

Klinička ispitivanja prve faze: učesnici, organizacija, legislative

Prof. Viktorija Dragojević Simić
Centar za kliničku farmakologiju
Vojnomedicinska akademija

XVI Nedelja Bolničke kliničke farmakologije
28-29 decembar 2024

Sekcija za kliničku farmakologiju “dr Srdjan Djani Marković”
Srpskog lekarskog društva



Razvoj novog leka je logičan niz procedura u kojima se saznanja iz manjih, ranih kliničkih studija koriste radi podrške i planiranja kasnijih, koje su određenije i odlučujuće

Klinička ispitivanja su studije koje se organizuju da bi se ispitala bezbednost i efikasnost leka u ljudi

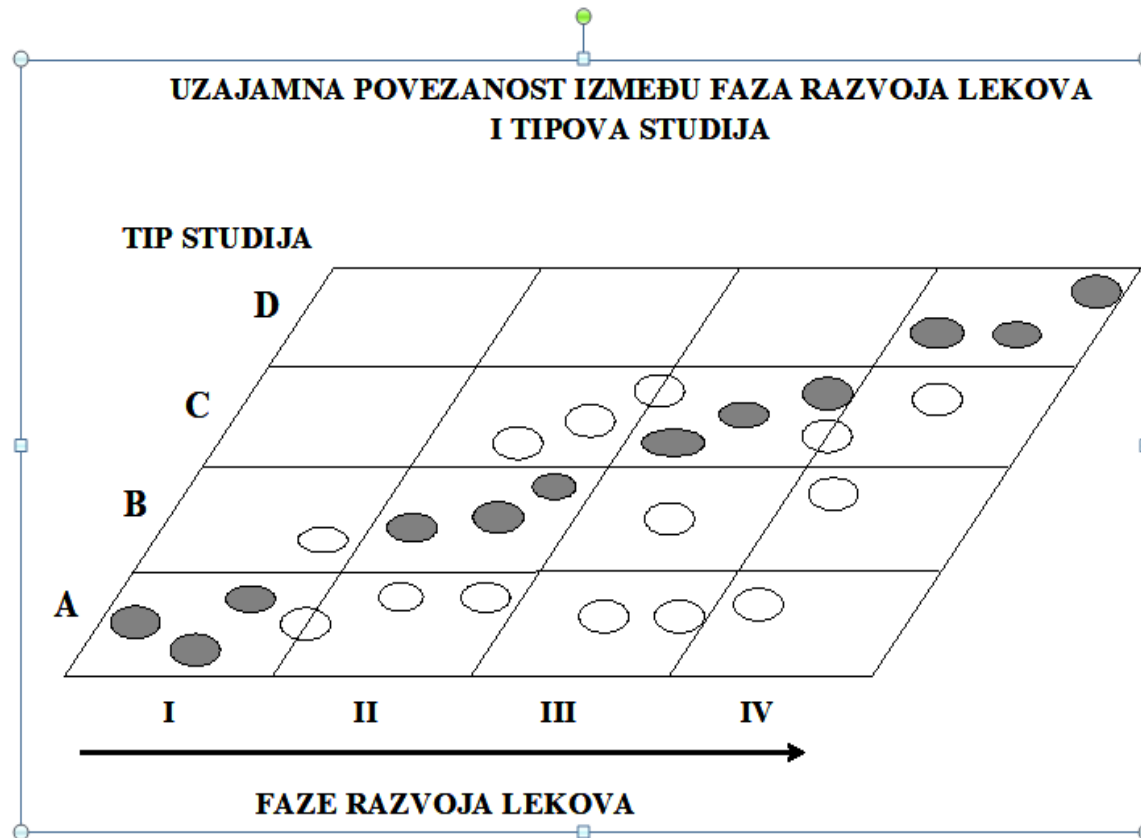
ICH Guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. Step 5. 14 October 2021. Committee for Human Medicinal Product. The European Medicines Agency.

Clinical Trial. The European Medicines Agency.

<https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/clinical-trial>

- Vremenski povezane faze (I–IV) nisu uvek odgovarajuća osnova za podelu kliničkih studija medicinskog proizvoda, jer se jedan tip ispitivanja može pojaviti u nekoliko faza.
- Tako se farmakološka ispitivanja u ljudi obično sprovode u fazi I kliničkog ispitivanja, ali neka od njih je ponekad potrebno sprovoditi i u preostalim fazama

ICH Guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. Step 5. 14 October 2021. Committee for Human Medicinal Product. The European Medicines Agency



A- farmakološka ispitivanja u ljudi; B – istraživačke terapijske studije; C- potvrdne terapijske studije; D – studije terapijske primene. Tamni krugovi pokazuju tipove studija koji se obično sprovode u izvesnim fazama razvoja, a svetli krugovi izvesne tipove studija koji se mogu realizovati u toj fazi razvoja, ali ređe.

