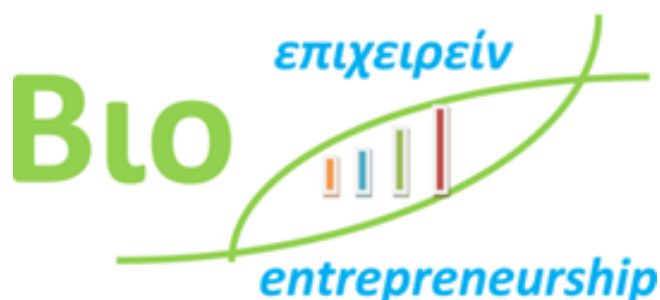




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ



ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Συγκριτική μελέτη του χρόνου, κόστους και διαδικασιών για την
μετάβαση από το προ-κλινικό στάδιο στις κλινικές δοκιμές ενός
υποψηφίου φαρμάκου για τη νόσο Alzheimer στην Ευρώπη και στην
Αμερική**

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΕΡΕΥΝΩΝ, ΘΕΟΔΩΡΑ ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΥ
ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ: ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΤΡΙΑ ΕΡΓΟΥ, THERACELL, ΣΟΦΙΑ-ΑΝΤΙΓΟΝΗ
ΤΣΑΤΣΟΥΛΗ

ΜΑΡΙΑ ΓΙΑΝΝΟΥΛΗ
00091
ΑΘΗΝΑ, 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY



NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY

INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES

IN

BIOENTREPRENEURSHIP



MASTER THESIS

**A comparative study of the timeline, cost and procedures for the transition
from the pre-clinical stage to clinical trials for a candidate drug for
Alzheimer's disease in Europe and the USA**

SUPERVISOR: RESEARCH DIRECTOR, THEODORA CALOGEROPOULOU

TECHNICAL ADVISOR: PROJECT MANAGER, THERACELL, SOFIA-ANTIGONI TSATSOULI

MARIA GIANNOULI

00091

ATHENS, 2022

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο
σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος
Ειδίκευσης στο

ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σε συνεργασία με *χώρος εκπόνησης
της διπλωματικής εργασίας* (αν υπάρχει).

Εγκρίθηκε την από την τριμελή

εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Θεοδώρα Καλογεροπούλου	Διευθύντρια Ερευνών	
Δημήτριος Δ. Λεωνίδας	Καθηγητής	
Βασιλική Πλέτσα	Κύρια Ερευνήτρια	

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου Δρ. Θεοδώρα Καλογεροπούλου για την καθοδήγηση , τις επιστημονικές συμβουλές και την διόρθωση της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και τα μέλη της εξεταστικής επιτροπής Δρ. Δημήτριο Λεωνίδα και Δρ. Βασιλική Πλέτσα. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τις κυρίες Σοφία Τσατσούλη (Project Manager) και Ευγενία Κυπριώτη (Academic Programmes Leader) από την εταιρεία Theracell για την βοήθεια τους και την ουσιαστική τους συμβολή στην συγγραφή της παρούσας εργασίας. Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου για την στήριξη και το ενδιαφέρον τους, που παρά τα χιλιόμετρα που μας χωρίζουν είναι πάντα δίπλα μου. Τέλος, άλλα όχι τελευταία, οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου, Αποστολία και Γιώργο, και στην αδερφή μου, Ευαγγελία, για την υπομονή τους και τη συνεχή τους στήριξη σε ό,τι επιλέγω να κάνω όλα αυτά τα χρόνια.

