

Δοκιμαστικό φάρμακο: από την παραγωγή στους συμμετέχοντες

Εισαγωγή

Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, οι εγκαταστάσεις παρασκευής και διανομής που είναι διαθέσιμες για ένα εγκεκριμένο φάρμακο μπορεί να μην είναι κατάλληλες για ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν. Ωστόσο, αυτό δεν πρέπει να επηρεάσει την ποιότητα του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος. Όλα τα φάρμακα, τόσο τα εγκεκριμένα όσο και τα υπό έρευνα φάρμακα, πρέπει να παρασκευάζονται, να αποθηκεύονται και να διανέμονται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής (GMP), ενώ πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ειδικοί παράγοντες για τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα. Αυτό είναι σημαντικό ώστε να διασφαλιστεί ότι το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια στους συμμετέχοντες στη δοκιμή.

Παρασκευή

Τι ποσότητα δοκιμαστικού φαρμάκου απαιτείται για μια κλινική δοκιμή;

Η ποσότητα του φαρμάκου που χρησιμοποιείται σε μια κλινική δοκιμή (υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν) και που είναι απαραίτητη σε κάθε στάδιο της κλινικής ανάπτυξης διαφέρει:

- Στα αρχικά στάδια κλινικών δοκιμών (φάση I), παρασκευάζονται μικρές ποσότητες (π.χ. 5 έως 50 g) σε εργαστήριο.
- Για τις δοκιμές φάσης II και φάσης III, οι μεγαλύτερες ποσότητες του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος που απαιτούνται για τις δοκιμές (100 g έως 1 kg) παρασκευάζονται σε μια μονάδα παραγωγής.

Αφού εγκριθεί μια κλινική δοκιμή, πρέπει να πραγματοποιηθεί πρόβλεψη των απαιτήσεων σε σχέση με το δοκιμαστικό φάρμακο και να τεθεί σε εφαρμογή ένα σχέδιο για την παρασκευή και την προμήθειά του. Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να είναι είτε εντελώς νέα φάρμακα, είτε ήδη εγκεκριμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται με διαφορετικό τρόπο ή δοκιμάζονται σε σχέση με μια νέα ασθένεια.

Πράγματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την παρασκευή φαρμάκων για κλινικές δοκιμές

Τύπος φαρμάκου

Τα διάφορα φάρμακα παράγονται με διαφορετικούς τρόπους και ορισμένες **τεχνικές παρασκευής** μπορεί να είναι πιο περίπλοκες από άλλες. Για παράδειγμα:

- Τα βιολογικά φάρμακα, όπως η ινσουλίνη, είναι προϊόντα ζωντανών κυττάρων ή οργανισμών και επομένως «καλλιεργούνται».
- Τα συμβατικά φάρμακα είναι τεχνητά ή «συνθετικά».

Τα διάφορα φάρμακα έχουν επίσης διαφορετική **σταθερότητα** και **διάρκεια ζωής**. Ως εκ τούτου, οι κατασκευαστές πρέπει να εξετάζουν πόση ποσότητα ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να παραχθεί κάθε φορά και για πόσο χρονικό διάστημα θα είναι δραστικό. Για παράδειγμα, τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα με χαμηλή σταθερότητα πρέπει να παρασκευάζονται σε μικρότερες ποσότητες αλλά συχνότερα. Πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η **μορφή** του φαρμάκου. Για παράδειγμα, ένα φάρμακο μπορεί να κυκλοφορεί σε μορφή υγρού, δισκίου, κάψουλας ή ενέσιμου διαλύματος.

