

STUDIE INTERVENČNÍ A NEINTERVENČNÍ KLINICKÁ HODNOCENÍ – FÁZE ZÁKLADNÍ TERMINOLOGIE

MUDR. ALICE NĚMCOVÁ

Intervenční studie

Neintervenční studie

**Grantové projekty
Akademické studie**

Klinické hodnocení LP

Fáze I

Fáze II

Fáze III

Fáze IV

Ostatní – epidemiologické,
farmakoeconomické, ...

Marketing

**Poregistrační studie bezpečnosti PASS
Poregistrační studie účinnosti PAES**

Neintervenční studie - musí splňovat všechny následující podmínky:

1. Ve studii se používají pouze registrované LP v souladu s podmínkami jejich registrace.
2. Podmínky používání LP ve studii jsou zcela v souladu s příslušnými současně platnými SmPC. Případné změny SmPC či jiná regulační opatření týkající se bezpečného používání přípravků se musí ihned zohlednit i v prováděných studiích.
3. Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) nesmí zdravotnickým pracovníkům poskytovat za účast na studiích finanční náhrady přesahující náhrady jejich času a vzniklých výdajů.
4. Všechny LP užívané ve studii již musí být uvedeny na trh v ČR a být dostupné v obvyklé distribuční síti.
5. LP jsou předepisovány a vydávány běžným způsobem, tj. předepsány lékařem a vydány na základě lékařského předpisu lékárníkem. V žádném případě nelze využít reklamní vzorky.

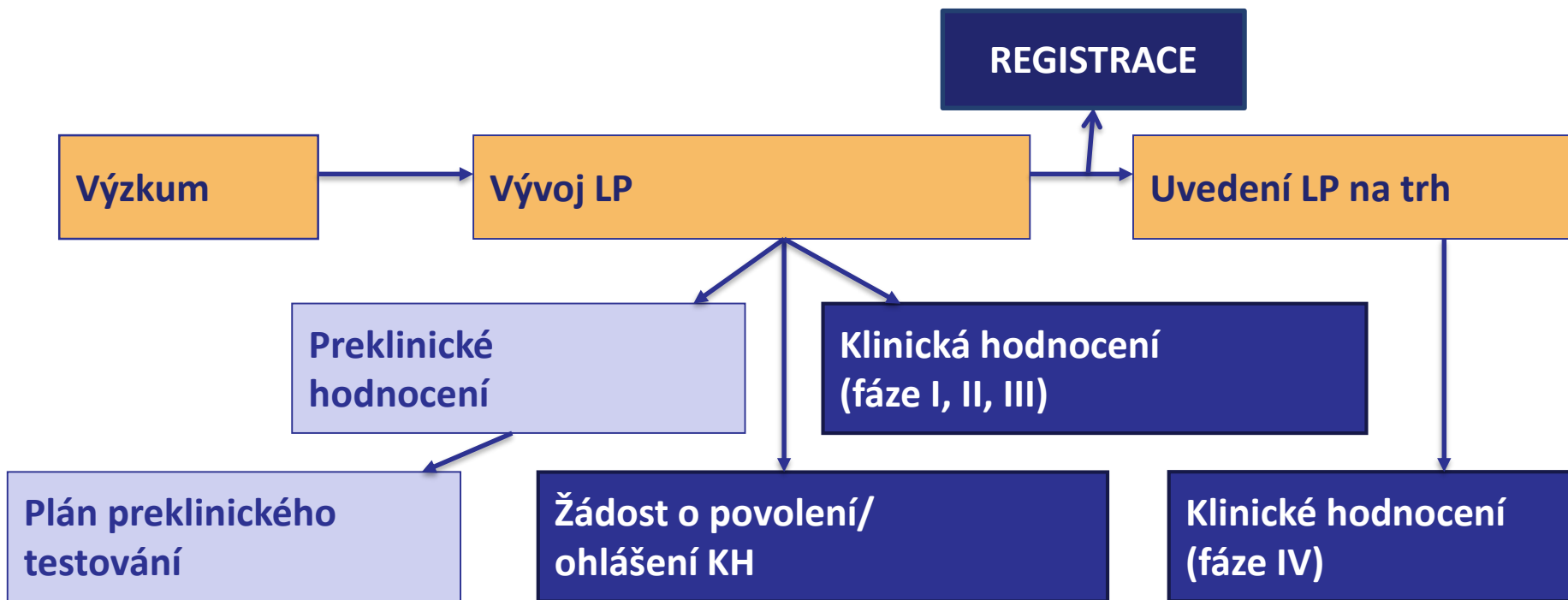
**Neintervenční studie - musí splňovat všechny
následující podmínky:**

