

Vroege fase ontwikkeling en klinische proeven:

evolutie over de voorbije jaren en een blik op de toekomst

FAGG
BRUSSEL
25.09.2018

Walter Janssens
DG PRE vergunning

Inleiding

- Klinische proeven worden traditioneel ingedeeld in fasen.
- Fase I: vroege fase
 - Enkele dosis, meervoudige dosis.
 - Aantonen van farmacologische werkzaamheid en van de dosis daarvoor, veiligheid en farmacokinetiek.
 - Bewijs leveren voor een concept.
 - Soms worden fase I studies later uitgevoerd: interactie en mechanistische studies bij gezonde vrijwilligers.
- Fase II
 - Eerste vaststelling van therapeutisch effect bij beperkt aantal patiënten.
 - Verfijning dosisbepaling, doseringsschema en farmacokinetiek.



Inleiding

- Fase III: bevestiging van therapeutisch effect bij grotere groepen patiënten
 - Vaststelling baten/risico analyse onder gecontroleerde omstandigheden.
 - Bepalend voor alle aspecten van de vergunning voor het in de handel brengen.
- Fase IV: na het op de markt brengen
 - Vereist door autoriteiten: PAES en PASS.
 - Door de firma.
 - Door academische centra.
 - Onderzoek naar lange termijn effecten, specifieke groepen en vraagstellingen rond het gebruik.



Inleiding

- Er is evolutie merkbaar en de fasen zijn niet altijd meer te onderscheiden:
 - Fase 0, Fase Ia/Ib, Fase Ib/faseII, Fase II/III.
- Redenen:
 - Veranderingen in vroege fase ontwikkeling.
 - Weesziekten/zeldzame ziektes met weinig patiënten.
 - Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP's).
- Evolutie naar gebruik van registers:
 - Vroeger op de markt brengen van veelbelovende geneesmiddelen.
 - Gegevens uit de "echte praktijk".