Δοσολογία και προμήθεια

Είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι υπάρχει επαρκής ποσότητα του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος για μια συγκεκριμένη κλινική δοκιμή, λαμβάνοντας υπόψη τις αλλαγές στον αριθμό των συμμετεχόντων που παίρνουν μέρος στη δοκιμή, ή τη σταθερότητα του φαρμάκου. Τα λάθη δεν είναι μόνο δαπανηρά, αλλά μπορούν επίσης να θέσουν σε κίνδυνο την επιτυχία μιας δοκιμής και την ασφάλεια των συμμετεχόντων:

- **Υπερεκτίμηση της ποσότητας (Over-forecasting)** σημαίνει ότι παράγεται υπερβολική ποσότητα φαρμάκου, με αποτέλεσμα να οδηγεί σε σπατάλη (το κόστος παραγωγής είναι υψηλό).
- **Υποεκτίμηση (Under-forecasting)** σημαίνει ότι δεν θα υπάρχει αρκετό φάρμακο για την ολοκλήρωση του κύκλου θεραπείας και την επιτυχή ολοκλήρωση της δοκιμής.

Συσκευασία

Στην ΕΕ, η συσκευασία των φαρμάκων για κλινικές δοκιμές υπόκειται σε ρυθμίσεις (ο νόμος ορίζει τι πρέπει να αναγράφεται στη συσκευασία). Σε πολλές κλινικές δοκιμές, η συσκευασία πρέπει επίσης να επιτρέπει την «τυφλοποίηση» των δοκιμαστικών φαρμάκων. Η διαδικασία τυφλοποίησης έχει σχεδιαστεί για να διασφαλίσει ότι οι συμμετέχοντες και οι κλινικοί γιατροί δεν γνωρίζουν αν ένας συγκεκριμένος συμμετέχων λαμβάνει το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν ή το μέσο σύγκρισης. Οι διαδικασίες παρασκευής πρέπει να διασφαλίζουν ότι το δοκιμαστικό φάρμακο και το μέσο σύγκρισης έχουν ίδια εμφάνιση, για παράδειγμα ως προς το χρώμα και τη γεύση.

Ο σχεδιασμός της συσκευασίας πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε σχέση με τυχόν σωματικές δυσκολίες που μπορεί να αντιμετωπίσουν οι συμμετέχοντες στη δοκιμή. Για παράδειγμα, τα καπάκια ασφαλείας για παιδιά στα μπουκάλια μπορεί να είναι προβληματικά για συμμετέχοντες με αρθρίτιδα.

Τοποθεσία κλινικής δοκιμής

Ένα σημαντικό στοιχείο είναι το πού (σε ποια περιοχή/περιοχές) θα υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη για το φάρμακο. Οι παρασκευαστές πρέπει να αποφασίσουν πού είναι πιο λογικό να παρασκευάσουν το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν και πώς θα μπορούν να το προμηθεύουν στα κέντρα κλινικών δοκιμών, είτε σε μία μόνο χώρα είτε σε πολλές διαφορετικές χώρες. Πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπόψη τους διαφορετικούς κανόνες και κανονισμούς για την εισαγωγή των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων σε διάφορες χώρες.

Έλεγχος ποιότητας

Ισχύουν ειδικοί κανονισμοί για την παραγωγή και τον ποιοτικό έλεγχο των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για τους συμμετέχοντες λόγω κακών ελέγχων ποιότητας. Στην ΕΕ, οι παρασκευαστές φαρμάκων πρέπει να ακολουθούν τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για τα εγκεκριμένα και τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, οι οποίες καλύπτουν τα εξής:

- **Διαχείριση ποιότητας:** το σύστημα με το οποίο ένα κατασκευαστής μπορεί να παρακολουθεί τον έλεγχο ποιότητας.
- **Προσωπικό:** τα άτομα που συμμετέχουν στη διαδικασία ελέγχου ποιότητας είναι κατάλληλα εκπαιδευμένα.
- **Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός:** τα κτίρια και οι εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή του δοκιμαστικού φαρμάκου είναι καθαρά και κατάλληλα για την παραγωγή.
- **Τεκμηρίωση:** συλλογή και αποθήκευση πληροφοριών σχετικά με το φάρμακο και τον τρόπο παραγωγής του.
- **Παραγωγή:** πώς και υπό ποιες συνθήκες θα παρασκευαστεί στην πραγματικότητα το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν (π.χ. σε αποστειρωμένες συνθήκες) και πώς θα τυφλοποιηθούν οι κλινικοί γιατροί και οι συμμετέχοντες

στη δοκιμή.

