

# Badany lek: od produkcji do uczestników

## Wprowadzenie

W czasie opracowywania klinicznego zakłady produkcyjne i dystrybucyjne dostępne do leku z pozwoleniem mogą nie nadawać się do badanych produktów leczniczych (ang. investigational medicinal product, IMP), jednakże nie może mieć to wpływu na jakość tych produktów. Wszystkie leki, zarówno z pozwoleniem, jak i badane, muszą być produkowane, przechowywane i rozprowadzane zgodnie z wytycznymi dobrych praktyk wytwarzania, a w stosunku do badanych produktów leczniczych należy przewidzieć pewne specjalne założenia. Jest to ważne, aby zapewnić, że badane produkty lecznicze mogą być bezpiecznie podane uczestnikom badania.

## Produkcja

Jak dużo leku badanego jest potrzebne do badania klinicznego?

Ilość leku używana w badaniach klinicznych (badany produkt leczniczy) wymagana na każdym etapie opracowywania klinicznego jest różna:

- We wczesnych etapach badań klinicznych (faza I) w laboratoriach wytwarza się małe ilości (np. od 5 do 50 g).
- Do badania w fazie II i III zakład produkcyjny produkuje większe ilości badanego produktu leczniczego (od 100 g do 1 kg).

Po zatwierdzeniu badania klinicznego należy przewidzieć wymagania w stosunku do badanego leku oraz wdrożyć plan produkcji i dostaw. Badanym produktem leczniczym może być

zarówno całkowicie nowy lek, jak i poprzednio zatwierdzony lek, stosowany w inny sposób lub badany przy innej chorobie.

# Postanowienia dotyczące produkcji leków w badaniach klinicznych

## Typ leku

Różne leki są produkowane w różny sposób, a niektóre **techniki produkcyjne** mogą być bardziej skomplikowane od innych. Na przykład:

- Substancje biologiczne, takie jak insulina, to produkty żywych komórek lub organizmów i dlatego „są hodowane”.
- Tradycyjne leki są wykonywane przez ludzi lub „syntezowane”.

Różne leki również mają różne poziomy **stabilności** i **terminy przydatności**. Dlatego też producenci muszą przeanalizować, jak dużo badanego produktu leczniczego może być sporządzone w danym momencie i jak długo będzie on aktywny. Na przykład badany produkt leczniczy o niskiej stabilności musi być produkowany w mniejszych ilościach, ale częściej. Należy także uwzględnić **formę** leku. Na przykład lek może występować w płynie, tabletkach lub jako roztwór do wstrzykiwania.

## Dawkowanie i dostawa

Ważne jest, aby zapewnić dostępność odpowiedniej ilości badanego produktu leczniczego do konkretnego badania klinicznego z uwzględnieniem zmian w liczbie uczestników zrekrutowanych do badania lub stabilności leku. Błędy nie tylko są kosztowne, ale mogą też zagrażać sukcesowi badania i bezpieczeństwu uczestników:

- **Przeszacowanie** oznacza, że wyprodukowano zbyt dużo leku, co doprowadziło do strat (koszty produkcyjne są

wysokie).

- **Niedoszacowanie** oznacza, że leku jest zbyt mało, aby ukończyć leczenie i pomyślnie sfinalizować badanie.

## Opakowanie

W UE opakowanie leku do badań klinicznych podlega regulacjom (przepisy prawa określają, co musi być nadrukowane na opakowaniu). W wielu badaniach klinicznych opakowanie także musi być pozwalać na zaślepienie leków stosowanych w badaniu. Proces zaślepiania jest zaplanowany w taki sposób, aby zapewnić, że uczestnicy i lekarze nie mają wiedzy na temat tego, czy określony uczestnik przyjmuje badany produkt leczniczy, czy substancję porównawczą. Proces produkcyjny musi gwarantować, że badany lek i substancja porównawcza wyglądają tak samo, na przykład pod względem koloru i smaku.

Projekt opakowania należy ostrożnie przemyśleć, uwzględniając wszelkie trudności fizyczne, których mogą doświadczać uczestnicy podczas badania. Na przykład zamknięcia z zabezpieczeniem przed dziećmi mogą być problematyczne dla uczestników z zapaleniami stawów.