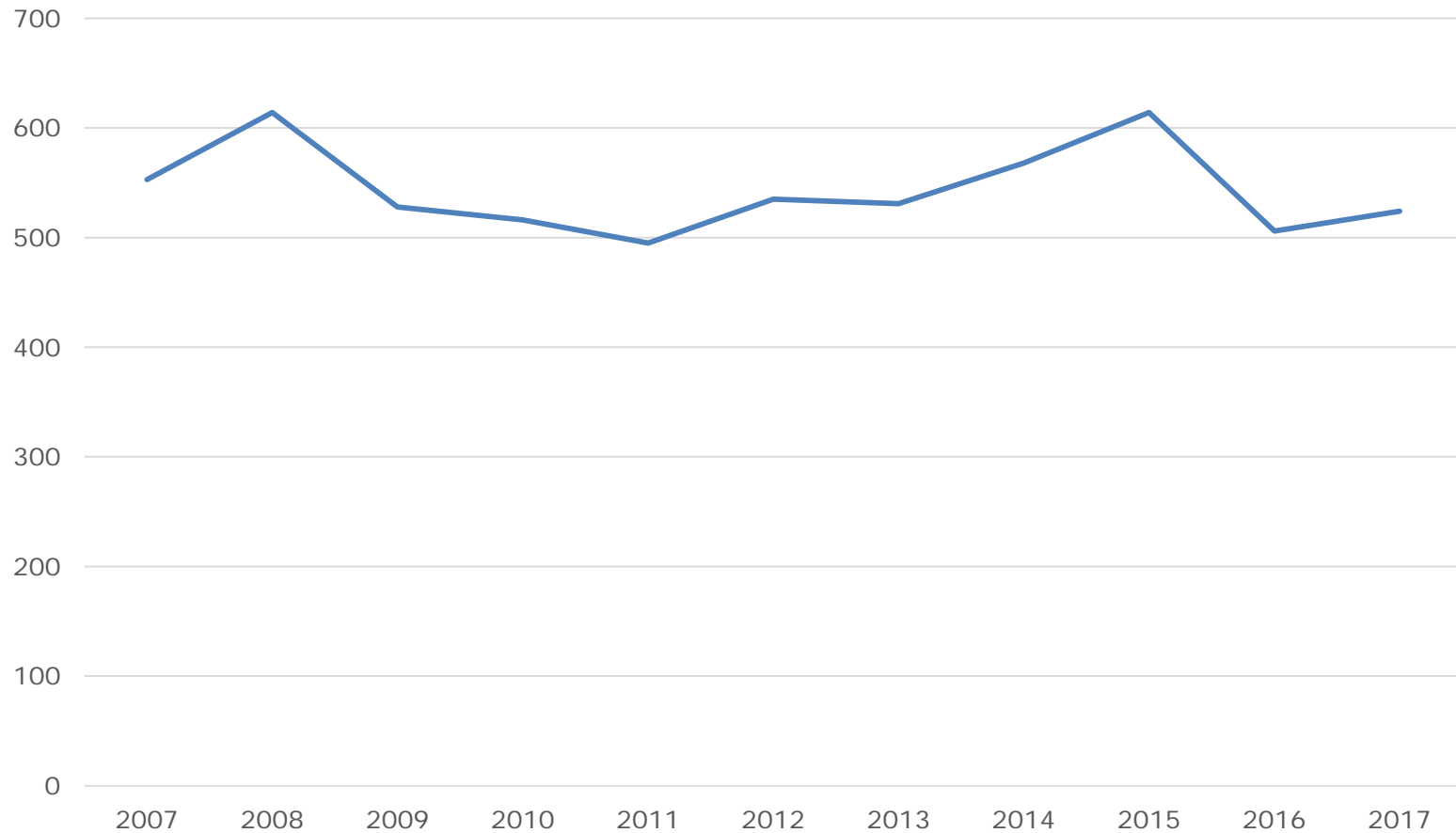


Inleiding

- In België beginnen ieder jaar een groot aantal klinische proeven.
- Veel per aantal inwoners in België: wereldwijd aan de top.
- Dit is te verklaren door de aanwezigheid van gerenommeerde centra.
- Bevoegde autoriteit en ethische comités betrachten tijdige, competente en professionele beoordeling van aanvragen voor klinische proeven.