ICH Guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies.
Step 5. 14 October 2021. Committee for Human Medicinal Product.
The European Medicines Agency

Početna klinička ispitivanja omogućavaju ranu evaluaciju bezbednosti i podnošljivosti i informacije o farmakokinetičkim karakteristikama ispitivanog medicinskog proizvoda (IMP), potencijalnog novog leka

ICH Guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies. Step 5. 14 October 2021. Committee for Human Medicinal Product. The European Medicines Agency.

van Gerven J, Bonelli M. Commentary on the EMA Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. Br J Clin Pharmacol. 2018 Jul;84(7):1401-1409.

Podela tipova kliničkih studija prema postavljenim ciljevima



Tipovi studija	Ciljevi studija	Primeri studija
Farmakološka ispitivanja u ljudi (FI)	Procena podnošljivosti i bezbednosti leka	BA/BE studija u uslovima gladovanja i na pun želudac
	Definisati/opisati kliničku FK, kod pacijenata FD	Studije doza-podnošljivost
	Ispitati metabolizam leka i interakcije	FK/FD studije nakon pojedinačnih i višekratnih rastućih doza
	Proceniti imunogenost	Studije interakcije lekova
	Proceniti bezbednost kod oštećenja jetre/bubrega	Studije produženja QTc intervala
	Procena kardiotoksičnosti	

ICH Guideline E8 (R1) on general considerations for clinical studies.
 Step 5. 14 October 2021. Committee for Human Medicinal Product.
 The European Medicines Agency.

Nakon ispitivanja u kojima se medicinski proizvod daje prvi put ljudima (first-in-human trials, FIH), naredni/e delovi/studije su rana kliničko-farmakološka ispitivanja (RKFI).

Uključuju se učesnici koji su zdravi dobrovoljci, ali to iz etičkih razloga mogu biti i pacijenti odgovarajućih kategorija

Shen J, et al. Design and Conduct Considerations for First-in-Human Trials. Clin Transl Sci. 2019 Jan;12(1):6-19.

de Las Heras B, et al. Healthy volunteers in first-in-human oncology drug development for small molecules. Br J Clin Pharmacol. 2022 Feb;88(4):1773-1784.

Prva primena u ljudi (*First-in-Human trial, FIH, Phase I exploratory trial*)

- na ovom stadijumu, dostupni samo preklinički podaci na osnovu kojih se izabira doza IMP, populacija, dizajn studije, selekcija studijskog sajta i glavnog istraživača, razmatranje formulacije leka, početna doza, razmatranja o pristanku informisanog učesnika i rigorozno praćenje bezbednosti
- sve što je neophodno da se maksimalno obezbedi bezbednost učesnika i kvalitet podataka
- IMP se prvo testira u kohortama zdravih ispitanika ili pacijenata u rastućim pojedinačnim dozama (*single ascending dose study*)

Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 20 July 2017. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP). The European Medicines Agency.

Naredni/e delovi/studije (kliničko-farmakološka ispitivanja)

- efekti potencijalnih uticaja, kao što je hrana, pol, uzrast, genetičke/etničke razlike na farmakokinetiku IMP
- povezanost izmedju doze i koncentracije IMP, doze ili koncentracije i odgovora organizma, npr. merenjem izabranih biomarkera
- moguće interakcije IMP i registrovanih lekova (lek-lek interakcije)
- apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija radioobeleženog IMP
- bioraspoloživost IMP i/ili bioekvivalencija (koliko slično se ponaša IMP u odnosu na originalni lek, ako ga ima)
- efekat IMP na električnu aktivnost srca procenom QT intervala u EKG-u

Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products. 20 July 2017. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP). The European Medicines Agency.

Nacionalna regulativa

На основу члана 78. став 3. Закона о лековима и медицинским средствима („Службени гласник РС”, бр. 30/10, 107/12, 105/17 – др. закон и 113/17 – др. закон) и члана 17. став 4. и члана 24. Закона о Влади („Службени гласник РС”, бр. 55/05, 71/05 – исправка, 101/07, 65/08, 16/11, 68/12 – УС, 72/12, 7/14 – УС, 44/14 и 30/18 – др. закон),

Министар здравља доноси

ПРАВИЛНИК

о клиничком испитивању лекова у хуманој медицини

„Службени гласник РС”, бр. 51 од 29. априла 2022, 65 од 4. августа 2023, 86 од 11. октобра 2023.

