

Τύποι μελετών στα αρχικά στάδια κλινικής ανάπτυξης

Εισαγωγή

Οι μελέτες που συνήθως διεξάγονται κατά τα αρχικά στάδια κλινικής ανάπτυξης (φάση I και φάση II) έχουν ποικίλους στόχους. Στα αρχικά στάδια των κλινικών δοκιμών πρέπει κυρίως να αποδειχθεί ότι ένα υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν είναι ασφαλές για τον άνθρωπο. Καταβάλλονται επίσης προσπάθειες ώστε να αποδειχτεί ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό κατά της προβλεπόμενης ασθένειας ή πάθησης.

Τα ακόλουθα βασικά ερωτήματα πρέπει να απαντηθούν κατά τα αρχικά στάδια κλινικής ανάπτυξης:

- Φάση I

- 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;

- Φάση II

- Είναι το φάρμακο ασφαλές για τους ασθενείς; (Ασφάλεια)
- Τι κάνει το φάρμακο στο σώμα; (Φαρμακοδυναμική)
- Το φάρμακο φαίνεται να λειτουργεί στους ασθενείς; Σε τι δόση(-εις); (Επίδραση)
- Πώς πρέπει να σχεδιάζονται οι δοκιμές επιβεβαίωσης; (Καταληκτικά σημεία, πληθυσμός-στόχος, άλλα φάρμακα που λαμβάνονται (συγχορήγηση) κ.λπ.)

Παρόλο που η ανάπτυξη φαρμάκων παρουσιάζεται συνήθως ως μια χρονολογική σειρά φάσεων, οι μελέτες που εκτελούνται σε κάθε φάση ταξινομούνται συνήθως με βάση τους στόχους τους. Όπως φαίνεται στο διάγραμμα που ακολουθεί, μελέτες που αποτελούν συνήθως μέρος μιας προηγούμενης φάσης μπορεί να διεξαχθούν αργότερα στη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων, καθώς τα δεδομένα που προκύπτουν υποδηλώνουν την ανάγκη για πρόσθετες πληροφορίες.

Μελέτες κλιμάκωσης με μοναδική/πολλαπλή ανοδική δόση (SAD και MAD)

Οι μελέτες μοναδικής ανοδικής δόσης (Single Ascending Dose, SAD) και πολλαπλής ανοδικής δόσης (Multiple Ascending Dose, MAD) είναι συνήθως οι μελέτες πρώτης χορήγησης στον άνθρωπο.

Στόχοι μελέτης

Μελέτες SAD και MAD:

- Διερεύνηση της ασφάλειας και της ανεκτικότητας
- Προσδιορισμός μέγιστης ανεκτής δόσης (MTD)
- Διερεύνηση των γενικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών
- Διερεύνηση του πώς μπορεί να επιτευχθεί ένα σταθερό επίπεδο φαρμάκου στον οργανισμό με την πάροδο του χρόνου, οι συνθήκες αυτές είναι γνωστές ως παράμετροι σταθερής κατάστασης (εξάρτηση από τον χρόνο συσσώρευσης).
- Εκτέλεση προκαταρκτικής διερεύνησης της απέκκρισης του φαρμάκου από τον οργανισμό (προσδιορισμός μεταβολιτών)

Σχεδιασμός μελέτης:

Η αρχική δόση για τις μελέτες SAD/MAD καθορίζεται με βάση τα αποτελέσματα των μη κλινικών τοξικολογικών μελετών. Στη συνέχεια, η δόση αυξάνεται σύμφωνα με τα σχήματα κλιμάκωσης

που καθορίζονται στα έγγραφα ρυθμιστικής καθοδήγησης. Οι μελέτες διακόπτονται σύμφωνα με τους κανόνες διακοπής, οι οποίοι περιλαμβάνουν την τοξικότητα και την απουσία τοξικότητας (μεγιστοποιημένη έκθεση, μεγιστοποιημένη φαρμακοδυναμική κ.λπ.).