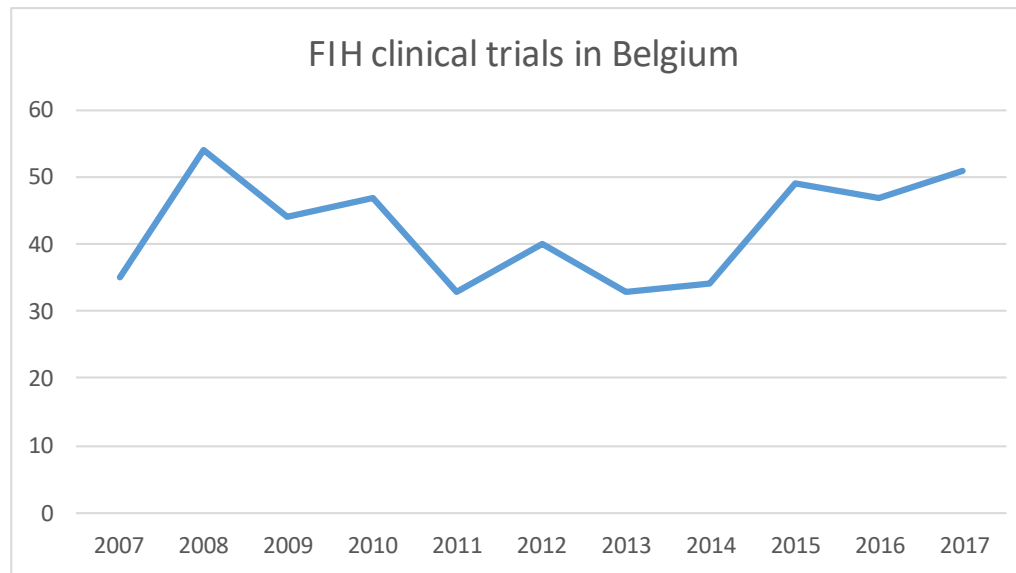


Totaal aantal klinische proeven in België



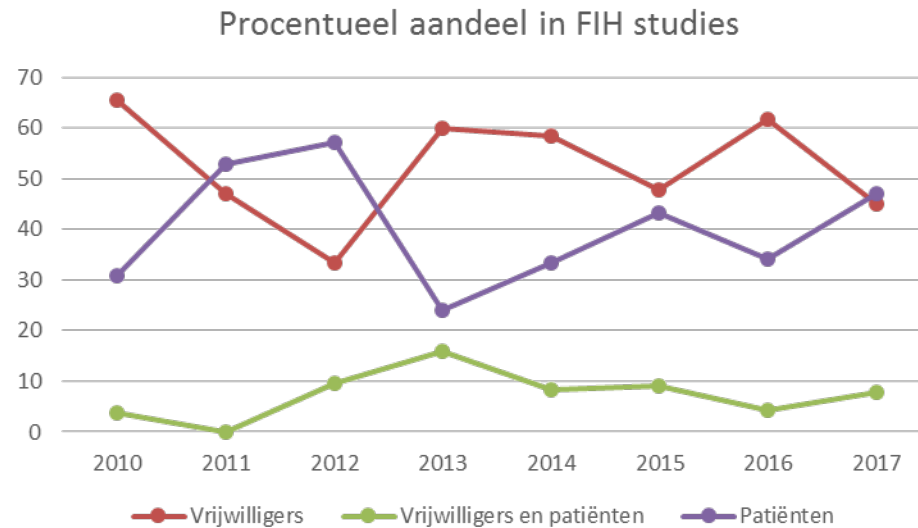
Vroege fase ontwikkeling

- Veel klinische proeven zijn fase I studies.
- Vele daarvan betreffen een eerste toediening aan mensen.



Vroege fase ontwikkeling

- Aandeel van gezonde vrijwilligers, patiënten of beide in FIH-klinische proeven.



Waarom gezonde vrijwilligers?

- Meer homogene groep.
- Geen interferentie van ziekte of achtergrondbehandeling.
- Over het algemeen betere conditie en dus beter bestand tegen bijwerkingen.
- Kunnen sneller en op hetzelfde moment worden gerekruteerd.
- Hebben geen voordeel te verwachten: het verwachte nadeel moet beheersbaar zijn.
- Veiligheid is primordiaal.



Waarom patiënten?

- Meer relevant voor de ziekte maar interferentie van ziekte of achtergrondbehandeling.
- Over het algemeen zwakker gestel en vatbaarder voor bijwerkingen.
- Doorgaans niet op hetzelfde moment te rekruteren.
- Kunnen theoretisch een voordeel hebben door deelname: afwegen van mogelijke nadelen tegenover mogelijke voordelen.
- Veiligheid is primordiaal.



Gezonde vrijwilligers of patiënten?

- Gezonde vrijwilligers:
 - Voor vroege fase studies en speciale fase I studies.
 - Wanneer geen onbeheersbare effecten op lange termijn zijn te verwachten.
 - Wanneer geen onaanvaardbare nadelen zijn te verwachten.
- Patiënten:
 - Voor latere fase studies.
 - Wanneer lange termijn effecten worden verwacht (geavanceerde therapieën – ATMP's).
 - Verwachte baten/risico analyse lijkt gunstig in geval van verwachte belangrijke bijwerkingen.



Belang van vroege fase klinische proeven

- Vroege toegang voor patiënten maar product moet de waarde nog bewijzen, zeker in fase I.
- Scheppen van een dynamische onderzoeksomgeving en behouden van investeringen in onderzoek.
- Kan helpen om ook klinische proeven in latere fase aan te trekken.
- Behoud van kennis.
- Op zichzelf scheppen van jobs.
- MAAR: NIET TEN ALLEN PRIJZE.