6. **LP nesmí být poskytovány zdarma či se slevou** oproti jejich běžné dostupnosti na trhu. To se týká i výše doplatků pacientů v lékárně.
7. Studie **nesmí propagovat používání** konkrétního LP.
8. **Výběr pacientů nesmí být nijak předem ovlivněn** a musí být **ponechán výhradně na rozhodnutí ošetřujícího lékaře v rámci běžné praxe**. Lékař musí v průběhu studie respektovat výzkumný plán a schválené SmPC.
9. U pacientů se **nepoužijí žádné dodatečné diagnostické či monitorovací postupy** a **pro analýzu shromážděných údajů se použijí epidemiologické metody**. Všechny diagnostické a terapeutické výkony, které jsou prováděny na pacientech zařazených lékařem do studie, musí být hrazeny pouze běžným způsobem.

Ostatní intervenční studie, které nereguluje SÚKL a nespádají pod zákon o léčivech:

- 🌀 Srovnávající nezavedené léčebné metody
- 🌀 Srovnávající operační výkony
- 🌀 S doplňky stravy
- 🌀 S potravinami
- 🌀 Pro registry nemocí – genetická vyšetření
- 🌀 Diagnostické aj.

Klinická hodnocení humánních LP



KH – důležitá součást životního cyklu LP

Co je klinické hodnocení humánních LP ?

systematické testování prováděné na lidských subjektech (pacienti, zdraví dobrovolníci) za účelem

- zjistit či ověřit klinické, farmakologické nebo farmakodynamické účinky
- stanovit nežádoucí účinky
- studovat absorpci, distribuci, metabolismus nebo vylučování jednoho nebo více léčivých přípravků

s cílem ověřit bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku/léčivých přípravků

Co je léčivý přípravek ?

a) látka nebo kombinace látek, u nichž je deklarován **léčebný** nebo **preventivní účinek** na onemocnění lidí

nebo

b) látka nebo kombinace látek, které mají u lidí **farmakologický, imunologický** nebo **metabolický účinek** vedoucí k **obnově, úpravě** či **ovlivnění fyziologických funkcí** nebo slouží ke **stanovení diagnózy**

Subjekt hodnocení ?

Pacient nebo **zdravý dobrovolník**

Co je intervence ?

Intervence

- jakýkoli způsob zásahu **do užití LP** (předem striktně Protokolem daný způsob podávání, dávky, úprava dávek); **do vyšetřovacích postupů** (vyšetření mimo běžnou praxi pro účely KH) či **ošetřovacích postupů** (vizity nad rámec běžné praxe – předem dáno Protokolem)

Prvky intervence:

Randomizace do léčebných ramen

Zaslepení léčby

Použití placeba

Změna dávky, jiná cesta podání, jiná dg., jiná věková populace

Není intervence – vyplnění dotazníku pacientem

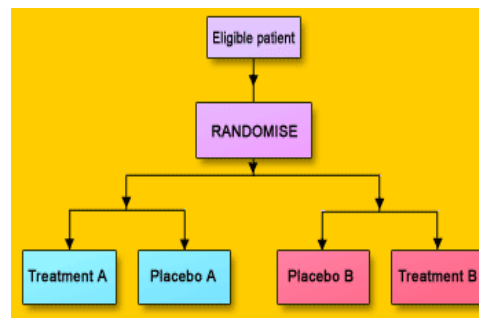
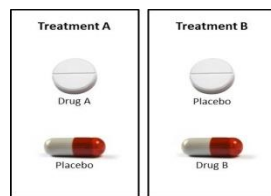
Terminologie

Klinické hodnocení

- **Monocentrické** – pouze 1 místo klinického hodnocení (dále jen.“centrum“)
- **Multicentrické** – 2 a více center
- **Národní** – pouze v 1 státě
- **Mezinárodní** – ve 2 a více státech (v jiném členském státě EU či ve 3. zemi)