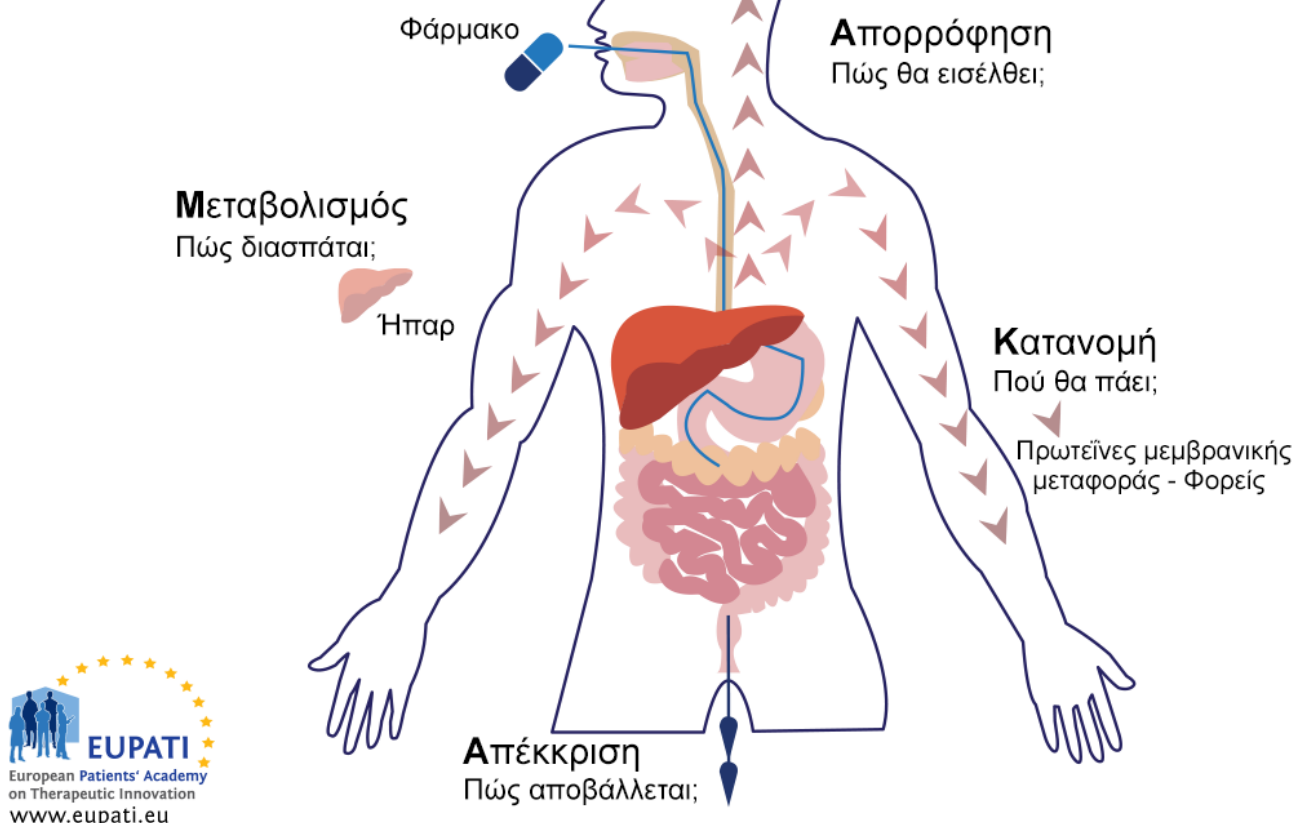
Μελέτες «ισοζυγίου μάζας»: Απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση (ADME)

Στόχοι της μελέτης:

Στόχος των μελετών ADME είναι να κατανοηθεί και να χαρακτηριστεί το φαρμακοκινητικό προφίλ του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος, δηλαδή τι κάνει ο οργανισμός στο φάρμακο. Οι μελέτες αυτές διερευνούν τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός απορροφά το φάρμακο, τον τρόπο με τον οποίο το φάρμακο κατανέμεται σε ολόκληρο τον οργανισμό, τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός μεταβολίζει το φάρμακο και τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός απεκκρίνει το φάρμακο (βλ. εικόνα παρακάτω).

Φαρμακοκινητική

Οι αρχές της ΑΚΜΑ



Οι βασικές αρχές της Φαρμακοκινητικής – η μελέτη της επίδρασης που έχει ο οργανισμός σε ένα φάρμακο – αντιπροσωπεύονται από το ακρωνύμιο ADME.

Σχεδιασμός μελέτης:

Οι μελέτες ADME εκτελούνται συνήθως με τη χρήση μιας μοναδικής δόσης του φαρμάκου σε μικρό αριθμό (συνήθως τέσσερις έως έξι) υγιών ανδρών (για να αποκλειστεί πιθανή βλάβη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία), μέσω της προβλεπόμενης οδού χορήγησης. Οι μελέτες αυτές συνδέονται συνήθως με τη φάση I της ανάπτυξης, αλλά μπορούν να διεξαχθούν καθ' όλη τη διάρκεια της ανάπτυξης ενός φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι μελέτες ADME παρέχουν επίσης πληροφορίες σχετικά με τη βιοδιαθεσιμότητα, δηλαδή το ποσοστό της χορηγούμενης δόσης ενός δραστικού φαρμακευτικού συστατικού που φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος.