## Miejsce badania klinicznego

Ważną kwestią do rozważenia jest to, gdzie (w jakim regionie/szeregu miejsc) większość leków będzie potrzebna. Producenci muszą zdecydować, w jakim miejscu będzie najbardziej sensownie produkować badany produkt leczniczy i jak będą w stanie go dostarczać do centrów badań klinicznych w jednym kraju lub w różnych krajach. Muszą także wziąć pod uwagę różne zasady i regulacje dotyczące importowania badanych produktów leczniczych w różnych państwach.

## Kontrola jakości

W stosunku do produkcji i kontroli jakości badanych produktów leczniczych obowiązują określone regulacje – w celu

minimalizacji ryzyka dla uczestników na skutek słabej kontroli jakości. W UE producenci leków muszą przestrzegać wytycznych dobrych praktyk wytwarzania dla leków z pozwoleniem i badanych produktów leczniczych, co obejmuje:

- **Zarządzanie jakością:** system, dzięki któremu producent może monitorować kontrolę jakości.
- **Personel:** ludzie zaangażowani w proces kontroli jakości są odpowiednio przeszkoleni.
- **Lokale i urządzenia:** budynki i obiekty wykorzystywane przy produkcji badanych leków są czyste i nadają się do produkcji.
- **Dokumentacja:** gromadzenie i przechowywanie informacji na temat leku i sposobu produkcji.
- **Produkcja:** jak i w jakich warunkach badany produkt leczniczy będzie w rzeczywistości wytworzony (np. w sterylnych warunkach) i jak zostanie zaślepiony przed lekarzami i uczestnikami badań.
- **Kontrola jakości:** proces testowania próbek badanego produktu leczniczego w celu zagwarantowania, że został wyprodukowany poprawnie i spełnia wymagania.
- **Wycofanie produktu i zwroty:** proces wycofywania badanego produktu leczniczego w przypadku wykrycia problemu, z uwzględnieniem sposobu zwrotu niezużytych ilości leku producentowi.
- **Zniszczenie:** jak zapasy badanego produktu leczniczego będą niszczone.

## Dystrybucja

Badany produkt leczniczy jest często rozprowadzany przez:

- producenta,
- sponsora lub
- organizację prowadzącą badania na zlecenie (ang. contract research organisation, CRO) (firmę zatrudnioną do pomocy sponsorowi w prowadzeniu badania klinicznego).

Dystrybucja badanego produktu leczniczego do badania klinicznego może być skomplikowana ze względu na potrzebę dostarczenia małych ilości do wielu klinik w różnych miejscach. W czasie procesu dystrybucji może być konieczne utrzymanie specjalnych warunków przechowywania (na przykład niskie lub stałe temperatury).

## **Podawanie badanych produktów leczniczych**

Leki stosowane w badaniach klinicznych można podawać uczestnikom w różnych środowiskach, od specjalistycznych ośrodków badawczych do oddziałów w ogólnych szpitalach i innych placówkach służby zdrowia. Badane produkty lecznicze dostępne w formie tabletek lub płynu są często dawane uczestnikom do domu wraz z instrukcjami dotyczącymi tego, jak i kiedy powinny być brane. Leki, które muszą być podawane uczestnikom w formie zastrzyku lub wlewu często wymagają wizyty uczestników w klinice.

Pracownicy służby zdrowia muszą zapewnić wsparcie i edukację uczestnikom na temat tego, jak należy przyjmować lek, jak przechowywać go w domu i przekazać im wszystkie dodatkowe informacje, które zagwarantują, że uczestnik będzie w stanie wziąć lek tak, jak powinien.

Niektóre leki stosowane w badaniach klinicznych mogą mieć działania niepożądane, którymi można sterować, używając terapii ratunkowej, zapewnionej pacjentom oprócz badanego produktu leczniczego. Pracownicy służby zdrowia są odpowiedzialni za upewnienie się, że pacjenci rozumieją, kiedy i jak poddawać się terapii ratunkowej, jeśli tego się wymaga. Uczestnicy często będą proszeni o zgłoszenie pracownikom służby zdrowia, kiedy i jak często musieli skorzystać z terapii ratunkowej. Dlatego też bardzo ważne jest, aby byli oni odpowiednio poinformowani o tym, jak to rejestrować.

Edukowanie uczestników na temat badanych produktów leczniczych, które przyjmują, w tym przekazywanie informacji na temat tego, kiedy je przyjmować, jak to robić i jak je przechowywać jest istotną częścią zapewnienia przestrzegania zaleceń lekarskich w toku badania klinicznego.

## References

European Commission (2017). *EudraLex – Volume 4 – Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines* Retrieved 12 July, 2021, from [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

A2-4.25.1-V1.0