Crearea unui medicament. Etapa 6: Faza I – Validarea mecanismului

Introducere

Pentru ca un nou medicament să devină disponibil pentru pacienți, este nevoie, în medie, de 12 ani și de o investiție de peste 1 miliard de Euro pentru activitățile de cercetare și dezvoltare.

Dezvoltarea medicamentelor este o întreprindere riscantă. Majoritatea (cca 98%) substanțelor dezvoltate nu ajung pe piață ca medicamente noi. Principala cauză este aceea că analiza beneficiilor și riscurilor (efectele secundare negative) descoperite în timpul dezvoltării unui medicament nou va indica faptul că acesta este inferior medicamentelor aflate deja la dispoziția pacienților.

Dezvoltarea unui medicament nou poate fi împărțită în 10 etape. Articolul de mai jos abordează Etapa 6: Validarea mecanismului – Studiile clinice din Faza I.

Etapa 6: Validarea mecanismului – Studiile clinice din Faza I

Decizia de a începe primul studiu clinic este una importantă. Pe măsură ce un compus candidat parcurge procesul de dezvoltare, numărul, costurile și complexitatea activităților implicate în proces sporesc.

Înainte de începerea unui studiu clinic, trebuie solicitată o Autorizație de studiu clinic (ASC). Dosarul ASC trebuie să

includă următoarele documente importante:

- Un Dosar al produsului medicinal investigațional (DPMI), care include ADME și studiile de observare a efectelor (asupra țintei), informațiile privind siguranța toxicologică și informații privind procesul de producție a medicamentului.
- Protocolul studiului, care include detalii privind desfășurarea studiului și evaluarea rezultatelor.
- Broșura investigatorului (BI), care conține un rezumat al informațiilor ce permit medicilor care desfășoară studiul (investigatorii) să înțeleagă cum acționează medicamentul studiat în corp (farmacologia). Acest lucru permite investigatorilor să explice studiul voluntarilor sau pacienților și să obțină consimțământul informat al acestora (a se vedea mai jos).

Dosarul ASC trebuie remis Autorității naționale competente (ANC) în vederea emiterii autorizației. În timpul acestui proces, este solicitată, de asemenea, opinia Comitetului de etică.

Siguranța este principala prioritate; prin urmare, un studiu pe oameni nu poate începe decât după ce este aprobat de către comitetul intern de analiză al companiei, comitetul extern de etică și autoritatea externă de reglementare.

Studiile pe voluntari (numite și studii exploratorii, studii de validare a mecanismului sau studii din Faza I)

Studiile de acest tip permit medicilor și cercetătorilor să afle dacă medicamentul prezintă siguranță pentru oameni. Acestea caută să determine, de asemenea, dacă medicamentul acționează asupra oamenilor în același mod în care a acționat

asupra animalelor. Aceste studii oferă informații privind modul de acțiune – sau „mecanismul de acțiune” – al medicamentului. Aceste studii urmăresc, de asemenea, să descopere orice efecte secundare ale medicamentului.

În Faza 1 a studiilor clinice sunt incluși cca 20–100 de voluntari. Aceste studii se desfășoară, în mod normal, în unități speciale pentru Faza 1, în care sunt recrutați voluntarii și sunt desfășurate studiile. Medicii care desfășoară aceste studii sunt numiți investigatori și sunt calificați să efectueze studii clinice pentru a determina rezultatele acestora.

Primul studiu clinic este efectuat, în general, asupra unor voluntari sănătoși de sex masculin. Detaliile studiului clinic trebuie descrise în Protocolul studiului și trebuie să includă:

- istoricul bolii (nevoia neîndeplinită),
- informațiile non-clinice,
- detaliile studiului clinic (care sunt acțiunile care vor fi efectuate și când), **precum și**
- modul în care vor fi utilizate și analizate informațiile.

Toate informațiile obținute în urma studiului sunt colectate într-un document numit Formular de observații clinice (FOC).