Terminologie KH

- **Open label = otevřené** - všichni ví, jakou léčbu užívají
- **Blinding – zaslepené** – SH a/nebo zkoušející nemají přístup k informaci o přiřazené léčbě
 - **Single blind** = jednoduše zaslepené
 - **Double blind** = dvojitě zaslepené
 - **Triple blind** = trojitě zaslepená (ani SH, ani zkoušející, ani vyhodnocující tým)
- **Duble dummy** – ve vztahu k LP

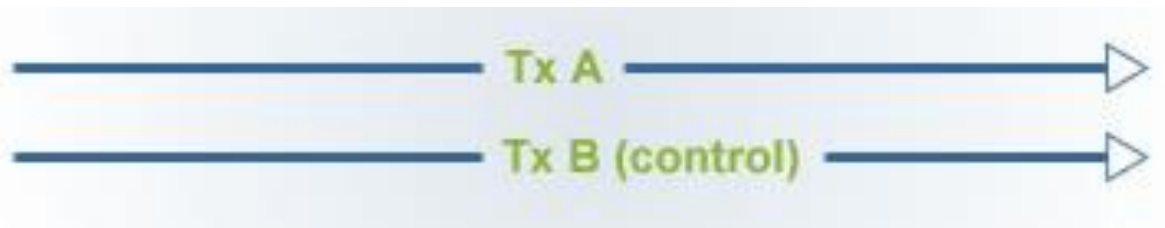


- **Randomizace** – náhodné přiřazení SH k hodnocenému LP (testovaný, srovnávací, placebo)

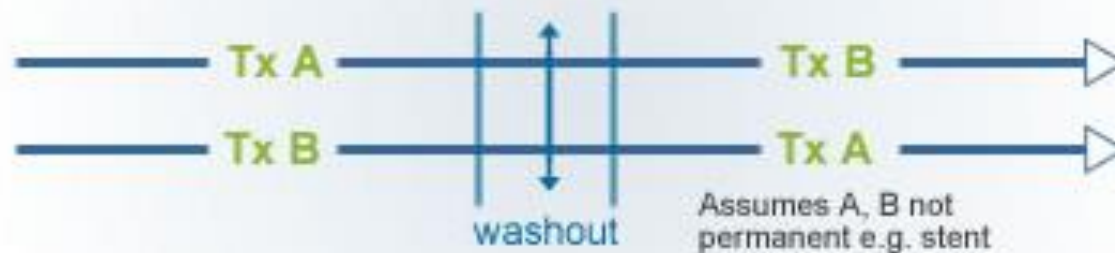
Terminologie KH

Design – uspořádání KH:

➤ Paralelní:



➤ cross-over:



Terminologie KH

▪ Zranitelný subjekt hodnocení

- Děti, těhotné, kojící ženy, lidé zbaveni svéprávnosti
- Vězni
- Cizinci
- Lidé v detenčních zařízeních
- Osoby spojené se zkoušejícím či zadavatelem (studenti, podřízení, rodinní příslušníci...)

▪ Zdrojová dokumentace

- původní dokumenty, údaje a záznamy (teplotní záznamy, rtg.snímky, biochemická vyšetření, záznamy z lékáren...)

Fáze I

Fáze I (Human pharmacology)

- Přípravek je **poprvé podán člověku**, nejčastěji zdravým dobrovolníkům (ne u vysoké toxicity přípravku - cystostatika)
- ↓ počet zařazovaných subjektů
- Cíl: **ověřit bezpečnost a snášenlivost LP**
- Sledování případných **nežádoucích účinků**
- Stanovení **farmakokinetiky a farmakodynamiky LP**
- **Jednorázové podání SAD/Opakované podávání přípravku MAD → stanovení maximální tolerované dávky**

Fáze I

Při prvním podání přípravku člověku

Guideline on strategies to identify and mitigate risks for **first-in-human** clinical trials with investigational medicinal products. *(revize 21.11.2016)*

Požadavek SÚKL:

- **volba erudovaných center se zázemím JIP**
- **hospitalizace subjektů**
- **podrobný popis designu v protokolu!**
- **postupné zvyšování dávek, nezbytné vyhodnocení předchozí dávky**