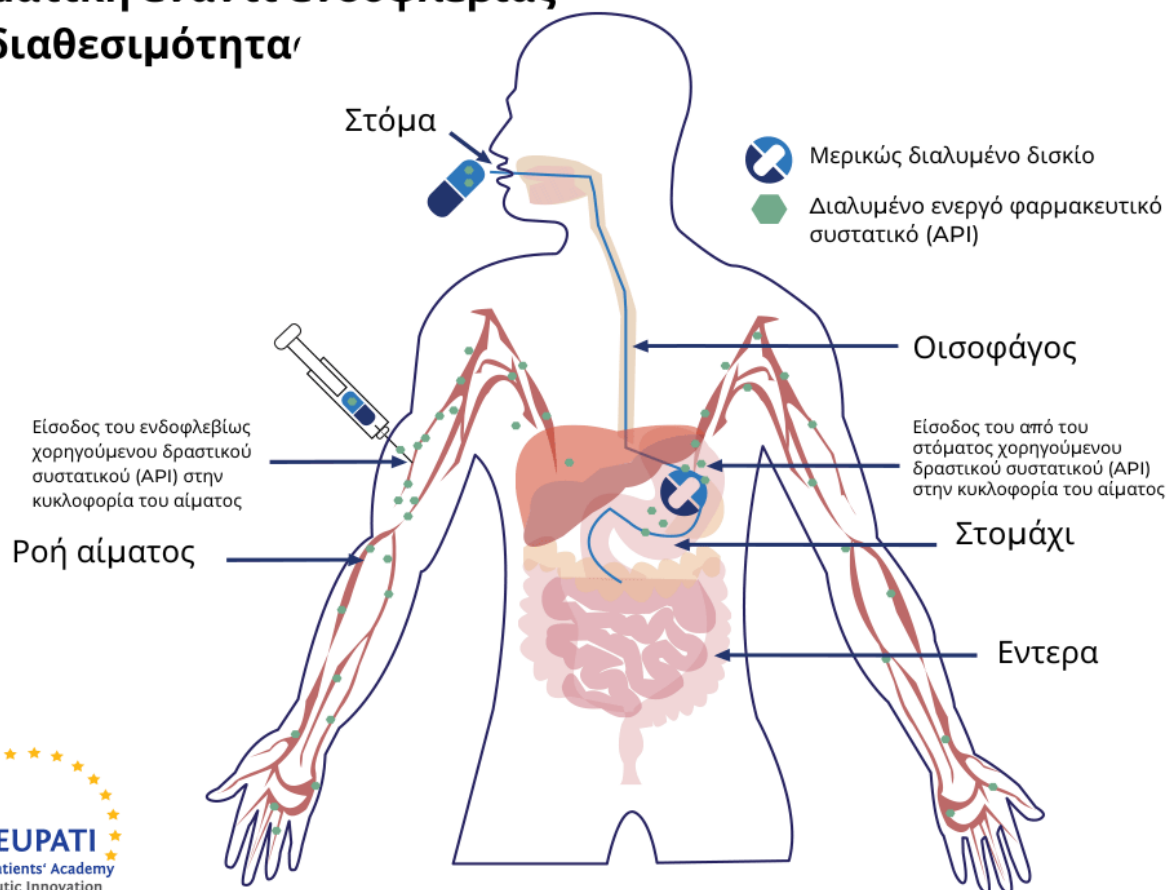
Μελέτες βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας

Στόχοι της μελέτης:

Οι μελέτες βιοδιαθεσιμότητας αξιολογούν τον ρυθμό και τον βαθμό της απορρόφησης ενός φαρμάκου. Διερευνούν τη συγκέντρωση του δραστικού φαρμακευτικού συστατικού στην κυκλοφορία του αίματος με την πάροδο του χρόνου.

Τα φάρμακα που χορηγούνται μέσω διαφορετικών οδών έχουν διαφορετικό προφίλ βιοδιαθεσιμότητας. Για παράδειγμα, τα φάρμακα που χορηγούνται απευθείας στην κυκλοφορία του αίματος μέσω ενδοφλέβιας ένεσης (IV) έχουν 100% βιοδιαθεσιμότητα αμέσως μετά τη χορήγησή τους, ενώ τα φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα δεν είναι βιοδιαθέσιμα μέχρι το φάρμακο να εισέλθει στην κυκλοφορία του αίματος μετά την απορρόφησή του.

