

Η δημιουργία ενός φαρμάκου. Βήμα 6: Φάση I – Απόδειξη του μηχανισμού

Εισαγωγή

Για τη διεξαγωγή όλης της απαραίτητης έρευνας και της ανάπτυξης προτού ένα νέο φάρμακο γίνει διαθέσιμο για χρήση από τους ασθενείς, απαιτούνται πάνω από 12 έτη και το μέσο κόστος ανέρχεται σε 1 δισεκατομμύριο ευρώ.

Η ανάπτυξη φαρμάκων είναι ένα εγχείρημα υψηλού κινδύνου. Η πλειονότητα των ουσιών (περίπου το 98%) που αναπτύσσονται δεν καταφέρνουν να κυκλοφορήσουν στην αγορά ως νέα φάρμακα. Αυτό οφείλεται κυρίως στο γεγονός ότι, όταν εξετάζονται τα οφέλη και οι κίνδυνοι (αρνητικές παρενέργειες) που εντοπίζονται κατά την ανάπτυξη, δεν αποτελούν βελτίωση σε σύγκριση με τα φάρμακα που διατίθενται ήδη στους ασθενείς.

Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου μπορεί να χωριστεί σε 10 διαφορετικά βήματα. Το ακόλουθο άρθρο καλύπτει το βήμα 6: Απόδειξη του μηχανισμού – Κλινικές μελέτες φάσης I.

Βήμα 6: Απόδειξη του μηχανισμού - Κλινικές μελέτες φάσης I

Η απόφαση για την έναρξη της πρώτης κλινικής μελέτης είναι σημαντική. Καθώς μια υποψήφια ένωση συνεχίζει τη διαδικασία ανάπτυξης, ο αριθμός, το κόστος και η πολυπλοκότητα των δραστηριοτήτων σε σχέση με τη διαδικασία αυξάνονται.

Πριν από την έναρξη μιας κλινικής μελέτης, πρέπει να υποβληθεί μια αίτηση κλινικής δοκιμής (CTA). Η αίτηση κλινικής δοκιμής

πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα σημαντικά έγγραφα:

- Φάκελο του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος (IMPD), συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών ADME (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός και απέκκριση) και μελετών για την παρακολούθηση της επίδρασης (στον στόχο), τις πληροφορίες τοξικολογικής ασφάλειας, καθώς και πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο παρασκευής του φαρμάκου.
- Το πρωτόκολλο μελέτης, το οποίο περιγράφει τις λεπτομέρειες της διεξαγωγής της μελέτης και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.
- Το ενημερωτικό φυλλάδιο ερευνητή, το οποίο παρέχει μια περίληψη των πληροφοριών που επιτρέπει στους ιατρούς που διεξάγουν τη μελέτη (ερευνητές) να κατανοήσουν πώς λειτουργεί το φάρμακο της μελέτης στον οργανισμό (φαρμακολογία). Αυτό επιτρέπει στους ερευνητές να εξηγήσουν τη μελέτη στον εθελοντή ή στον ασθενή και να λάβουν συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης (βλ. παρακάτω).

Η αίτηση κλινικής δοκιμής πρέπει να υποβληθεί στην αρμόδια εθνική αρχή προς έγκριση. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, ζητείται επίσης η γνώμη της επιτροπής δεοντολογίας.

Η ασφάλεια αποτελεί ύψιστη προτεραιότητα. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να ξεκινήσει μια μελέτη σε ανθρώπους πριν από την έγκριση της εσωτερικής επιτροπής ελέγχου της εταιρείας, της εξωτερικής επιτροπής δεοντολογίας και της εξωτερικής ρυθμιστικής αρχής.

Μελέτες εθελοντών (αποκαλούμενες επίσης διερευνητικές μελέτες, μελέτες απόδειξης του μηχανισμού ή

μελέτες φάσης I)

Η μελέτη αυτή επιτρέπει στους ιατρούς και στους επιστήμονες να δουν αν το φάρμακο είναι ασφαλές για τον άνθρωπο. Εξετάζει επίσης αν το φάρμακο συμπεριφέρεται στον άνθρωπο με τον ίδιο τρόπο όπως και στα ζώα. Οι μελέτες αυτές παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο λειτουργεί το φάρμακο, ο οποίος ονομάζεται «μηχανισμός δράσης». Οι μελέτες αυτές αποσκοπούν επίσης στην ανακάλυψη τυχόν δευτερογενών επιδράσεων του φαρμάκου.

Στη φάση 1 των κλινικών μελετών συμμετέχουν περίπου 20-100 εθελοντές. Οι μελέτες αυτές διεξάγονται συνήθως σε ειδικές μονάδες της φάσης 1, όπου γίνεται η πρόσληψη των εθελοντών και η διεξαγωγή των μελετών. Οι γιατροί που διεξάγουν αυτές τις μελέτες ονομάζονται ερευνητές και έχουν τα προσόντα να διεξάγουν κλινικές δοκιμές προκειμένου να καθορίσουν το αποτέλεσμα της μελέτης.

Η πρώτη κλινική μελέτη διεξάγεται συνήθως σε υγιείς άνδρες εθελοντές. Οι λεπτομέρειες της κλινικής μελέτης πρέπει να περιγράφονται στο πρωτόκολλο μελέτης και πρέπει να περιλαμβάνουν:

- το υπόβαθρο της νόσου (ανεκπλήρωτη ανάγκη),
- τις μη κλινικές πληροφορίες,
- τις λεπτομέρειες της κλινικής μελέτης (τι ακριβώς θα λάβει χώρα και πότε), και
- το πώς θα χρησιμοποιηθούν και θα αναλυθούν οι πληροφορίες.