Περιεχόμενα

Συνοτομογραφίες	6
Περίληψη.....	9
Abstract	10
Σκοπός	12
1. Η νόσος Alzheimer.....	13
1.1 Συμπτώματα και στάδια εξέλιξης της νόσου Alzheimer	14
1.2 Χαρακτηριστικά και αιτιολογία της νόσου Alzheimer	17
1.3 Φαρμακευτική Αγωγή	19
1.3.1 Αναστολείς των χολινεστερασών	19
1.3.2 Ανταγωνιστές των γλουταμινεργικών υποδοχέων NMDA (<i>N</i> -methyl- <i>D</i> - <i>aspartate</i>).....	20
1.3.3 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις	23
1.3.4 Νέα φάρμακα και θεραπείες.....	23
2. Στάδια ανακάλυψης και ανάπτυξης ενός φαρμάκου	37
2.1 Βασική έρευνα	38
2.1.1 Ταυτοποίηση στόχου.....	39
2.1.2 Επικύρωση στόχου.....	39
2.1.3 Αναγνώριση μορίου οδηγού (hit compound)	40
2.1.4 Ταυτοποίηση ένωσης οδηγού (lead compound).....	41
2.1.5 Βελτιστοποίηση ένωσης οδηγού	41
2.1.6 Φαρμακοτεχνική μορφή	41
2.2 Προ-κλινικές μελέτες.....	42
2.3 Προετοιμασία και Υποβολή αίτησης για διεξαγωγή κλινικών μελετών	44
2.4 Κλινικές δοκιμές.....	45
2.4.1 Κλινική Δοκιμή Φάσης 0 ή Early Phase 1	46
2.4.2 Κλινική Δοκιμή Φάσης I.....	46
2.4.3 Κλινική Δοκιμή Φάσης II	47
2.4.4 Κλινική Δοκιμή Φάσης III	47
2.5 Υποβολή αίτησης κυκλοφορίας νέου φαρμάκου και διαδικασία Έγκρισης	48
2.6 Κλινική Δοκιμή Φάσης IV- Φαρμακοεπαγρύπνηση	48
2.7 Ιδιαιτερότητες στην ανάπτυξη φαρμάκων για το κεντρικό νευρικό σύστημα	49

3. Υπεύθυνοι φορείς για την αξιολόγηση και έγκριση φαρμάκων	50
3.1 Αρμόδιοι φορείς στην Ευρώπη	50
3.2 Αρμόδιος φορέας στην Αμερική.....	52
3.3 Βαθμός ευθυγράμμισης των φορέων της Ευρώπης με της Αμερικής στις αποφάσεις έγκρισης κυκλοφορίας φαρμάκων	53
4. Στάδια έγκρισης φαρμάκων στην Ευρώπη και την Αμερική	54
4.1 Στάδια έγκρισης φαρμάκων από τις αρμόδιες αρχές στην Ευρώπη	55
4.1.1 Η διαδικασία Clinical Trial Application (CTA)	55
4.1.2 Marketing Authorization Application (MAA)	55
4.2 Στάδια έγκρισης φαρμάκων από τον FDA.....	57
4.2.1 Η διαδικασία Investigational New Drug application (IND)	57
4.2.2 Η διαδικασία New Drug Application (NDA).....	58
4.2.3 Η διαδικασία Abbreviated New Drug Application (ANDA).....	58
4.2.4 Η διαδικασία Therapeutic Biologics Application (BLA)	58
4.2.5 Drug Application for Over The Counter (OTC) Drugs	59
5. Σύγκριση των απαιτούμενων προς εξέταση στοιχείων κατά τη διαδικασία αξιολόγησης και έγκρισης έναρξης των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη (διαδικασία CTA) και στην Αμερική (διαδικασία IND).....	59
5.1 Κοινά σημεία των απαιτούμενων εγγράφων των δύο διαδικασιών	60
5.1.1 Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ερευνητή (ΕΦΕ) (Investigator’s Brochure - IB).....	61
5.1.2 Δεδομένα για την ποιότητα του Δοκιμαζόμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος ...	62
5.1.2.1 Ποιοτικά δεδομένα χημείας, κατασκευής, ελέγχου και φαρμακοκινητικής	63
5.1.2.2 Φαρμακολογικά και τοξικολογικά δεδομένα	64
5.1.2.3 Προηγούμενα δεδομένα ανθρώπινης εμπειρίας με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν	64
5.1.3 Πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης	65
5.1.3.1 Μελέτη πληθυσμού	65
5.1.3.2 Επιλογή δόσης.....	66
5.1.3.3 Σχέδιο παρακολούθησης ασφάλειας	66
5.1.4 Διασφάλιση Συμμόρφωσης Ερευνητή	67
5.1.5 Πληροφορίες ερευνητών και κέντρων.....	67
5.2 Διαφοροποιήσεις των απαιτούμενων εγγράφων για τις δύο διαδικασίες	67
5.2.1 Επιπλέον απαραίτητα έγγραφα για τη διαδικασία CTA	68
5.2.1.1 Συνοδευτική επιστολή	68