Στοματική έναντι ενδοφλέβιας βιοδιαθεσιμότητα



Σύγκριση της βιοδιαθεσιμότητας των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών (API) όταν χορηγούνται από του στόματος και ενδοφλεβίως. Μια δραστική ουσία θεωρείται «βιολογικά διαθέσιμη» (βιοδιαθέσιμη) όταν εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος.

Οι μελέτες βιοδιαθεσιμότητας αξιολογούν τον ρυθμό απορρόφησης ενός φαρμάκου με τη μέτρηση της μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου (C_{max}) στην κυκλοφορία του αίματος και του χρόνου κατά τον οποίο εμφανίζεται η μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}). Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) αντιπροσωπεύει τη συνολική έκθεση του οργανισμού στο φάρμακο και χρησιμοποιείται για τη μελέτη του βαθμού απορρόφησης.

Σχεδιασμός μελέτης:

Οι μελέτες αυτές συνήθως διεξάγονται ως διασταυρούμενες, τυχαιοποιημένες μελέτες μίας δόσης σε υγιείς συμμετέχοντες. Οι ερευνητές μετρούν τη συγκέντρωση του φαρμάκου και των κύριων ενεργών μεταβολιτών του στο αίμα και στο πλάσμα των συμμετεχόντων.

Μελέτες βιοϊσοδυναμίας

Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας διερευνούν τη σχέση μεταξύ δύο διαφορετικών συνθέσεων. Μελετούν επίσης τον ρυθμό και τον βαθμό της απορρόφησης ενός φαρμάκου, αλλά τους συγκρίνουν με τον ρυθμό και τον βαθμό της απορρόφησης ενός άλλου φαρμάκου ή μιας διαφορετικής σύνθεσης του ίδιου φαρμάκου (σύνθεση/φάρμακο αναφοράς). Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας χρησιμοποιούνται για τη σύγκριση των γενόσημων φαρμάκων με τα φάρμακα αναφοράς τους. Υπάρχουν καθορισμένα κριτήρια που πρέπει να πληροί ένα φάρμακο για να μπορεί να θεωρηθεί βιοϊσοδύναμο με ένα άλλο φάρμακο.

Μελέτες επίδρασης τροφίμων

Στόχοι της μελέτης:

Οι μελέτες επίδρασης τροφίμων αξιολογούν την επίδραση των τροφίμων στον ρυθμό, στον βαθμό και στη βιοδιαθεσιμότητα της απορρόφησης του φαρμάκου σε σχέση με μια συγκεκριμένη σύνθεση. Οι πληροφορίες από τις μελέτες επίδρασης τροφίμων είναι σημαντικές για τις οδηγίες χορήγησης που αναγράφονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης και καθορίζουν εάν το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται με άδειο στομάχι ή μαζί με γεύμα.

Σχεδιασμός μελέτης:

Οι μελέτες αυτές είναι συνήθως διασταυρούμενες μελέτες μίας δόσης που συγκρίνουν δύο συνθήκες: συμμετέχοντες που έχουν μείνει νηστικοί έναντι συμμετεχόντων που έχουν φάει ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες. Η μελέτη συνήθως έχει δύο ακολουθίες και πραγματοποιείται σε υγιείς συμμετέχοντες χρησιμοποιώντας την υψηλότερη προβλεπόμενη ισχύ του φαρμάκου.

Μελέτες νεφρικής ανεπάρκειας

Στόχοι της μελέτης:

Ο στόχος των μελετών νεφρικής ανεπάρκειας είναι η αξιολόγηση του φαρμάκου σε άτομα με διαφορετικά επίπεδα νεφρικής λειτουργίας. Οι μελέτες αυτές συγκεντρώνουν πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στην απέκκριση του φαρμάκου από τον οργανισμό και τις συστάσεις δοσολογίας για ασθενείς με διαφορετικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας.

Σχεδιασμός μελέτης:

Οι μελέτες νεφρικής δυσλειτουργίας διεξάγονται ως μελέτες παράλληλων ομάδων, μίας δόσης, σε υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές (περίπου έξι ανά ομάδα). Οι ομάδες καθορίζονται με

βάση βιοδείκτες νεφρικής ανεπάρκειας.

