

Δοκιμές φάσης I

Εισαγωγή

Οι δοκιμές φάσης I είναι συνήθως οι πρώτες μελέτες ενός φαρμάκου που διεξάγονται σε ανθρώπους, γνωστές ως δοκιμές πρώτης χορήγησης στον άνθρωπο («first-in-human» ή «first-in-man»). Πρόκειται συνήθως για μελέτες φαρμακολογίας στον άνθρωπο. Πριν την έναρξη των δοκιμών φάσης I, το φάρμακο θα έχει δοκιμαστεί διεξοδικά και εκτενώς σε εργαστηριακές μελέτες και μελέτες σε ζώα, γνωστές ως μη κλινικές δοκιμές.

Βασικά ερωτήματα για τις δοκιμές φάσης I

Οι μελέτες φάσης I επιδιώκουν να απαντήσουν στα ακόλουθα ερωτήματα σχετικά με ένα νέο φάρμακο:

- Είναι το φάρμακο ασφαλές για τον άνθρωπο; Σε ποια επίπεδα; (Ανοχή)
- Τι κάνει το σώμα στο φάρμακο; (Φαρμακοκινητική)
- Τι κάνει το φάρμακο στο σώμα; (Φαρμακοδυναμική)
- Τι αλληλεπιδράσεις υπάρχουν; (Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων, αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και ποτά κ.λπ.)
- Είναι το φάρμακο δραστικό;

Χαρακτηριστικά των δοκιμών φάσης I

Τοποθεσία:

Οι κλινικές δοκιμές φάσης I συχνά διεξάγονται σε ειδικές νοσοκομειακές κλινικές, όπου οι συμμετέχοντες μπορούν να παρακολουθούνται από έμπειρο προσωπικό πλήρους απασχόλησης. Οι δοκιμές πρώτης χορήγησης ενός φαρμάκου τον άνθρωπο διεξάγονται κατά προτίμηση σε μία μόνο τοποθεσία, με όλες τις δυνατές

διατάξεις ασφαλείας σε περίπτωση απροσδόκητων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτές οι διατάξεις ασφαλείας περιλαμβάνουν την άμεση πρόσβαση σε εξοπλισμό και προσωπικό για οξείες καταστάσεις έκτακτης ανάγκης και την άμεση διαθεσιμότητα των εγκαταστάσεων της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας. Οι διατάξεις καθορίζονται στην «Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις στρατηγικές για τον εντοπισμό και τον μετριασμό των κινδύνων για τις κλινικές δοκιμές πρώτης χορήγησης στον άνθρωπο με υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα» (Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products) (Λονδίνο, 19 Ιουλίου 2007, αριθ. αναφ. εγγράφου EMEA/CHMP/SWP/28367/07).

Συμμετέχοντες:

Οι δοκιμές φάσης I διεξάγονται συνήθως σε υγιείς εθελοντές, καθώς οι στόχοι των δοκιμών φάσης I είναι γενικά μη θεραπευτικοί. Ένας μικρός αριθμός δοκιμών φάσης I διεξάγεται σε ασθενείς, επειδή ορισμένα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα (όπως αντικαρκινικές θεραπείες) είναι υπερβολικά τοξικά για να χορηγηθούν σε υγιείς συμμετέχοντες.

Αποζημίωση:

Οι συμμετέχοντες σε δοκιμές φάσης I μπορούν να λάβουν αποζημίωση σύμφωνα με την τοπική νομοθεσία. Η αποζημίωση, δηλαδή η πληρωμή των συμμετεχόντων, δεν πρέπει ποτέ να συνδέεται με τον κίνδυνο, ενώ το ποσό της αποζημίωσης πρέπει να εξετάζεται από επιτροπή δεοντολογίας και να αναφέρεται στο έγγραφο συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση που υπογράφεται από τους συμμετέχοντες πριν τη μελέτη.

Κίνδυνος:

Παρά τις εκτεταμένες και ενδεδειγμένες μη κλινικές δοκιμές, οι παρενέργειες που μπορεί να έχει το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν στον άνθρωπο δεν είναι δυνατόν να είναι πλήρως γνωστές πριν από τις δοκιμές πρώτης χορήγησης στον άνθρωπο. Ως

αποτέλεσμα αυτής της αβεβαιότητας, οι δοκιμές φάσης I μπορεί να ενέχουν σημαντικούς κινδύνους. Ο πιθανός κίνδυνος προσδιορίζεται από τα ζωικά μοντέλα, την προηγούμενη έκθεση του ανθρώπου σε φάρμακα με συναφείς τρόπους δράσης, τη φύση του στόχου και άλλα στοιχεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Μετριάσμός του κινδύνου σε δοκιμές φάσης I

Η συμμετοχή σε δοκιμές φάσης I μπορεί να ενέχει σημαντικούς κινδύνους. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων εξέδωσε κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τον εντοπισμό και τον μετριάσμο των κινδύνων για τους συμμετέχοντες σε δοκιμές πρώτης χορήγησης στον άνθρωπο. (EMA/CHMP/SWP/28367/07)

Οι βασικοί παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη για τον μετριάσμο των κινδύνων είναι οι εξής:

- Πληθυσμός μελέτης
- Τόπος διεξαγωγής των δοκιμών
- Πρώτη δόση
- Οδός και ρυθμός χορήγησης
- Αριθμός συμμετεχόντων ανά δόση (ομάδα)
- Αλληλουχία και διάστημα μεταξύ των δόσεων των συμμετεχόντων εντός της ίδιας ομάδας
- Κλιμάκωση της δόσης με αυξήσεις
- Μετάβαση στην επόμενη δοσολογική ομάδα
- Κανόνες διακοπής
- Μέγιστη ανεκτή δόση (MTD)

Πτυχές ποιότητας

Οι απαιτήσεις είναι οι ίδιες για όλα τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα όσον αφορά τον φυσικό και χημικό χαρακτηρισμό, τη βιολογική δραστηριότητα και, επιπλέον, τον βιολογικό χαρακτηρισμό των βιολογικών προϊόντων. Τα ποιοτικά χαρακτηριστικά δεν θα πρέπει να αποτελούν από μόνα τους πηγή

κινδύνου για τις δοκιμές πρώτης χορήγησης στον άνθρωπο. Ωστόσο, αυτά τα ποιοτικά χαρακτηριστικά πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε μια αξιολόγηση κινδύνου πριν από μια δοκιμή πρώτης χορήγησης στον άνθρωπο.

Τα συγκεκριμένα σημεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι:

- Προσδιορισμός ασφαλούς αρχικής δόσης (ισχύς και δραστητικότητα)
- Καταλληλότητα του χρησιμοποιούμενου υλικού
- Αξιοπιστία πολύ μικρών δόσεων

A2-5.03.2-V1.1