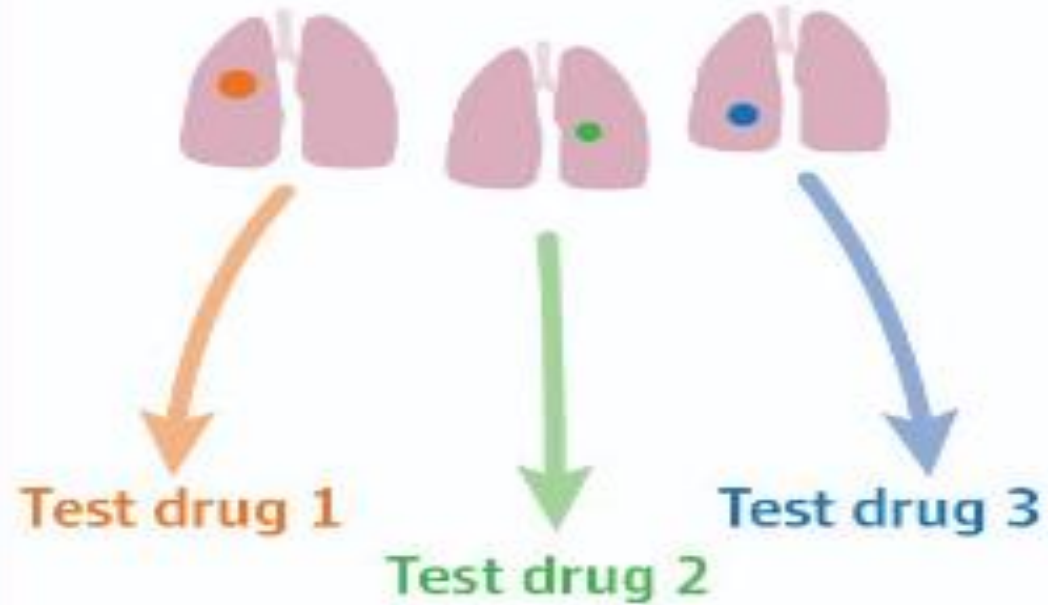
- A hatóanyag ártalmatlansági profilja kedvezőtlen, mégis fontos terápiás igény van rá (pl. daganatellenes szerek)
- Komplex design vizsgálatok
- Gyermek Fázis I vizsgálatai



Umbrella design:

1 type of cancer

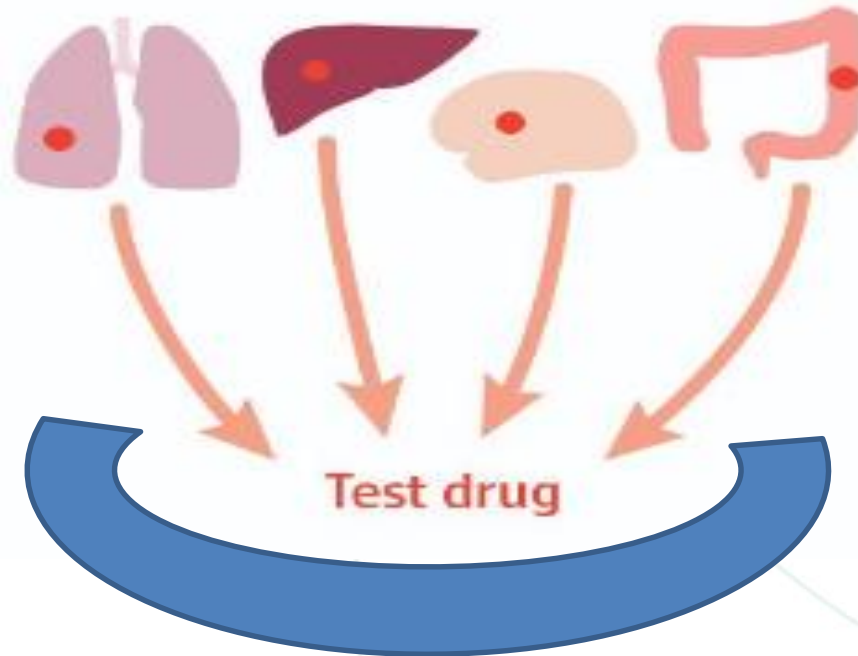
Different genetic mutations (●●●)





