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 lecznice 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

A2-4.25.1-V1.0