Fáze II – Therapeutic exploratory

- První podání přípravku pacientům
- **Cíl – ověřit účinnost** u zvolené diagnózy
 - **stanovit dávky** do dalšího vývoje,
 - **sledovat další informace k bezpečnosti LP**
- zařazeny desítky až sta pacientů

Požadavek SÚKL:

- Pro zahájení – finální výsledky **ze studií fáze I (SAD, MAD)!**
- **První studie fáze II** – tzv. „Proof of Concept Study“
- **Přesně vydefinovaná populace pacientů**




Fáze III – Therapeutic confirmation

- Zahrnuty **stovky až tisíce pacientů, delší doba podávání IMP**
- **Design: KH zaslepené, placebem nebo aktivní substancí kontrolované**
- **Průkaz účinnosti přípravku**
- **Další informace o bezpečnosti přípravku**
- **Většinou studie multicentrické, mezinárodní**

Požadavek SÚKL:

KH fáze III lze povolit až po předložení výsledků z fáze II

Fáze III b - poregistrační

-  **Nové indikace již registrovaného přípravku**
-  **Nová léčebná schémata**
-  **Užívání léku specifickými skupinami pacientů, jakými jsou např. děti nebo staří lidé**

Fáze IV – Therapeutic use - poregistrační studie

- 🌀 Poregistrační sledování
- 🌀 Výskyt **nežádoucích účinků** (intervenční PASS)
- 🌀 Účinky přípravku při **dlouhodobém užívání** (intervenční PAES)
- 🌀 Informace o možných **interakcích s dalšími léky**

Dle zadavatele studie fáze IV, dle SÚKL fáze III – co s tím?

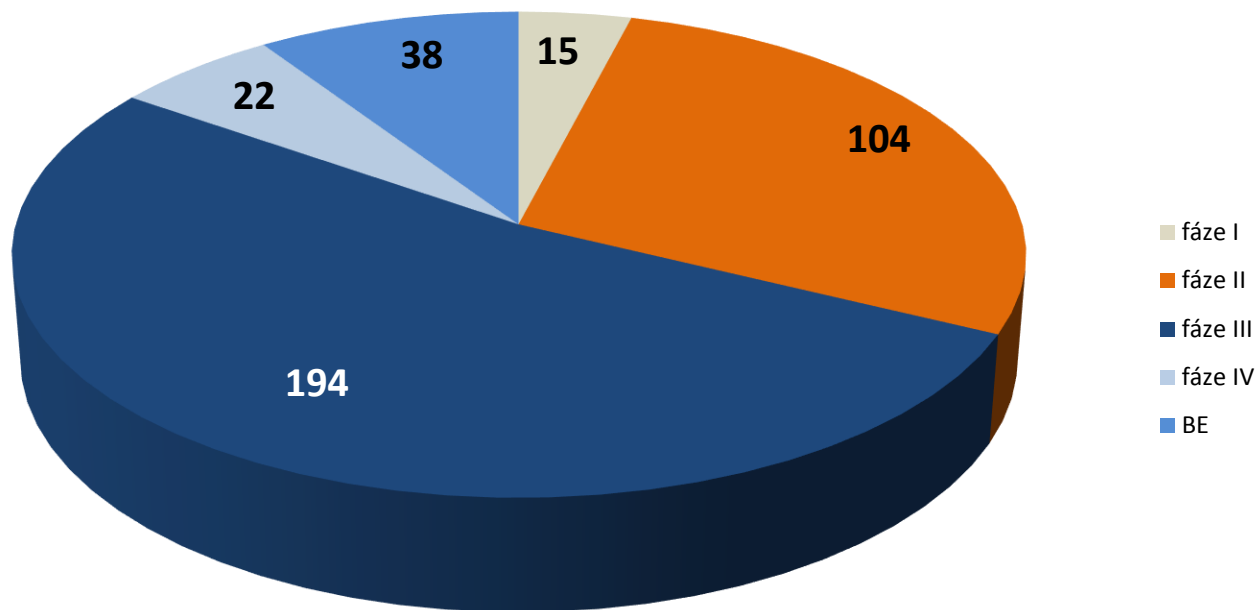
Např.:

- ✓ **IMP registrováno v jiné zemi EU**
- ✓ **SmPC přípravku se liší v jednotlivých zemích**

Bioekvivalenční studie (BE)