BASKET TRIAL

Multiple types of cancer
1 common genetic mutation (●)



Fázis II. vizsgálat

„a vizsgálati gyógyszernek a farmakológiai hatás alapján kiválasztott indikációban végzett vizsgálata, amelynek célja a vizsgálati gyógyszer **hatásosságának igazolása, a dózis-hatás összefüggés megállapítása, az optimálisnak tartható terápiás dózis meghatározása, a biztonságosság és tolerálhatóság vizsgálata;**”

Fázis II. „Proof of concept” vizsgálat

Alanyok: indikációnak megfelelő betegcsoport

**Általában kettős-vak, randomizált, placebo
kontrollos**

Fázis III. vizsgálat

„a vizsgálati készítmény gyógyszer hatásosságának, biztonságosságának és tolerálhatóságának igazolására, nagyobb számú betegen, kontrollált, randomizált, összehasonlító vizsgálati elrendezésben végzett vizsgálat;”

Fázis III. „confirmatory” vizsgálat

Cél: a vizsgálati készítmény biztonságos alkalmazhatóságának igazolása nagyobb számú betegen

Alanyok: indikációnak megfelelő betegcsoport kettősvak, randomizált, aktív kontrollos és nyílt hosszútávú biztonságosságot célzó

Nagy számú beteg, multinacionális vizsgálat

Fázis IV. vizsgálat

„a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező vizsgálati gyógyszert az **alkalmazási előírásnak megfelelően felhasználó vizsgálat**, melynek célja az előny/kockázat arány, a biztonságosság és tolerálhatóság további vizsgálata.”

Fázis IV. vizsgálat - BNV

Mindkettő esetén forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszer

De a IV. fázisú vizsgálatoknál

- a beteg a vizsgálat nélkül nem feltétlenül a kérdéses terápiát kapná
- lehet randomizáció, placebó
- megengedett további diagnosztikai vagy monitoring eljárások végzése
- GCP szerint kell végezni
- szükséges biztosítás
- a vizsgálati gyógyszert a megbízó biztosítja

Beavatkozással nem járó vizsgálat (BNV) – „a klinikai vizsgálattól eltérő kutatás” - más szabályozás alá esik

536/2014/EK Rendelt: új fogalom

„kismértékű beavatkozással járó klinikai vizsgálat”

- Vizsgálati szer forgalomban van
- indikáció szerint alkalmazzák, vagy tudományos bizonyíték támasztja alá
- Kiegészítő vizsgálatok minimális kockázatot jelentenek

International Council for Harmonisation ICH

Előzmények: 1960-as 1970-es évek

Gyógyszerregisztrációs követelmények kialakítása

Vizsgálatokkal kapcsolatos tragédiák

Globalizáció

Elvárások – legyen költséghatékony, egységes és biztonságos rendszer

Megalakulás: 1990 április

Folyamatos fejlődés

ICH Guidelines

Az International Conference on Harmonisation (ICH) által kidolgozott Helyes Klinikai Gyakorlat

Célja, hogy olyan **egységes követelményrendszert** hozzon létre az **Európai Unióban (EU)**, **Japánban** és az **Egyesült Államokban**, amely a felügyeleti (engedélyező) hatóságok számára megkönnyíti **a klinikai adatok –** illetékességi körükben történő – **kölcsönös elfogadását.**

ICH-Guidelines

Q - Quality Guidelines

S - Safety Guidelines

E - Efficacy Guidelines - **E6 Good Clinical Practice**

M - Multidisciplinary Guidelines



ICH-GCP (E6)

Az embereken végzett klinikai vizsgálatok tervezésének, kivitelezésének, dokumentálásának és jelentésének **nemzetközi etikai és tudományos minőségi követelményrendszere.**