Het evenwicht behouden

- Klinische proeven in vroege fase: relatieve onzekerheid.
- Worden uitgevoerd op het ogenblik dat er nog maar beperkte gegevens beschikbaar zijn en dat het product zelf nog veranderingen kan ondergaan.
- Het is belangrijk dat een veilige uitvoering kan plaatsvinden.
- Het is belangrijk dat de vragen die worden gesteld duidelijk zijn en door de klinische proef kunnen worden beantwoord.
- In de mate van het mogelijke verzekeren dat klinische proeven toekomstig onderzoek zullen mogelijk maken en dat deze het op de markt brengen van het product zullen mogelijk maken:
 - Van belang bij goedkeuring van klinische proef en bij wetenschappelijk advies.
- Niet alle vroege fase studies leiden tot het op de markt brengen:
 - Concept uittesten.
 - Nemen van een "GO/NO GO" beslissing.



Rol van het FAGG

- Het beoordelen van de kwaliteit van het geneesmiddel voor onderzoek (GVO) en van de niet-klinische gegevens.
- Het beoordelen van de klinische gegevens wanneer relevant.
- GVO moet volgens GMP (Goede fabricagepraktijken) worden geproduceerd.
- Klinische proeven moeten volgens GCP worden uitgevoerd. Voor vroege fase studies moeten veiligheidsaspecten nadrukkelijk in aanmerking worden genomen.



Rol van het ethisch comité

- Het beoordelen van de klinische aspecten, inclusief het verband met dagelijkse klinische praktijk.
- Het beoordelen van de ethische aspecten.

- In de toekomst:
één opinie per lidstaat eens Verordening 536/2014 in voege komt:
afspraken tussen FAGG en ethische comités over wat zij bij voorkeur zullen evalueren.



Noden in vroege fase ontwikkeling

- Korte voorspelbare tijdslijnen:
 - Voor fase I studies momenteel 15 dagen.
 - Na het in voege komen van Verordening 536/2014 en de wet van 7 mei 2017 betreffende klinische proeven 20 dagen voor monocentrische klinische proeven.
 - Pilotprojecten voor evaluatie met FAGG en ethische comités lopende.
- Flexibiliteit: formulering ter plaatse.
- Nodig om de dosis te kunnen aanpassen.
- Omzendbrief 596.
- GMP-inspectie.
- Link met dossier GVO.



Noden in vroege fase ontwikkeling

- Flexibiliteit: studieprotocol.
- Overkoepelende protocollen:
 - Enkelvoudige en meervoudige opstijgende doses in één klinische studie.
 - Interactie studies met voedsel.
 - Speciale populaties.
- Klinische proef aanpassen op basis van de observaties gedurende de studie zelf.
- Nieuwe ontwikkelingen voor adaptieve klinische proeven bij patiënten: “platform”- en “basket”- studies.



Exploratieve klinische proeven

- Vroege vertaling van proefdier naar mens.
- Laatste stap tussen screening en mens: Go/NO GO beslissing.
- Welk is de beste kandidaat voor verdere ontwikkeling?
- Is er een interactie bij mensen met het doelmechanisme?
- Is de farmacokinetiek bij de mens aangepast?
- Informatie krijgen die niet (met zekerheid) bij het proefdier kan worden bekomen.
- Beperkte blootstelling bij de mens: lage doses.
- Geen therapeutische bedoeling.
- Niet om klinische verdraagbaarheid te testen.



Beperken van risico's

- Tussen 2005 en 2016 zijn ongeveer 14.700 fase I klinische proeven met ongeveer 305.000 deelnemers uitgevoerd in de Europese Unie, waaronder 3.100 "first-in-human"-studies.
- Twee klinische proeven hebben ernstige ongewenste effecten veroorzaakt.
- Europese richtlijnen werden op EMA-niveau ontwikkeld over vroege fase klinische proeven.
- Laatste richtlijn dateert van 2017.



Beperken van risico's

- Geeft belangrijke factoren aan die sponsors en onderzoekers bij het plannen van vroege fase klinische proeven moeten overwegen:
 - Werkingsmechanisme.
 - Steilheid dosis-antwoord curves.
 - Farmacologie, farmacokinetiek en toxicologie.
 - Omkeerbaarheid van effecten.
 - Maximale dosis.
 - Voor gezonde vrijwilligers niet tot maximaal verdragen dosis.