- 🕒 **Cílem - prokázat porovnáním farmakokinetických vlastností léků jejich terapeutickou srovnatelnost**
- 🕒 Podkladem pro registraci generického LP
- 🕒 **SH - zdraví dobrovolníci**
- 🕒 **Bez léčebného přínosu pro zařazené SH**
- 🕒 **1 centrum**
- 🕒 Testované i srovnávací LP používané v BE studiích registrované nebo neregistrované v ČR
- 🕒 Vlastnosti referenčního LP – dobře známé
- 🕒 Vlastnosti testovaného přípravku (obdobné složení) - se příliš neliší
- 🕒 **Podání LP - jednorázové nebo krátkodobé / na lačno nebo po jídle**
- 🕒 SH v BE musí dodržovat velmi přísný režim (např. jíst předem stanovené množství stravy, v daném čase, podstupují opakované odběry, po podání přípravku mají i předem daný pohybový režim...)

Rozlišení dle fází KH 2016



Počet přijatých žádostí dle fází KH v roce 2016

Nové designy KH

BASKET TRIAL – v onkologických indikacích

- ✓ BASKET TRIALS se zaměřují na specifické genetické mutace nalezené v nádoru, bez ohledu na to, kde se nádor vyskytuje

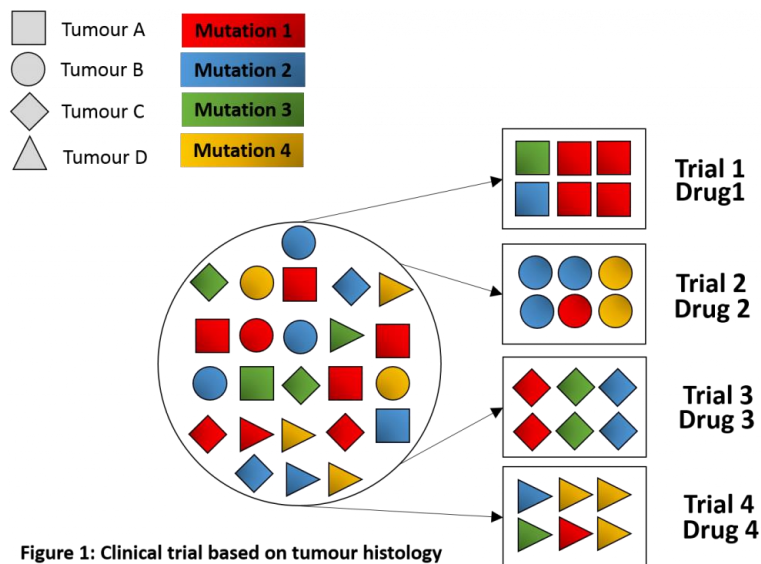
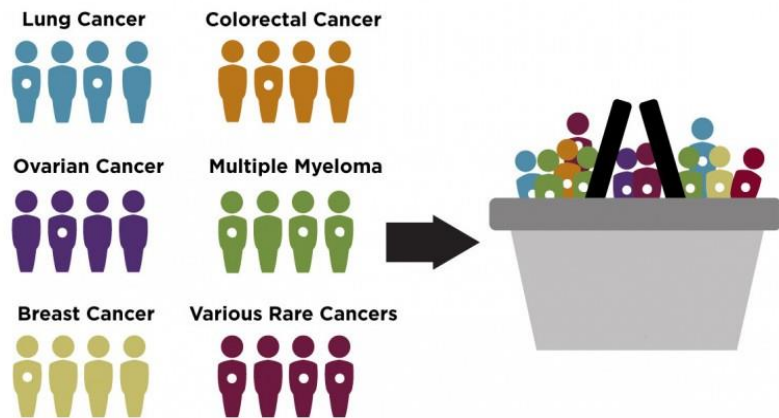