Μελέτες ηπατικής ανεπάρκειας

Στόχοι της μελέτης:

Ο στόχος των μελετών ηπατικής ανεπάρκειας είναι η αξιολόγηση του φαρμάκου σε άτομα με διαφορετικά επίπεδα ηπατικής ανεπάρκειας. Οι μελέτες αυτές εξετάζουν την επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική του φαρμάκου και των μεταβολιτών του, και συμβάλλουν σε συστάσεις δοσολογίας για διαφορετικά στάδια ηπατικής ανεπάρκειας για λόγους αποτελεσματικότητας ή/και ασφάλειας.

Σχεδιασμός μελέτης:

Εάν τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα προηγούμενων μελετών είναι γραμμικά και χρονικά ανεξάρτητα, τότε οι μελέτες ηπατικής ανεπάρκειας διεξάγονται συνήθως ως μελέτες παράλληλων ομάδων με υγιείς άνδρες και γυναίκες εθελοντές (περίπου οκτώ άτομα) με διαφορετικούς βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας. Οι ομάδες θεραπείας καθορίζονται με βάση την τυποποιημένη ταξινόμηση ηπατικής ανεπάρκειας.

Εάν το φάρμακο μεταβολίζεται από ένα ένζυμο που εμφανίζεται μόνο λόγω γενετικής παραλλαγής, τότε οι συμμετέχοντες θα πρέπει να αξιολογηθούν με βάση την κατάσταση του γονότυπού τους.

Μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων (Drug-Drug Interaction, DDI)

Στόχοι της μελέτης:

Οι μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων (Drug-Drug Interaction, DDI) αξιολογούν την επίδραση της συγχορήγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων στη φαρμακοκινητική του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος, καθώς και την επίδραση του υπό έρευνα φαρμακευτικού

προϊόντος στη φαρμακοκινητική των συγχωρηγούμενων φαρμάκων.

Σχεδιασμός μελέτης:

Οι μελέτες αυτές καθοδηγούνται από προηγούμενα αποτελέσματα *in vitro*. Διεξάγονται κατά προτίμηση με τη χρήση σχεδιασμού διασταυρούμενης δοκιμής. Οι μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων διεξάγονται σε υγιείς εθελοντές ή σε ασθενείς, εφόσον είναι επιθυμητό να αξιολογηθούν φαρμακοδυναμικά καταληκτικά σημεία όταν τα φάρμακα είναι πολύ τοξικά (για παράδειγμα, αντικαρκινικά φάρμακα).

Συνήθως, οι μελέτες αυτές χρησιμοποιούν σχεδιασμό διασταυρούμενης δοκιμής. Η δοσολογία, τα δοσολογικά διαστήματα, ο αριθμός των δόσεων, οι οδοί και ο χρόνος συγχωρήγησης θα πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να μεγιστοποιείται η πιθανότητα ανίχνευσης τυχόν αλληλεπίδρασης και πρέπει να μιμούνται το κλινικό περιβάλλον. Το μέγεθος της αλληλεπίδρασης (αναστολή/επαγωγή) ταξινομείται με βάση την αλλαγή της απορρόφησης ενός από τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, η οποία υπολογίζεται ως η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της ουσίας.

Ενδεδειγμένη μελέτη του διαστήματος QT (TQT)

Στόχοι της μελέτης:

Το διάστημα QT αφορά τη μέτρηση του καρδιακού ρυθμού. Το διάστημα QT μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως (ατελής) βιοδείκτης για να αξιολογήσει τον κίνδυνο ενός φαρμάκου να προκαλέσει αρρυθμία. Σε ένα ΗΚΓ, η δραστηριότητα της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς μετριέται και εμφανίζεται ως κύματα που εισημαίνονται ως «P», «Q», «R», «S» και «T». Το διάστημα QT είναι μια μέτρηση μεταξύ της αρχής του κύματος Q και του τέλους του κύματος T.

Σχεδιασμός μελέτης:

Οι μελέτες TQT διεξάγονται *in vivo* για όλες τις νέες μοριακές δομικές μονάδες. Πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από τις δοκιμές φάσης III, ανεξάρτητα από τα *in vitro* ή μη κλινικά ευρήματα.

Συνήθως, οι μελέτες TQT διεξάγονται ως διασταυρούμενες μελέτες μίας δόσης σε υγιείς συμμετέχοντες. Οι ερευνητές αξιολογούν θεραπευτικές και υπερθεραπευτικές (μεγαλύτερες από τις θεραπευτικές) δόσεις του φαρμάκου έναντι ενός θετικού μάρτυρα (όπως ένα κοινό αντιβιοτικό, π.χ. μοξιφλοξασίνη) και ενός αρνητικού μάρτυρα (ένα εικονικό φάρμακο).

A2-5.03.4-V1.1