Și acestuia i se aplică un număr mare de criterii și reglementări, cunoscute împreună sub numele de Bune practici clinice (BPC), care au rolul de a proteja siguranța participanților la studiu.

Protocolul studiului are, de asemenea, o secțiune privind statistica, unde sunt incluse testele statistice utilizate pentru analiza rezultatelor. Aceste direcții de acțiune trebuie definite înainte de începerea studiului, pentru clarificarea modului de obținere a informațiilor și de utilizare a acestora după încheierea studiului.

Două elemente esențiale sunt:

- Consimțământul informat (prin care se asigură înțelegerea de către participanți a ceea ce urmează să se întâmple și se obține acordul acestora privind participarea la studiu) **și**
- Analiza și opinia Comitetului de etică.

Comitetul de etică este un grup independent, constând, în general, în medici, oameni de știință, asistenți medicali și non-experți („membri ai publicului”). Aceștia analizează Protocolul studiului (în special formularul de consimțământ informat) și se asigură că acesta respectă regulile etice ale comitetului înainte de efectuarea studiului. Siguranța este principala prioritate; pentru siguranța participanților la un studiu clinic, sunt necesare aprobarea internă a companiei, opinia pozitivă a comitetului extern de etică și o autorizație emisă de către autoritatea națională competentă (ANC). Regulile aplicabile studiilor din Faza I au devenit mai stricte după un caz rar din 2006, în care voluntarii au suferit efecte secundare grave după administrarea unui medicament imunomodulator pentru tratarea leucemiei limfatice cronice cu celule B și a artritei reumatoide.

Dat fiind că siguranța este prioritară, primul studiu clinic începe cu o doză de medicament foarte scăzută:

- O singură doză este utilizată pentru fiecare voluntar.
- După ce se determină că prima doză nu afectează siguranța voluntarilor, studiul poate continua cu o doză puțin mai mare.
- Doza va crește treptat („doză crescătoare”) până la atingerea dozei maxime permise pentru studiu.

Aceasta este indicată în Protocolul studiului.

Rezultatele studiului pot fi apoi analizate, iar toate măsurile de siguranță pot fi evaluate. Acest lucru include:

- farmacocinetica – ce face corpul cu medicamentul. Poate fi măsurat nivelul medicamentului în sânge, pentru determinarea absorbției, distribuției, metabolismului și excreției (ADME).
- farmacodinamica – acțiunea medicamentului asupra corpului („efectul”). De exemplu, studiul poate măsura efectul unui medicament asupra anumitor celule sanguine.

Acest tip de doză este cunoscut drept studiu cu doză unică crescătoare (DUC). În general, apoi urmează un studiu cu doză multiplă crescătoare (DMC) care, așa cum o sugerează și numele, implică mai multe doze pentru fiecare voluntar.

În plus față de studiile DUC și DMC, în Faza I mai sunt necesare și alte studii. De exemplu:

- analiza efectului alimentelor,
- analiza efectului altor medicamente administrate simultan,
- analiza efectului altor boli care ar putea implica necesitatea unei doze diferite de medicament (de exemplu, în cazul pacienților cu afecțiuni renale).

Referințe

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3rd ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

Atașamente

- Präsentation: Die grundlegenden Prinzipien der Arzneimittelentdeckung und -entwicklung
  Size: 945,895 bytes, Format: .pptx
  Die grundlegenden Prinzipien der Arzneimittelentdeckung und -entwicklung. Es dauert über 12 Jahre und kostet

mehr als eine Milliarde Euro, all die Forschungs- und Entwicklungsarbeiten durchzuführen, die erforderlich sind, bis ein neues Arzneimittel für die Behandlung von Patienten zur Verfügung steht. Diese Präsentation stellt die Details des Prozesses von der Entdeckung bis zur Markteinführung eines neuen Arzneimittels und darüber hinaus vor.

A2-1.02.5-v1.1