Όλες οι πληροφορίες που προέρχονται από τη μελέτη συλλέγονται σε ένα έγγραφο που ονομάζεται έντυπο αναφοράς περιστατικού (CRF).

Και εδώ υπάρχει μεγάλος αριθμός κατευθυντήριων γραμμών και κανονισμών, γνωστών ως «ορθή κλινική πρακτική» (GCP), για την προστασία της ασφάλειας των συμμετεχόντων στη μελέτη.

Το πρωτόκολλο μελέτης περιλαμβάνει επίσης μια ενότητα για τα «στατιστικά στοιχεία», τα οποία αφορούν τις στατιστικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Η απόφαση σχετικά με αυτές τις οδηγίες θα πρέπει να ληφθεί πριν από την έναρξη της μελέτης, ώστε να είναι γνωστό πώς θα ληφθούν και θα χρησιμοποιηθούν οι πληροφορίες μετά το πέρας της μελέτης.

Δύο πολύ σημαντικά στοιχεία είναι τα εξής:

- Η συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης (ώστε να εξασφαλιστεί ότι οι συμμετέχοντες κατανοούν τι πρόκειται να πραγματοποιηθεί και συμφωνούν να συμμετάσχουν στη μελέτη), **και**
- Ο έλεγχος και η γνωμοδότηση από την επιτροπή δεοντολογίας.

Η επιτροπή δεοντολογίας είναι μια ανεξάρτητη ομάδα, η οποία συνήθως αποτελείται από γιατρούς, επιστήμονες, νοσηλευτές και μη ειδικούς (μη επαγγελματίες). Ελέγχουν το πρωτόκολλο μελέτης (ιδίως το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης) και διασφαλίζουν τη συμμόρφωση με τους δεοντολογικούς κανονισμούς της επιτροπής πριν από τη διεξαγωγή της μελέτης. Η ασφάλεια έχει ύψιστη προτεραιότητα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφάλεια των συμμετεχόντων σε μια κλινική μελέτη, απαιτείται εσωτερική έγκριση από την εταιρεία, θετική γνωμοδότηση από την εξωτερική επιτροπή δεοντολογίας και έγκριση από την αρμόδια εθνική αρχή. Οι κανόνες για τις μελέτες της φάσης I έγιναν ακόμη πιο αυστηροί μετά από μια σπάνια περίπτωση το 2006, όταν εθελοντές υπέστησαν σοβαρές παρενέργειες μετά τη χρήση ενός ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου για τη θεραπεία της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας Β-κυττάρων και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Καθώς η ασφάλεια αποτελεί προτεραιότητα, η πρώτη κλινική μελέτη ξεκινά με πολύ χαμηλή δόση του φαρμάκου:

- Χρησιμοποιείται μία μόνο δόση του φαρμάκου για κάθε

εθελοντή.

- Μόλις αποδειχθεί ότι δεν υπάρχουν προβλήματα ασφάλειας με αυτήν την πρώτη δόση, η μελέτη μπορεί να συνεχιστεί με μια ελαφρώς υψηλότερη δόση.
- Στη συνέχεια, η δόση θα αυξηθεί περαιτέρω («αυξανόμενη δόση») μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση για τη μελέτη.

Η διαδικασία αυτή περιγράφεται στο πρωτόκολλο μελέτης.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν στη συνέχεια να αναλυθούν και όλες οι μετρήσεις ασφάλειας μπορούν να αξιολογηθούν. Αυτό περιλαμβάνει τα εξής:

- Φαρμακοκινητική - τι κάνει το σώμα στο φάρμακο. Τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα μπορούν να μετρηθούν για τον προσδιορισμό της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης (ADME).
- Φαρμακοδυναμική - τι κάνει το φάρμακο στον οργανισμό (η «επίδραση»). Για παράδειγμα, η μελέτη μπορεί να μετρήσει την επίδραση ενός φαρμάκου σε συγκεκριμένα κύτταρα του αίματος.

Αυτός ο τύπος μελέτης είναι γνωστός ως μελέτη μοναδικής αυξανόμενης δόσης (SAD). Αυτό συνήθως ακολουθείται από μια μελέτη πολλαπλών ανοδικών δόσεων (MAD), η οποία, όπως υποδηλώνει το όνομα, περιλαμβάνει πολλαπλές δόσεις ανά εθελοντή.

Εκτός από τις μελέτες SAD και MAD, είναι απαραίτητη και η διεξαγωγή άλλων μελετών φάσης I. Για παράδειγμα:

- Η εξέταση της επίδρασης των τροφίμων
- Η εξέταση της επίδρασης άλλων φαρμάκων που χορηγούνται ταυτόχρονα
- Η εξέταση της επίδρασης άλλων ασθενειών. η οποία μπορεί να καθιστά αναγκαία τη χορήγηση διαφορετικής δόσης του φαρμάκου (για παράδειγμα σε ασθενείς με νεφρική νόσο).

Παραπομπές :

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Επιμέλεια). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3η έκδοση). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

Συνημμένα

A2-1.02.5-v1.1