І. УВОДНЕ ОДРЕДБЕ

1. Садржина Правилника

Члан 1.

Овим правилником прописује се садржај захтева, односно документација за одобрење клиничког испитивања лека, као и начин спровођења клиничког испитивања лека у хуманој медицини.

2. Изрази употребљени у овом правилнику

Члан 2.

Изрази употребљени у овом правилнику имају значење утврђено Законом о лековима и медицинским средствима (у даљем тексту: Закон) и овим правилником и то:

1) Клиничко испитивање лека је испитивање које се врши на људима да би се утврдила или потврдила клиничка, фармаколошка и фармакодинамска дејства лека, утврдила свака нежељена реакција на испитивани лек, да би

На основу члана 78. став 3. Закона о лековима и медицинским средствима („Службени гласник РС”, бр. 30/10, 107/12, 105/17 – др. закон и 113/17 – др. закон),

министар здравља доноси

**ПРАВИЛНИК
О ИЗМЕНАМА И ДОПУНИ ПРАВИЛНИКА О КЛИНИЧКОМ ИСПИТИВАЊУ ЛЕКОВА
У ХУМАНОЈ МЕДИЦИНИ**

Члан 1.

У Правилнику о клиничком испитивању лекова у хуманој медицини („Службени гласник РС”, број 51/22 и 65/23), у члану 2. став 1. тачка 23), члану 6. став 1. тач. 29) и 31), члану 25, члану 26. став 1. тачка 3), члану 38. ст. 1. и 2, члану 39. ст. 1. и 3, члану 41. и члану 44. став 3. речи: „у јавној својини” бришу се.

Члан 2.

У члану 4. став 2. тачка 12) мења се и гласи:

„12) фазе испитивања (I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV).”.

После става 6. додаје се став 7. који гласи:

„Фазе испитивања I, Ia и Ib могу да се спроводе само у здравственој установи у јавној својини.”

Члан 3.

У члану 30. став 1. речи: „у јавној својини” замењују се речима: „са пуним радним временом на неодређено време односно чији је радноправни статус у здравственој установи у јавној својини утврђен у складу са споразумом из члана 157. став 4. Закона о здравственој заштити („Службени гласник РС”, број 25/19)”.

Члан 4.

У члану 32. став 1. мења се и гласи:

„Главни истраживач и чланови истраживачког тима су лица запослена у здравственој установи у којој се спроводи клиничко испитивање односно лица чији је радноправни статус у здравственој установи у јавној својини у којој се спроводи клиничко испитивање утврђен у складу са споразумом из члана 157. став 4. Закона о здравственој заштити („Службени гласник РС”, број 25/19), осим ако је неопходно учешће здравственог радника специјалисте одређене гране медицине која се не налази у оквиру одобрене делатности здравствене установе или уколико спровођење испитивања захтева већи број здравствених радника/сарадника од броја лица која су запослена у здравственој установи у којој се спроводи клиничко испитивање.”

Pored toga što za njihovu realizaciju važe svi principi **dobre kliničke prakse (GCP)**, kao i kod kasnijih faza ispitivanja, postoje i posebni evropski vodiči o strategijama da se identifikuju i ublaže rizici kod ispitivanja FIH i RKFI.

Iz istog razloga, postoji i poseban aneks smernica za sprovođenje GCP inspekcijskog nadzora u jedinicama za realizaciju prve faze kliničkih ispitivanja IMP.



Medicines & Healthcare products
Regulatory Agency

MHRA

PHASE I

ACCREDITATION SCHEME

REQUIREMENTS

Version: 4.1

Date: 12 August 2022



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 November 2022
EMA/786433/2022

Annex V – to guidance for the conduct of good clinical
practice inspections – Phase I units

Adopted by GCP Inspectors Working Group (GCP IWG)	15 November 2022
---	------------------

Keywords	<i>GCP inspection, phase I unit</i>
----------	-------------------------------------

Aneks V – smernice za sprovođenje GCP inspekcijskog nadzora – Phase I units (Jedinice I faze)

Navedeni Aneks V (EMA/786433/2022) detaljno opisuje:

- specifičnosti rada kao i zahteve za rad Jedinice I faze, te na šta GCP Inspektor treba da obrati posebnu pažnju
- time se obezbeđuje jasan okvir koje zahteve treba zadovoljiti, kojih procedura se treba pridržavati i kako treba da bude opremljena Jedinica za fazu I kliničkih ispitivanja (faze Ia i Ib)

Aneks V – smernice za sprovođenje GCP inspekcijskog nadzora – Phase I units

- Objavljeno 15. novembra 2022. (EMA/786433/2022)
- Usvojeno od strane radne grupe GCP Inspektora (GCP IWG)
- Uspostavlja minimum zahteva za Jedinicu prve faze
- Opisuje procedure/zahteve u sledećim oblastima:
 - Protokol i proceduralni aspekti
 - Etičko i regulatorno odobrenje
 - Quality assurance i Standardne operativne procedure (SOP)
 - Master file istraživača
 - Osoblje

Aneks V – smernice za sprovođenje GCP inspekcijskog nadzora – Phase I units

- Prostori, oprema i briga o ispitanicima
- Uzorkovanje
- Ispitivani lek
- Uključivanje pacijenata i pristanak
- Ugovori
- Osiguranje pacijenata i osiguranje od odgovornosti
- Poverljivost
- Neželjeni događaji

Kvalifikacije Glavnog istraživača

- Qualifications of the Investigators (including any **experience or post graduate qualifications in human or clinical pharmacology**

Aneks V (EMA/786433/2022)

- Relevant accepted post-graduate qualifications include:
Diploma in Human Pharmacology, completion of Speciality Training in Clinical Pharmacology and higher degrees in pharmacology such as MSc in Clinical Pharmacology.

MHRA Phase I Accreditation Scheme
Guidance v4.1 12 August 2022

Centralna uloga kliničkog farmakologa u ranim fazama kliničkih ispitivanja

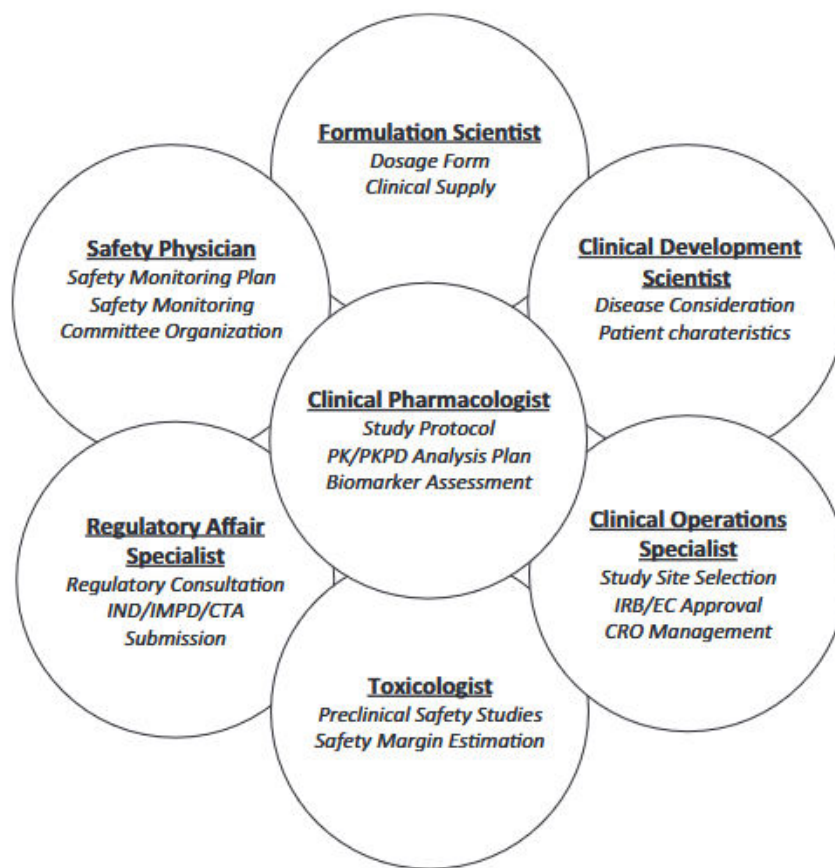


Figure 1 Key stakeholders and their main responsibilities in planning a first-in-human study. CTA, clinical trial application; CRO, contract research organization; EC, ethics committee; IMPD, Investigational Medicinal Product Dossier; IND, investigational new drug; IRB, institutional review board; PK, pharmacokinetic; PKPD, pharmacokinetic pharmacodynamic.