

Η δημιουργία ενός φαρμάκου. Βήμα 7: Φάση II – Απόδειξη των εικαζόμενων χαρακτηριστικών

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 7: Απόδειξη των εικαζόμενων χαρακτηριστικών – Φάση II των κλινικών μελετών.

Βήμα 7: Απόδειξη των εικαζόμενων χαρακτηριστικών – Φάση II των κλινικών μελετών

Δοκιμές σε ασθενείς. Μόλις τα αποτελέσματα της μελέτης σε εθελοντές δείξουν ότι είναι ασφαλές να προχωρήσει, το επόμενο

βήμα είναι η έναρξη κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με την ασθένεια που αντιμετωπίζεται. Για τις δοκιμές αυτές ισχύουν οι ίδιες κατευθυντήριες οδηγίες και κανονισμοί με τις δοκιμές της φάσης I.

Στις μελέτες της φάσης II και της φάσης III υπάρχουν συνήθως δύο ομάδες θεραπείας. Η μία ομάδα λαμβάνει το δραστικό φάρμακο και η άλλη ομάδα λαμβάνει την τρέχουσα καλύτερη θεραπεία, ή μια εικονική αγωγή που δεν έχει καμία επίδραση στον οργανισμό (το λεγόμενο «πλασέμπο» ή «εικονικό φάρμακο»). Οι μελέτες αυτές διεξάγονται συνήθως ως «διπλά τυφλές», «τυχαιοποιημένες» μελέτες.

- **«Διπλά τυφλή»** σημαίνει ότι τόσο ο γιατρός όσο και ο συμμετέχων δεν γνωρίζουν ποιος λαμβάνει το δραστικό φάρμακο ή την τρέχουσα καλύτερη θεραπεία/εικονικό φάρμακο.
- **«Τυχαιοποιημένη»** σημαίνει ότι οι ομάδες θεραπείας επιλέγονται τυχαία. Αυτό γίνεται συνήθως μέσω υπολογιστή, ο οποίος παράγει έναν τυχαίο κωδικό. Δεν μπορεί να επηρεαστεί από τον γιατρό ή οποιονδήποτε άλλον.
- **«Ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο»** σημαίνει ότι ορισμένοι συμμετέχοντες θα λάβουν ένα εικονικό φάρμακο που θα χορηγηθεί υπό τις ίδιες ακριβώς συνθήκες όπως και το δραστικό φάρμακο. Αυτό επιτρέπει τον διαχωρισμό των επιδράσεων που σχετίζονται με το φάρμακο. Για παράδειγμα, εάν ένας συμμετέχων σε μια μελέτη παραπονιέται ότι έχει πονοκέφαλο, είναι σημαντικό να γνωρίζουμε εάν αυτό σχετίζεται με το δραστικό φάρμακο. Εάν ο ίδιος αριθμός συμμετεχόντων που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο παραπονούνται για πονοκεφάλους, αυτό δείχνει ότι ο πονοκέφαλος δεν μπορεί να οφείλεται μόνο στο δραστικό φάρμακο.

Όλες οι λεπτομέρειες της δοκιμής περιγράφονται στο πρωτόκολλο μελέτης και οι πληροφορίες συλλέγονται στο έντυπο αναφοράς περιστατικού (Case Record Form ή CRF). Στη συνέχεια, τα

αποτελέσματα αναλύονται με τη χρήση στατιστικών δοκιμών.

Οι δοκιμές αυτές διεξάγονται συνήθως σε 100 έως 500 ασθενείς. Έχουν σχεδιαστεί για τη συλλογή πληροφοριών σχετικά με την πραγματική επίδραση του φαρμάκου στην ασθένεια («απόδειξη των εικαζόμενων χαρακτηριστικών»). Αυτό είναι επίσης το στάδιο κατά το οποίο χρησιμοποιούνται διαφορετικές δόσεις του φαρμάκου ώστε να διαπιστωθεί ποια είναι η καλύτερη δοσολογία. Αυτή η δοσολογία χρησιμοποιείται στη συνέχεια για την επόμενη φάση μεγαλύτερων κλινικών μελετών.

Όσο περισσότερα μπορούμε να μάθουμε σχετικά με την επίδραση στους ασθενείς σε αυτό το στάδιο, τόσο ευκολότερο είναι να αποφασίσουμε αν η ανάπτυξη της υποψήφιας ένωσης θα πρέπει να συνεχιστεί. Ωστόσο, οι μελέτες της φάσης II είναι πολύ μικρές για να μπορέσουν να παράσχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να συλλέγονται όλο και περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το πώς λειτουργεί το φάρμακο στους ασθενείς, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αποτυχίας στο επόμενο στάδιο (φάση III ή ανάπτυξη για διάθεση), το οποίο αποτελεί την πιο περίπλοκη και δαπανηρή φάση της ανάπτυξης.

Καθώς οι εν λόγω μελέτες της φάσης II διεξάγονται σε ασθενείς, συνήθως διεξάγονται σε διάφορα νοσοκομειακά κέντρα από νοσοκομειακούς γιατρούς (οι οποίοι ονομάζονται ερευνητές) σε αντίθεση με τις μελέτες της φάσης I, οι οποίες συνήθως διεξάγονται σε ειδικές μονάδες.

Η διεξαγωγή δοκιμών σε πολλές διαφορετικές τοποθεσίες ταυτόχρονα είναι πιο περίπλοκη από τη διεξαγωγή μιας δοκιμής σε μία μόνο τοποθεσία:

- Όλοι οι ερευνητές και οι νοσηλευτές της μελέτης πρέπει να έχουν εκπαιδευτεί με βάση ένα καθιερωμένο πρωτόκολλο, ώστε η μελέτη να διεξάγεται με τον ίδιο τρόπο σε όλες τις τοποθεσίες.
- Το φάρμακο πρέπει να εξάγεται σε διάφορες χώρες και να

φυλάσσεται σωστά σε διαφορετικά φαρμακεία.

- Τα δείγματα αίματος που συλλέγονται από τους ασθενείς στην κλινική δοκιμή αποστέλλονται συνήθως σε ένα ενιαίο κεντρικό εργαστήριο.
- Όλοι οι τοπικοί κανόνες και κανονισμοί της χώρας πρέπει να γίνονται κατανοητοί και να τηρούνται.
- Σε κάθε χώρα απαιτείται συνήθως η γνωμοδότηση της επιτροπής δεοντολογίας και η έγκριση της αρμόδιας εθνικής αρχής.

Η παγκόσμια ομάδα μελέτης πρέπει να συντονίζει όλες αυτές τις δραστηριότητες.

Σύνοψη: Βήματα 1-7

Μέχρι το τέλος των μελετών της φάσης II, το πρόγραμμα:

- θα έχει διαρκέσει κατά μέσο όρο 8,5 χρόνια, **και**
- θα έχει κοστίσει κατά μέσο όρο 1 δισεκατομμύριο ευρώ.

Από κάθε 10 φάρμακα που δοκιμάζονται στη φάση I και φάση II, μόνο δύο (κατά μέσο όρο) θα συνεχίσουν στην επόμενη φάση.

Παραπομπές:

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

Συνημμένα

A2-1.02.6-v1.1