Figure 1: Clinical trial based on tumour histology

Nové designy KH

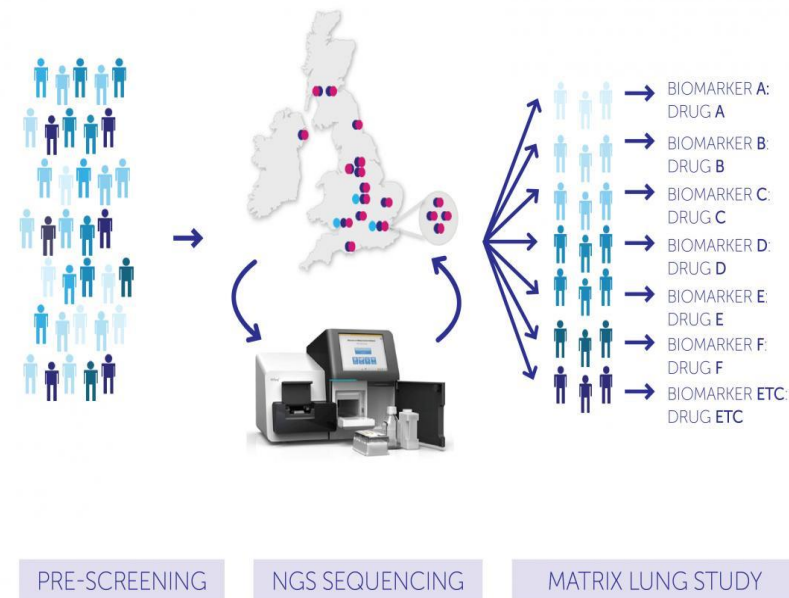
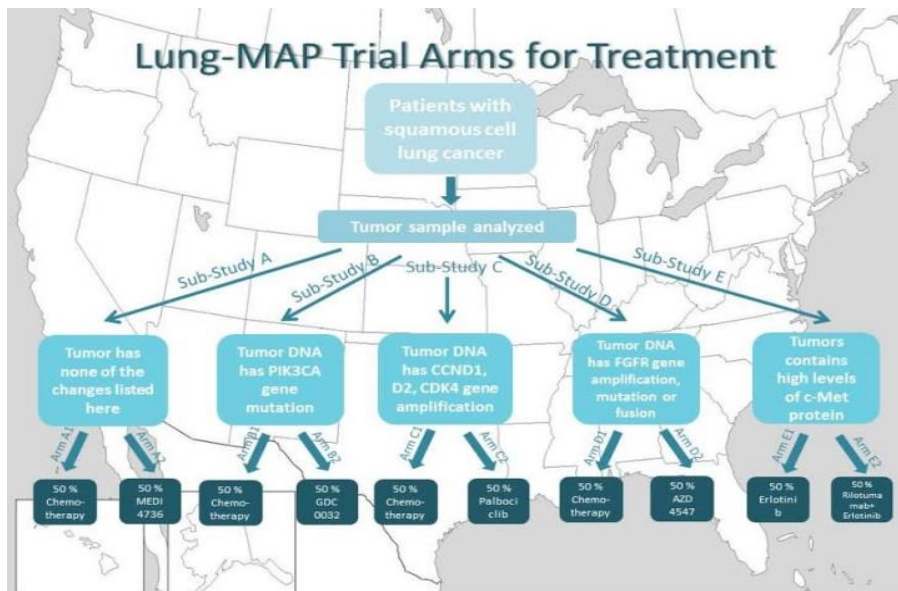
Umbrella Trials: pro jeden typ nádoru s více mutacemi –
flexibilní design KH – lze více dávek LP a různé kombinace
LP, které jsou testovány paralelně



Nové designy KH

MATRIX TRIAL – v onkologických indikacích

- ✓ Jeden PROTOKOL pro jednu indikaci s různou léčbou v různém dávkování, různé kohorty



Klinická hodnocení LP -dělení

Dle zákona č. 378/2007



POVOLENÍ KH

- písemné schválení SÚKL



OHLÁŠENÍ KH

- SÚKL nesmí do 60/30 dnů
vyslovit nesouhlas s provedením
KH



OHLÁŠENÍ KH / BE

- SÚKL nesmí do 60/30 dnů
vyslovit nesouhlas s provedením
KH

Dle nařízení č. 536/2014



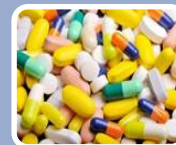
POVOLENÍ KH

- všechny typy LP



NÍZKOINTERVENČNÍ KH

- LP reg. v EU + použity dle SmPC či
běžné klinické praxe (doloženo)



KLASTROVÁ KH

- LP reg. v ČR + použity dle SmPC či
běžné klinické praxe (doloženo)