Vragen voor meer informatie

- Moeten altijd worden gesteld wanneer de veiligheid in het gedrang zou komen.
- Moeten consistent zijn.
- Overwegen dat een klinische proef dient om kennis te vergaren.
- In vroege fase:
 - Zullen onvermijdelijk vertraging veroorzaken
 - Niet voor niet-essentiële redenen: het antwoord moet essentieel zijn voor de goedkeuring van de klinische studie.
 - Link met de Commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CGH).
 - FIH-Board.



Vragen voor meer informatie

- Gebaseerd op geheel van beschikbare gegevens en de integratie ervan in het studieprotocol.
- Ontbreken van cruciale gegevens leidt altijd tot vragen voor meer informatie.
- Vragen voor meer informatie:
 - Europese training georganiseerd in samenwerking met andere bevoegde autoriteiten en EMA.
 - Nationale training: te onderhouden.



Beperken van risico's

- Integreren van gegevens die zijn bekomen tijdens de klinische proef in het beslissingsproces voor de voortzetting.
- Klinische proeven moeten plaatsvinden in daartoe uitgeruste centra en door getraind personeel worden uitgevoerd.
- Voldoende supervisie van de deelnemers
- Mogelijkheden tot verlenen van de nodige hulp wanneer iets fout dreigt te lopen.



Certificatie van centra voor fase I

- Voorzien bij wet op vrijwillige basis.
- Koninklijk Besluit betreffende veiligheidsaspecten besproken met belanghebbenden.
- Verzekeren dat wanneer iets misgaat, dit tijdig wordt herkend en behandeld.
- Timing: bestaande (7 mei 2004) en toekomstige wetgeving (7 mei 2017)
- Het centrum kan de certificatie gebruiken als een teken van erkenning en kwaliteit naar sponsors/hoofdkwartier.



Gegevensbank gezonde vrijwilligers

- Voorkomen dat gezonde vrijwilligers te veel deelnemen aan klinische proeven.
- Wetsvoorstel in voorbereiding.
- Gegevensbank is in voorbereiding.
- Maakt deel uit van vereisten certificatie fase I centra.
- Verplicht voor alle klinische proeven waarbij gezonde vrijwilligers worden gerekruteerd.
- Bescherming van privacy moet in overweging worden genomen.



Wetenschappelijk advies

- Geven van advies en mogelijk maken van interactie in twijfelgevallen, wanneer richtlijnen niet bestaan of niet éénduidig zijn of wanneer daarvan wordt afgeweken.
- Zoals voor goedkeuring van klinische proeven worden tijdslijnen zo kort mogelijk gehouden (maximum 70 dagen).



Verordening 536/2014

- Voorkomen dat gezonde vrijwilligers te veel deelnemen aan klinische proeven.
- Voor alle fasen van klinische proeven.
- Geen essentiële veranderingen in de vereisten tegenover de huidige situatie.
- Voornaamste doelen:
 - Harmonisatie binnen Europese Unie.
 - Eén indiening, één contactpunt, goed- of afkeuring voor alle betrokken lidstaten.
 - Indiening en opvolging via een Europese portaal (TIJDSBEPALEND).
 - Verhoogde transparantie.
 - Bescherming van studiedeelnemers en betrouwbare gegevens.