5.2.1.2 Αποδεικτικό Συμμόρφωσης με τους Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής	69
5.2.1.3 Συνολικός κίνδυνος και εκτίμηση οφέλους	69
5.2.1.4 Άλλα έγγραφα που πρέπει να υποβληθούν στην Ευρώπη	69
5.2.1.5 Απόδειξη πληρωμής παράβολου.....	70
5.2.1.6 Έγγραφα που αφορούν τους εθελοντές συμμετέχοντες.....	70
5.2.2 Επιπλέον απαραίτητα έγγραφα για τη διαδικασία IND	70
5.2.2.1 Επιπλέον έντυπα.....	70
5.2.2.2 Άλλες σημαντικές πληροφορίες	71
5.2.2.3 Επισημάνσεις ετικέτας	71
6. Σύγκριση των διαδικασιών έγκρισης που απαιτούνται στην Ευρώπη και την Αμερική για τη μετάβαση από τις προ-κλινικές στις κλινικές δοκιμές.....	72
6.1 Σύγκριση του χρόνου έγκρισης των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη και την Αμερική.....	74
6.2 Σύγκριση του κόστους έγκρισης των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη και την Αμερική.....	79
7. Προοπτικές βελτίωσης των διαδικασιών των προ-κλινικών δοκιμών για πιο γρήγορη μετάβαση στις κλινικές δοκιμές στη νόσο Alzheimer.	82
8. Συζήτηση	86
9. Βιβλιογραφία	90

Συντομογραφίες

Ach: Acetylcholine- Ακετυλοχολίνη

AchEIs: Acetyl-cholinesterase-inhibitors- Αναστολείς Ακετυλοχολινεστεράσης

API: Active Pharmaceutical Ingredient- Δραστικό Φαρμακευτικό Συστατικό

AD: Alzheimer's disease- Νόσος Αλτσχάιμερ

ANDA: Abbreviated New Drug Application-Αίτηση νέου γενόσημου φαρμάκου

ApoE: Apolipoprotein E- Απολιποπρωτεΐνη E

APP: Amyloid Precursor Protein- Πρόδρομη Πρωτεΐνη Αμυλοειδούς

ARIA: Amyloid Related Imaging Abnormalities- Απεικόνιση Ανωμαλιών που Σχετίζονται με το Αμυλοειδές

BBB: Blood Brain Barrier- Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός

BChE: Butyrylcholinesterase- Βουτυρυλοχολινεστεράση

BLA: Therapeutic Biologics Application-Αίτηση Βιολογικών Φαρμάκων

CBER: Center for Biologics Evaluation and Research- Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας Βιολογικών Φαρμάκων

CDER: Center for Drug Evaluation and Research- Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας Φαρμάκων

CFR: Code of Federal Regulations- Κώδικας Ομοσπονδιακών Κανονισμών

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use- Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση

CMC: Chemistry, Manufacturing and Control Information- Πληροφορίες Χημείας, Παραγωγής και Ελέγχου

CMSs: Concerned Member States- Ενδιαφερόμενα Κράτη Μέλη

CNS: Central Nervous System- Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

CSF: Cerebrospinal Fluid- Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό

CTA: Clinical Trial Application- Αίτηση Κλινικής Δοκιμής

CTIS: Clinical Trials Information System- Πληροφοριακό Σύστημα Κλινικών Δοκιμών

DEA: Drug Enforcement Administration- Υπηρεσία Επιβολής Νομοθεσίας σχετικά με τα Φάρμακα

EEG: Electroencephalogram- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

EMA: European Medicines Administration- Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων

FAD: Familiar Alzheimer Disease- Οικογενής Νόσος Αλτσχάιμερ

FDA: Food and Drug Administration- Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής

FIH study: First-In-Human study-Πρώτη Μελέτη στον Άνθρωπο

fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging- Λειτουργική Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού

GLP: Good Laboratory Practices- Κανόνες Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής

GMP: Good Manufacture Practices- Κανόνες Ορθής πρακτικής Παραγωγής

IB: Investigator's Brochure- Φυλλάδιο Ερευνητή

ICH: International Council for Harmonisation- Διεθνής Οργανισμός για την Εναρμόνιση

IgG1: Immunoglobulin G1 antibody- Αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης γ1

IMPd: Investigational Medicinal Product Dossier- Φάκελος Δοκιμαζόμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος

IND: Investigational New Drug application -Αίτηση Νέου Ερευνητικού Φαρμάκου

IRB: Institutional Review Board- Θεσμικό Συμβούλιο Αναθεώρησης

MAA: Marketing Authorization Application- Αίτηση άδειας κυκλοφορίας

MCI: Mild Cognitive Impairment- Ήπια Γνωστική Διαταραχή

NDA: New Drug Application-Αίτηση Νέου Φαρμάκου

NIH: National Institutes of Health- Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (ΗΠΑ)

