

Klinický výzkum: specifika posuzování jednotlivých fází KH z pohledu SÚKL

FÁZE I

- 1. podání člověku
 - Provádí se většinou v zemi, kde je nová účinná látka vyvinuta → proto v ČR velmi výjimečně
 - informace o KH fáze I 1.podání člověku se nezveřejňují
 - Po roce 2006, kdy v UK při 1.podání člověku ve studii, LP původně určený k léčbě lymfocytární leukémie a reumatoidní artritidy, 4 dobrovolníků – všichni multiorgánové poškození s dlouhodobým léčením – za účast ve studii 2000 liber (více než u jiných KH) – podnět k rozhodnutí, že nelze platit za fázi I – úměrně nepohodlí, riziku, odběrům krve → MHRA – UK vydala guidelineu pro 1.podání Guidelines for phase I clinical trials (2007)
- CHMP – 2007: GUIDELINE ON REQUIREMENTS FOR FIRST-IN-MAN CLINICAL TRIALS FOR POTENTIAL HIGH-RISK MEDICINAL PRODUCTS - jak postupovat při plánování a provádění KH fáze I 1.podání člověku pro chemické a biotechnologické přípravky (*neplatí pro genovou a buněčnou terapii*) → SÚKL posuzuje při předložení KH fáze I 1.podání člověku, zda je navrženo a v souladu s doporučením této guideliney
- 1.podání člověku – nejčastěji v ČR pro KH s LPMT, které jsou vyvíjeny v ČR; vždy u pacientů, často fáze I/II
- Farmakokinetika / farmakodynamika
 - Nejčastější KH fáze I předkládaná v ČR
 - A) samostatně – SH: zdraví dobrovolníci nebo dobrovolníci s poruchou jaterních či ledvinných funkcí různé závažnosti
 - B) jako součást KH – podstudie: a) buď u části zařazených SH = pak IP/IS samostatné pro danou podstudii nebo b) povinné pro všechny účastníky – lze IP/IS jen jedno pro celé KH
 - Pokud se jedná pouze o samostatné KH farmakokinetiky či farmakodynamiky → nelze zařazovat zranitelné subjekty (děti, těhotné, kojící, cizince, nesvéprávné osoby!!!)
 - NEJČASTĚJI VE VĚKU 18-65 LET – jiné věkové skupiny jen je-li to nezbytné!!!; předem ale vždy u dospělých, je-li to možné

FÁZE II

- 1. podání pacientovi s dg., pro kterou je LP určen (vyvíjen)
 - Poměrně časté studie – mezinárodní, multicentrické
 - Není výjimkou, že jsou zaslepené, randomizované
 - Stále se jedná o KH s hledáním vhodného dávkování – design víceramenné 2 až 3 dávky testovaného léku event.. vs. placebo nebo vs. srovnávací lék
 - Častá kombinace FÁZE I/II u onkologických studií – přestože se předpokládá, že bude vyšší účinnost při podání LP na začátku onemocnění (v časně fázi onemocnění), začíná se podávat až u pacientů, kteří již obdrželi dostupné možnosti léčby → až u dalších KH lze jít do časnějších fází onemocnění

UMBRELLA = ZASTŘEŠUJÍCÍ PROTOKOLY

- V posledních cca 3-4 letech jsou stále častěji zastoupeny tzv. Umbrella /zastřešující protokoly = 1 Prorokol obsahuje 2 KH

- Jedná se o spojení fází I/II či II/III = k urychlení vývoje LP; protokol obsahuje 2 zcela samostatná KH – nejsou stejní pacienti, nemusí být ani stejné dávkování, různá doba podávání LP, různá délka jednotlivých částí KH → akceptujeme žádosti a posuzujeme
- Jde-li o I/II – požadujeme předložení výsledků fáze I jako „substantial amendment“ před zahájením fáze II

FÁZE III

• FÁZE III

- Početně nejčastěji zastoupená KH prováděná v ČR
- Mezinárodní, randomizovaná, placebem a/nebo srovnávacím LP kontrolovaná, multicentrická
- Jasně stanovené cíle – KONFIRMAČNÍ STUDIE – průkaz účinnosti pro dané onemocnění – přesto jde ještě o vymezenou populaci, která není zcela přesně srovnatelná s populací běžné praxe
- STATISTIKA – již jasně dána; velmi opatrný přístup k návrhu změn statistiky v průběhu KH - vždy konzultujeme se statistikem!!!
- Dle povahy (dg., závažnost, věk pacientů) – jak za hospitalizace i ambulantně, někdy kombinace obojího

• FÁZE IIIb

- A) KH s registrovaným LP, který je použit mimo rozsah rozhodnutí o registraci (jiná věková skupina, jiná dg., jiné dávkování, jiná cesta podání...)
 - Dle toho, co překračuje, je třeba event. i další preklinická data (u jiné dg., proč si myslí, že by měl účinkovat i u nově navrhované dg...)
- B) KH s registrovaným LP v zahraničí, ale v ČR neregistrovaným = pro ČR fáze III
 - V žádosti označit fáze III i IV, ale pro ČR hodnotíme jako III – tzn. i delší čas 60 dnů
 - Jde i o případy, kdy je v ČR LP registrován, ale je použit LP ze zahraničí
- Často akademické studie – kde největší problémy:
 - Pojištění, které je pro všechna KH povinné
 - Nutnost značení dle požadavků GCP

FÁZE IV

- LP registrované v ČR (národně, MRP, centralizovanou registrací) a brána z našeho trhu nebo ještě nejsou dostupná na trhu, ale jde o LP, který je registrován = odpovídá registrovanému LP
- V KH – použití plně v souladu s rozhodnutím o registraci – tzn. dávkování, indikace, cesta podání, věk zvolené populace – pokud jakkoli neodpovídá registračnímu rozhodnutí – nejde o fázi IV
- V farmac. společnostech – často KH k zajištění léčby pacientů z jiných KH do doby dostupnosti LP na trhu či pro danou dg.; *nemělo by jít o propagaci LP a „naučení lékařů“ ho předepisovat!!!*
- U akademických KH – hledání diagnostických markerů, sledování kombinace, farmakokinetika...; často ale sklouznou k IIIb, protože překročí rozsah registrace
 - *Zde otázka pojištění – jeho rozsahu*
 - *Značení studijní medikace – doznačování v lékárně (“pro účely KH a EudraCT number”)*

PAES – post-authorisation efficacy study

- Vychází z požadavku EC (Evropská komise – delegovaný akt) 2012
- Studie s registrovanými LP – na základě rozhodnutí regulační autority či EMA či zadavatele
- V případě zjištění nových skutečností – může RA rozhodnout – pokud dojde v průběhu studie ke zjištění nových skutečností – musí MAH požádat o změnu v registraci
- Neřeší se, jde-li o intervenční či neintervenční studii; je-li intervenční, musí být v souladu s GCP
- Musí ji schválit RA – *pro nás u intervenční by šlo o fázi IV se všemi náležitostmi, pokud půjde o neintervenční, pak stejně v registru studií (nikoli databázi KH)*

PASS – post-authorisation safety study

- Dle farmakovigilanční směrnice
- Bylo již dříve
- Měly by to být studie nařízené EMA = PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) – u mezinárodních studií by Protokol posuzoval a schvaloval PRAC, ten by dal i informaci RA ČS, že schválil; v případě nařízení RA – posuzuje ona návrh Protokolu
- Opět se neřeší – intervenční vs. neintervenční
- Požadavky – PhV3 a Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) část Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 1)