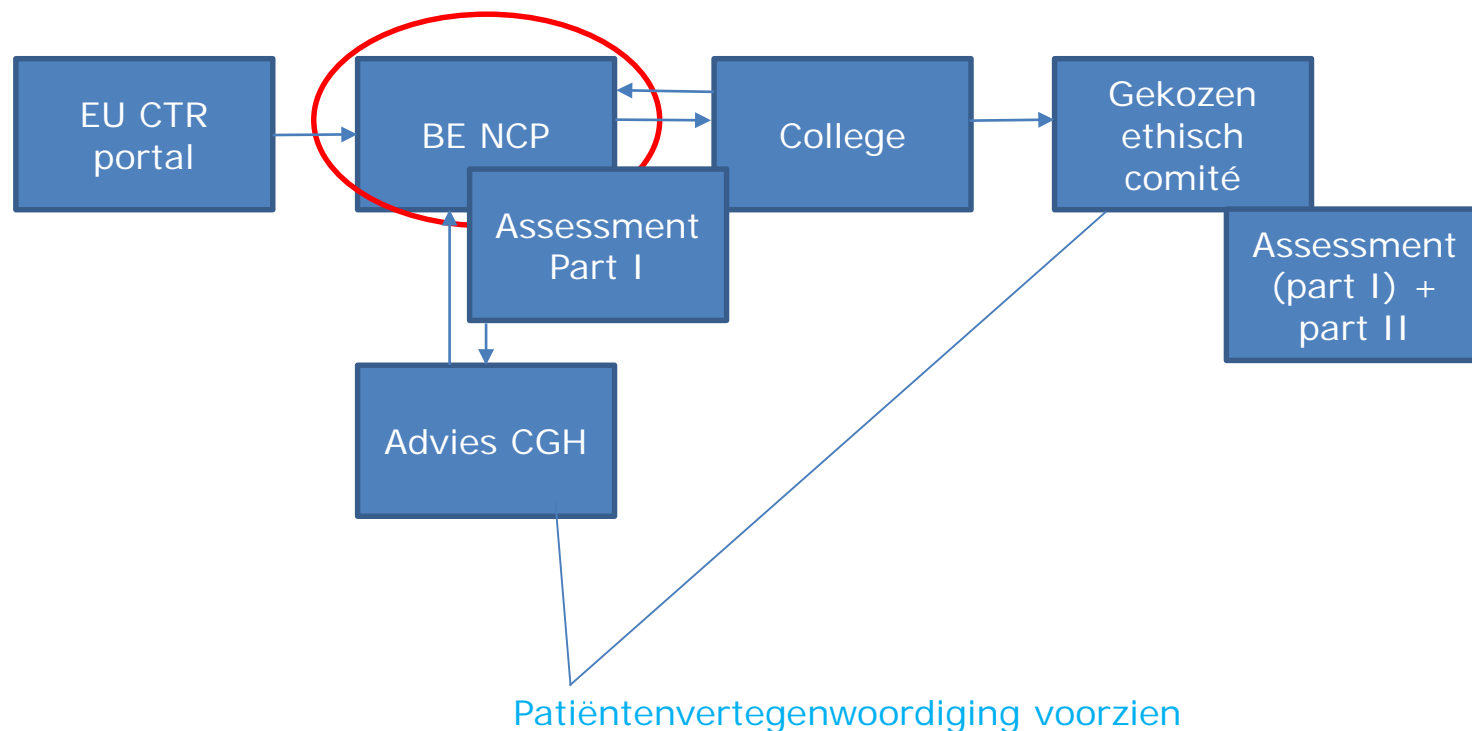


Rol van de Lidstaten

- Beoordeling van aanvragen voor klinische proeven door een redelijk aantal personen die samen voldoende ervaring en kennis hebben.
- Onafhankelijk van sponsor, centrum klinische proef, onderzoekers en zonder onaanvaardbare beïnvloeding.



Nationale wetgeving - Wet van 7 mei 2017



Disclaimer

- De inhoud van deze presentatie is een persoonlijke mening en is niet bindend voor het FAGG of enige andere bevoegde autoriteit.



Contact

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - FAGG

Victor Hortaplein 40/40
1060 BRUSSEL

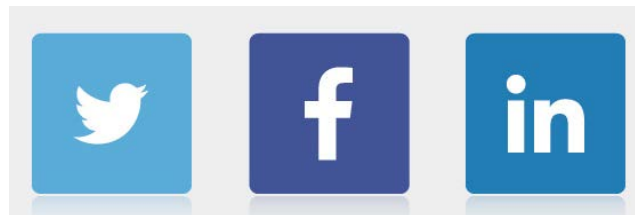
tel. + 32 2 528 40 00

fax + 32 2 528 40 01

e-mail welcome@fagg.be

www.fagg.be

Volg het FAGG op Facebook, Twitter en LinkedIn



Uw geneesmiddelen en
gezondheidsproducten, onze zorg