NGBs: Next generation biotherapeutics- Βιοθεραπευτικά επόμενης γενιάς

NMDA: *N*-methyl-*D*-aspartate- *N*-μεθυλ-*D*-ασπαρτικό οξύ

NFTs: Neurofibrillary Tangles- Νευροϊνιδιακά Συμπλέγματα

OTC Drugs: Over The Counter Drugs-Μη Συνταγογραφούμενα Φάρμακα

PDUFA: Prescription Drug User Fee Act- Νόμος για τα Τέλη Χρήσης Συνταγογραφούμενων Φαρμάκων

PSEN-1: Presenilin-1- Πρεσενιλίνη-1

PSEN-2: Presenilin-2- Πρεσενιλίνη-2

p-tau: Hyperphosphorylated tau protein- Υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau

RMS: Reference Member State - Κράτος Μέλος Αναφοράς

SA: Scientific Advice- Επιστημονική Συμβουλή

SAR: Structure Activity Relationship- Σχέσεις Δομής-Δραστικότητας

SILK: Stable Isotope Labeling Kinetics- Κινητική με Σήμανση με Σταθερά Ισότοπα

VHP: Voluntary Harmonisation Procedure- Διαδικασία Εθελοντικής Εναρμόνισης

Aβ40/Aβ42: πεπτίδια αμυλοειδούς

ΕΕ: Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΟΧ: Ευρωπαϊκός Οικονομικός Χώρος

ΕΦΕ: Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ερευνητή

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΠΧΠ: Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

ΦΔΦΠ: Φάκελος Δοκιμαζόμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος

Περίληψη

Η νόσος Alzheimer (AD) είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος και η πιο συχνή μορφή άνοιας. Χαρακτηρίζεται από σταδιακή ανάπτυξη παθολογικών καταστάσεων σε τμήματα του κεντρικού νευρικού συστήματος, με τελικό αποτέλεσμα την καταστροφή των νευρικών κυττάρων και την ατροφία του εγκεφάλου. Κύριο σύμπτωμα της νόσου είναι η σταδιακή εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει θεραπεία που να αναστρέφει ή να σταματάει την εξέλιξη της νόσου, ενώ τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται βελτιώνουν μόνο τα συμπτώματα και βοηθούν στη διατήρηση της λειτουργικότητας του ασθενούς. Το κοινωνικό και οικονομικό αντίκτυπο της νόσου είναι μεγάλο, καθιστώντας την πρωταρχικό θέμα δημόσιας υγείας.

Η ανακάλυψη και ανάπτυξη νέων φαρμάκων αποτελεί μια δύσκολη, χρονοβόρα και κοστοβόρα διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει πολλά στάδια έως ότου ένα νέο φάρμακο κυκλοφορήσει στην αγορά. Τα φάρμακα που αφορούν νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως η AD, πρέπει να ξεπεράσουν επιπλέον προκλήσεις λόγω των ιδιαίτερων απαιτήσεων της νόσου.

Κατά την ανάπτυξη των φαρμάκων, κύριος στόχος είναι η εξασφάλιση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας αυτών. Γι' αυτό το λόγο, υπάρχουν δύο διαδικασίες έγκρισης από τις ρυθμιστικές αρχές που αφορούν τόσο τις κλινικές δοκιμές όσο και την τελική κυκλοφορία των φαρμάκων στην αγορά. Σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας είναι να αξιολογηθούν και να συγκριθούν οι διαδικασίες που απαιτούνται για την έναρξη των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη και στην Αμερική, ως προς το χρόνο, το κόστος και τις κανονιστικές απαιτήσεις.

Μελετήθηκαν και συγκρίθηκαν Νόμοι, Ευρωπαϊκοί κανονισμοί και Οδηγίες, Ομοσπονδιακοί κανονισμοί και Οδηγίες του FDA, επιστημονικές δημοσιεύσεις, στοιχεία των εθνικών αρμόδιων φορέων των κρατών μελών της ΕΕ και μετα αναλύσεις ως προς το περιεχόμενο του φακέλου της αίτησης έναρξης κλινικών δοκιμών, το χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση των διαδικασιών και το κόστος που επωμίζονται οι αιτούντες.

