



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

Osittain GLP:ssä tehdyt tutkimukset – arvioijan näkökulma

Fimean keskustelutilaisuus

5.2.2013 Tampere

Tiina Palomäki, FT

Fimea

Lainsäädännöllinen tausta

- Hyvän laboratoriokäytännön noudattaminen *Dir 2004/10/EC*
 - Hyvän laboratoriokäytännön periaatteita (GLP) olisi sovellettava lääkkeissä, torjunta-aineissa, kosmetiikkatuotteissa, eläinlääkkeissä sekä elintarvikkeiden ja rehujen lisäaineissa ja teollisuuskemikaaleissa käytettävien aineiden **turvallisuuden ei-kliinisessä testaamisessa**
 - **Jollei kansallisessa lainsäädännössä nimenomaan anneta vapautusta hyvän laboratoriokäytännön periaatteista, niitä sovelletaan kaikkiin ei-kliinisiin terveys- ja ympäristöturvallisuustutkimuksiin**, joita säännöksissä edellytetään lääkkeiden, torjunta-aineiden, elintarvikkeiden ja rehujen lisäaineiden, kosmeettisten tuotteiden, eläinlääketuotteiden ja muiden samanlaisten tuotteiden rekisteröimiseen tai hyväksymiseen sekä teollisuuskemikaalien valvontaan.

Lääkkeitä koskevat myyntilupavaatimukset

Dir 2001/83/EC as amended

- *Ei-kliiniset (farmakologis-toksikologiset) tutkimukset on suoritettava hyvän laboriokäytännön (GLP) periaatteiden mukaisesti*
 - *Annex I Part I (Dir 2003/63/EC)*
 - *Tarkentavat ohjeet ICH ja EMA ohjeistoissa*

Kliiniset lääketutkimukset *Dir 2001/20/EC*

- Kliiniseen tutkimukseen osallistuvan tutkimushenkilön suojeleu varmistetaan kutakin kliinistä tutkimusta edeltävien toksikologisten kokeiden tuloksiin perustuvalla vaarojen arvioinnilla, ...
 - Lääkkeiden tutkimiseen liittyviä analyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevat **yhdenmukaiset säännöt** (*Dir 2001/83 as amended*).
- Komission ohje kliinisten lääketutkimusten vaatimuksista *2010/C 82/01*
 - ***Non-kliinisten tutkimusten on täytettävä GLP vaatimukset***

Ohjeistot ja GLP-vaatimukset

ICH ohjeistot

- **M3 (R2)** Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals
 - General toxicity studies should be conducted according to GLP regulations
- **S 3 A** Toxicokinetics: A guidance for assessing systemic exposure in toxicology studies
 - for those toxicity studies whose performance is subject to GLP the concomitant **toxicokinetics must also conform to GLP**
- **S 6 (R1)** Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals
 - **Toxicity studies are expected to be performed in compliance with GLP**
 - however, it is recognised that some studies employing specialised test systems which are often needed for biopharmaceuticals, may not be able to comply fully with GLP

- **S 7 A** Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals
 - The safety pharmacology core battery should be conducted in compliance with GLP
 - Follow-up and supplemental studies should be conducted in compliance with GLP to the greatest extent feasible.
 - Due to the unique design of, and practical considerations for, some safety pharmacology studies, it may not be feasible to conduct these in compliance with GLP.
- **S 7 B** The non-clinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarisation (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals
 - Principles and recommendations described in ICH S7A also apply to the studies conducted in accordance with the present guideline.
 - In vitro IKr and in vivo QT assays when performed for regulatory submission should be conducted in compliance with GLP.
 - Follow-up studies should be conducted in compliance with GLP to the greatest extent feasible.
- **S 8** Immunotoxicity studies for human pharmaceuticals
 - Immunotoxicity studies are expected to be performed in compliance with GLP.
 - It is recognized that some specialized assays might not comply fully with GLP.

EU ohjeistot, joissa GLP kannanotto

- Guideline on repeated dose toxicity
 - Repeated dose toxicity studies should be carried out in conformity with the GLP
- Guideline on the non-clinical investigation of the dependence potential of medicinal products
 - Studies referred to under the first tier – except those belonging to the safety pharmacology regarding the CNS generally do not need to meet the requirements of GLP, although scientifically high standards should also be maintained in these studies.
 - The behavioural pharmacology studies for investigating dependence potential should be conducted in compliance to GLP to the greatest extend possible.
- Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-inhuman clinical trials with investigational medicinal products
 - Although GLP compliance is not mandatory for pharmacodynamic and pharmacokinetic studies, they should be of high quality and consistent with the principles of GLP.

Tutkimusten non-GLP osat

- ✓ Perustelluista syistä GLP vaatimusten täydellisestä noudattamisesta voidaan poiketa ja tällaisia tutkimuksia voidaan silti käyttää kliinisten lääketutkimusten tukena ja myyntilupaa myönnettäessä
- ✓ Tutkimuksen non-GLP on perusteltava hyvin
- ✓ Tutkimuksen non-GLP osat on identifioitava ja niiden merkitys turvallisuuden kokonaisarviointiin arvioitava
- ✓ GLP periaatteita noudatettava mahdollisimman pitkälle
- ✓ Datan laatu ja luotettavuus on varmistettava myös non-GLP osissa (asianmukainen dokumentointi ja arkistointi)

Non-GLP osien arviointi lääkkeiden myyntilupahakemuksissa

- ✓ Onko non-GLP perusteltu?
- ✓ Mikä on non-GLP osan merkitys kyseisessä tutkimuksessa?
- ✓ Mikä on non-GLP osia sisältävän tutkimuksen merkitys turvallisuuden kokonaisarviossa?

- ✓ Mahdolliset toimenpiteet
 - Lisäselvityspyyntö
 - Study audit

- ✓ Hyväksymiseen vaikuttavat
 - Perusteltu syy
 - Non-GLP laajuus ja merkitys kokonaisarviossa
 - Dokumentaation laatu

Yhteenveto

- Nonkliiniset tutkimukset GLP-vaatimusten mukaan
 - Safety farmakologia, toksikokinetiikka ja toksikologiset tutkimukset
 - Kaikki pivotaaliset tutkimukset, joihin nonkliininen turvallisuustieto perustuu

- Täysi GLP-komplianssi ei aina mahdollinen
 - Voidaan perustellusta syystä poiketa (tuotteesta johtuvista syistä)
 - Noudatettava GLP-periaatteita mahdollisimman tarkasti
 - Non-GLP ja sen mahdollinen vaikutus turvallisuuden kokonaisarviointiin perusteltava
 - Arvioidaan aina tapauskohtaisesti