

Κλινικές δοκιμές σε μικρούς πληθυσμούς

Κατά τον σχεδιασμό κλινικών δοκιμών για μικρούς πληθυσμούς, πρέπει να υπάρχει ισορροπία μεταξύ του αναγκαίου και του εφικτού, ώστε οι ερευνητές να μπορούν κατανοήσουν τις επιδράσεις των νέων φαρμάκων υπό ειδικές συνθήκες. Η δυσκολία έγκειται στην εξεύρεση επαρκούς αριθμού ασθενών όταν υπάρχει μόνο ένας πολύ περιορισμένος συνολικός αριθμός ασθενών με τη νόσο. Η οργάνωση αυτών των μελετών παρουσιάζει ορισμένες οργανωτικές προκλήσεις.

Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχει διαφορά μεταξύ μικρών και ειδικών πληθυσμών, αλλά συμπίπτουν. Δεν υπάρχει κοινός ορισμός για τους μικρούς πληθυσμούς.¹ Ο όρος μπορεί να περιλαμβάνει, για παράδειγμα:

- Ομάδες που πάσχουν από μια σπάνια ασθένεια, συμπεριλαμβανομένων ειδικών υποτύπων πιο κοινών ασθενειών, όπως σπάνιοι τύποι καρκίνου
- Παιδιά (παιδιατρικοί ασθενείς)
- Ηλικιωμένους (γηριατρικοί ασθενείς)

Για ορισμένες ομάδες του γενικού πληθυσμού μπορεί να απαιτούνται ειδικές μελέτες. Οι ομάδες αυτές ορίζονται ως ειδικοί πληθυσμοί, και περιλαμβάνουν ασθενείς με δυσλειτουργίες απέκκρισης, ηλικιωμένους, έγκυες και θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και εθνικές υποομάδες. Αυτό μπορεί να οφείλεται στους εξής λόγους:

- Συντρέχουν ιδιαίτεροι κίνδυνοι ή οφέλη που χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής για ορισμένους πληθυσμούς.
- Μπορεί να απαιτείται διαφορετική δόση ή διαφορετικό θεραπευτικό σχήμα.

Εάν δεν υπάρχει ήδη μια αναγνωρισμένη θεραπεία αναφοράς (τυπική θεραπεία), χρησιμοποιείται ένα εικονικό φάρμακο ως

φάρμακο σύγκρισης. Ωστόσο, υπάρχουν δεοντολογικοί προβληματισμοί όσον αφορά την αποδεκτότητα από τον ασθενή. Εάν η θεραπεία δεν είναι δεοντολογικά αποδεκτή, θα πρέπει να διεξαχθεί μια μελέτη παρακολούθησης ή μια μη ελεγχόμενη δοκιμή χωρίς ομάδα σύγκρισης, προκειμένου να γίνει κατανοητή η επίδραση της νέας θεραπείας στον πληθυσμό των ασθενών (μη τυπική θεραπεία).

Όταν υπάρχει περιορισμένη πρόσβαση σε δεδομένα για ασθενείς, είναι σημαντικό να εξετάζονται προσεκτικά οι πληροφορίες που μπορούν να ληφθούν από ζωικά μοντέλα ασθενειών και η προγνωστική τους αξία σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στον άνθρωπο.

Κατά τη συλλογή δεδομένων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες:

- Μεγιστοποίηση της συλλογής σημαντικών πληροφοριών
- Διατήρηση του φόρτου συμμετοχής στη μελέτη σε χαμηλό επίπεδο
- Αποτροπή τυχόν απώλειας παρακολούθησης (loss-to-follow-up)

Η στρατηγική ανάπτυξης θεραπειών για μικρούς πληθυσμούς θα πρέπει να συζητείται εκ των προτέρων με τις ρυθμιστικές αρχές μέσω επιστημονικής διαβούλευσης/συνδρομής για την κατάρτιση πρωτοκόλλου.

Συνήθως, η αποτελεσματικότητα μετράται σε σχέση με τα εξής:

- Θεραπεία (απαλλαγή από τη νόσο)
- Επιβίωση
- Χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου
- Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου
- Ανατροπή της δυσλειτουργίας των οργάνων
- Σταθεροποίηση της νόσου

Αυτές οι κλασικές παράμετροι μπορεί να μην είναι κατάλληλες για μικρούς πληθυσμούς, καθώς μπορεί να μην είναι δυνατό να

συλλεχθούν αρκετές πληροφορίες ή δεδομένα ώστε να επιτευχθεί το απαιτούμενο επίπεδο αξιοπιστίας των τεκμηρίων. Πρέπει να επιλεγεί η καταλληλότερη μεθοδολογία (καταληκτικό σημείο) με βάση την οποία θα μετρηθεί το αποτέλεσμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι δυνατή μόνο η μέτρηση της ανακούφισης των συμπτωμάτων, της ποιότητας ζωής ή των βιοδεικτών. Επομένως, πρέπει να εξεταστεί ένας συνδυασμός μετρήσεων που να δείχνουν προς την ίδια κατεύθυνση και να «βγάζουν νόημα».

Η χρήση προσαρμοστικού σχεδιασμού είναι πιο σημαντική για μικρούς πληθυσμούς. Για παράδειγμα, επιτρέπει στους ερευνητές να εξετάζουν τα αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της δοκιμής και να διαγράφουν ένα από τα θεραπευτικά σκέλη, εάν δεν παρατηρείται κανένα απολύτως αποτέλεσμα. Μια άλλη επιλογή στη μεθοδολογία προσαρμοστικού σχεδιασμού είναι να συνδυαστούν οι φάσεις II και III της κλινικής ανάπτυξης σε μία μελέτη, μειώνοντας έτσι τον συνολικό απαιτούμενο αριθμό ασθενών για την ανάπτυξη της νέας θεραπείας.

Περαιτέρω πόροι

- Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (2001). *Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the paediatric population*. Λονδίνο: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. Ανακτήθηκε στις 24 Ιουνίου, 2015 από τη διεύθυνση:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf

Παραπομπές :

1. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (2006). *Κατευθυντήρια γραμμή για τις κλινικές δοκιμές σε μικρούς πληθυσμούς*. Λονδίνο: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. Ανακτήθηκε στις 24 Ιουνίου, 2015 από τη διεύθυνση:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2006/06/WC500002926.pdf

Συνημμένα

A2 4.18 V1.2