Ezen követelmények betartása nyilvános garancia arra, hogy

- **a klinikai vizsgálatba bevont személyek jogai, biztonsága és jóléte megfelelő védelemben részesül,**
- **valamint arra, hogy a vizsgálat megbízható adatokat szolgáltat.**

ICH - GCP

Első elfogadott változat: 1996

Jelenleg érvényes:

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1):
GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2)

Current Step 4 version
dated 9 November 2016

ICH - GCP tartalma

1. Bevezető
2. Alapelvek
3. A független etikai bizottságok szerepe
4. Vizsgálatvezetőkre vonatkozó szabályok
5. Megbízókra vonatkozó előírások
6. A vizsgálati terv (protocol) és módosításai
7. A vizsgálók kézikönyve (Investigator's brochure)
8. Egyéb

GCP alapelvei

- etikai elvek érvényesítése
- a várható előnyök indokolják a kockázatokat
- a vizsgált személy jogai, biztonsága és jóléte előnyben részesül a tudomány és a társadalom érdekeivel szemben
- a klinikai vizsgálatoknak tudományosan megalapozottnak kell lenniük, és azokat világos és részletes vizsgálati tervben kell leírni
- megfelelő szakképzettség
- tájékoztatás utáni beleegyezés

GCP alapelvei

- Információ kezelése
- Bizalmas adatkezelés
- a vizsgálati készítmény gyártása a GMP irányelvei szerinti
- Olyan eljárásokat kell alkalmazni, amelyek a vizsgálatnak biztosítja a minőségét

A vizsgálatvezető feladatai

- megfelelő erőforrás biztosítása
- vizsgálati alany orvosi ellátása
- a vizsgálati terv betartása
- Vizsgálati készítmények kezelése
- vizsgálati alany tájékoztatása
- Nyilvántartások, jelentések

A megbízó feladatai

- megfelelő minőségbiztosítás
- Vizsgálat tervezése
- a vizsgálat irányítása, szervezése
- költségviselés
- vizsgálati készítményekre vonatkozó információ
- vizsgálati készítmények gyártása, címkézése
- Gyógyszerbiztonsági rendszer fenttartása
- Vizsgálati jelentés készítése

A vizsgálati terv

háttérinformációk

tárgya és célja

elrendezése

beválasztási, kizárási kritériumok, kiesés kritériumai

vizsgálat felépítése, vizitek

adagolás, együtt adható szerek, rescue szerek

hatásosság, gyógyszerbiztonság kritériumai

statisztikai elemzés módszere

A vizsgálói kézikönyv (Investigator's brochure)

Fizikai, kémiai, gyógyszerészeti tulajdonságok és gyógyszerforma

Nem-klinikai vizsgálatok (farmakológia, farmakokinetika, Toxikológia)

Embereken kiváltott hatások

farmakokinetika és metabolizmus

Ártalmatlanság és hatékonyság

Az adatok összefoglalása és útmutatás a vizsgálatvezető számára

Nélkülözhetetlen dokumentumok

E dokumentumok igazolják, hogy a vizsgálatvezető, a megbízó és a monitor a Helyes Klinikai Gyakorlat normáit és valamennyi vonatkozó hatósági előírást betartja.

E dokumentumok egyben azok, amelyeket a megbízó független ellenőrzési (audit) hatásköre keretében rendszerint ellenőriz és a felügyeleti hatóság(ok) helyszíni szemle (inspekció) során megismerlél(nek) azon folyamat részeként, melynek **célja a vizsgálat hitelességének és a gyűjtött adatok integritásának igazolása.**

Guideline for good clinical practice E6(R2)

Addendum kiadásának oka:

- globalizáció, vizsgálatok növekvő komplexitása, technika fejlődése → változások követése

Legfontosabb változások:

Quality Management

- Minősegbiztosítási rendszer bevezetése
- Kritikus folyamatok és adatok azonosítása
- Kockázat becslés, értékelés, követés, kommunikáció és jelentés

Risk Based Monitoring (RBM)

Guideline for good clinical practice E6(R3)

Állandó csak a változás

Köszönöm a figyelmet