- **Ποιοτικός έλεγχος:** η διαδικασία δοκιμής δειγμάτων του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος για να διασφαλιστεί ότι παράγεται σωστά και πληροί τις προδιαγραφές.
- **Ανακλήσεις και επιστροφές:** η διαδικασία ανάκλησης ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος σε περίπτωση εντοπισμού προβλήματος, συμπεριλαμβανομένου του τρόπου με τον οποίο τα αχρησιμοποίητα φάρμακα πρέπει να επιστρέφονται στον παρασκευαστή.
- **Καταστροφή:** πώς θα καταστραφούν τυχόν αποθέματα του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος.

Διανομή

Ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν συχνά διανέμεται από:

- τον παρασκευαστή,
- τον ανάδοχο, ή
- έναν επί συμβάσει ερευνητικό οργανισμό (μια εταιρεία που έχει προσληφθεί για να βοηθήσει τον ανάδοχο να διεξάγει την κλινική δοκιμή).

Η διανομή ενός υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος για μια κλινική δοκιμή μπορεί να περιπλέκεται από την ανάγκη παράδοσης μικρών ποσοτήτων σε πολλές κλινικές σε διαφορετικές τοποθεσίες. Ενδέχεται να πρέπει να διατηρηθούν ειδικές συνθήκες αποθήκευσης (για παράδειγμα, χαμηλές ή σταθερές θερμοκρασίες) καθ' όλη τη διάρκεια της διαδικασίας διανομής.

Χορήγηση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές μπορούν να χορηγηθούν στους συμμετέχοντες σε πολλά διαφορετικά περιβάλλοντα, από εξειδικευμένα κέντρα κλινικών ερευνών, μέχρι

μονάδες εντός γενικών νοσοκομείων και άλλων εγκαταστάσεων υγειονομικής περίθαλψης. Τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα που διατίθενται σε μορφή δισκίων ή υγρή μορφή συχνά παραδίδονται στους συμμετέχοντες για να τα πάρουν μαζί τους στο σπίτι, μαζί με οδηγίες για το πώς και πότε πρέπει να λαμβάνονται. Τα φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται στους συμμετέχοντες ως ένεση ή έγχυση συχνά απαιτούν από τον συμμετέχοντα να επισκεφθεί την κλινική.

Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να υποστηρίζουν και να εκπαιδεύουν τους συμμετέχοντες σχετικά με τον τρόπο λήψης και τον τρόπο φύλαξης του φαρμάκου στο σπίτι, και να τους παρέχουν κάθε πρόσθετη πληροφορία ώστε να διασφαλίσουν ότι ο συμμετέχων μπορεί να λάβει το φάρμακο με τον προβλεπόμενο τρόπο.

Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές μπορεί να έχουν παρενέργειες, οι οποίες μπορούν να αντιμετωπιστούν με τη χρήση μιας «θεραπείας διάσωσης» που παρέχεται στον συμμετέχοντα, επιπρόσθετα στο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν. Οι επαγγελματίες υγείας είναι υπεύθυνοι να διασφαλίζουν ότι οι συμμετέχοντες κατανοούν πότε και πώς πρέπει να λάβουν μια θεραπεία διάσωσης, εάν απαιτείται. Οι συμμετέχοντες θα πρέπει συχνά να ενημερώνουν τον επαγγελματία υγείας σχετικά με το πότε και πόσο συχνά χρειάστηκε να χρησιμοποιήσουν μια θεραπεία διάσωσης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να ενημερώνονται κατάλληλα για τον τρόπο καταγραφής.

Η εκπαίδευση των συμμετεχόντων σχετικά με το υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν που λαμβάνουν, συμπεριλαμβανομένου του πότε και πώς πρέπει να το λαμβάνουν, και πώς να το αποθηκεύουν, αποτελεί σημαντικό μέρος της διασφάλισης συμμόρφωσης κατά τη διάρκεια της κλινικής δοκιμής.

Παραπομπές :

European Commission (2017). *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* Ανακτήθηκε στις 12 Ιουλίου 2021 από τη

διεύθυνση https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

A2-4.25.1-V1.0