Ως προς τα στοιχεία, δεν φαίνεται να υπάρχουν σημαντικές διαφορές για τις δύο διαδικασίες. Στην Ευρώπη απαιτούνται κάποια επιπλέον στοιχεία που δεν είναι υποχρεωτικά για τη διαδικασία που ακολουθείται στην Αμερική. Όσον αφορά το χρόνο, η

ολοκλήρωση της διαδικασίας είναι συντομότερη στην Αμερική από ότι στην Ευρώπη, αντίθετα το κόστος είναι πολύ μεγαλύτερο στην Αμερική συγκριτικά με την Ευρώπη. Συνεπώς, όποια διαδικασία και να ακολουθηθεί απαιτεί επάρκεια στοιχείων για την εξασφάλιση της ασφάλειας των συμμετεχόντων.

Τέλος, αναφορικά με τα φάρμακα για AD, είναι επιτακτική ανάγκη η άμεση και αποτελεσματική μετάφραση των προ-κλινικών δεδομένων στις κλινικές μελέτες μέσω κατάλληλων ζωικών μοντέλων και βιοδεικτών.

Λέξεις κλειδιά: FDA, EMA, CTA, IND, ρυθμιστική αρχή, κλινικές μελέτες, υπό δοκιμή φάρμακο, νόσος Alzheimer, ΚΝΣ

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease and is considered as the most common type of dementia. AD is characterized by the gradual development of pathological conditions in regions of the Central Nervous System, leading finally to nerve cell damage and brain atrophy. The main symptom is the gradual loss of cognitive functions. To date there is no cure capable of reversing or even inhibiting further disease progression, while available drugs improve only the symptoms and patients' functional capacity. AD's social and economic impact is significant, rendering it a primal concern for public health.

The discovery and development of new drugs is a tedious, long lasting and costly process, which comprises multiple stages until the drugs finally, reach the market. Furthermore, new therapeutics for neurodegenerative diseases like AD, must overcome additional challenges due to their particular nature.

During the process of drug development, the main goal is to ensure drug safety and efficacy. For this reason, there are two processes by the regulatory authorities concerning both the clinical trials and the final distribution of the drug to the market. The purpose of this thesis is to evaluate and compare the procedures required for the initiation of clinical trials in Europe and in the U.S.A. based on their documentation, timeline and cost.

Several laws, European regulations and Directives, The Code of Federal Regulations and FDA instructions, scientific publications, data from national competent authorities of the EU Members and meta-analyses were studied and compared in relation to the necessary

documents to be included in the application for the initiation of clinical trials, the required time and cost.

Concerning the documentation, there doesn't seem to be significant differences between the two procedures. In Europe some additional elements are required, which are not obligatory for the procedure followed in the US. Regarding the required time, the completion of this process is shorter in the U.S., the cost however is much higher compared to Europe. Consequently, any type of procedure requires sufficient data in order for the safety of its participants to be guaranteed.

Finally, regarding to AD's drugs, it's imperative that the preclinical data be translated directly and effectively in clinical studies through appropriate animal models and biomarkers.

Key words: FDA, EMA, CTA, IND, regulatory authority, clinical studies, investigational medicinal product, Alzheimer disease, CNS

Σκοπός

Ο σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να παρουσιαστούν, να αναλυθούν και να συγκριθούν οι διαδικασίες που απαιτούνται για την κατάθεση αίτησης έγκρισης έναρξης κλινικών δοκιμών, για ένα υποψήφιο φάρμακο, για τη νόσο Alzheimer, στην Ευρώπη και στην Αμερική. Η προετοιμασία της αίτησης, η υποβολή και η αξιολόγησή της από τις ρυθμιστικές αρχές αποτελεί μια πολυσύνθετη, κοστοβόρα και χρονοβόρα διαδικασία, με αυστηρές προϋποθέσεις, η οποία παρουσιάζει τόσο ομοιότητες όσο και διαφορές για τις δύο παγκόσμιες αγορές

1. Η νόσος Alzheimer

Η νόσος Alzheimer (Alzheimer's disease- AD) είναι μία προοδευτική εκφυλιστική διαταραχή του εγκεφάλου, η οποία εμφανίζεται πιο συχνά σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας και θεωρείται η κυριότερη αιτία άνοιας σε ανθρώπους. Χαρακτηρίζεται από σημαντική απώλεια βασικών γνωστικών λειτουργιών της καθημερινότητας όπως αυτές της μνήμης, της ομιλίας και των δεξιοτήτων επίλυσης προβλημάτων.[1] Αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Alois Alzheimer το 1906, όταν περιέγραψε την περίπτωση μιας 51χρονης γυναίκας που γνώρισε το 1901 και η οποία παρουσίαζε γνωστικές διαταραχές, αποπροσανατολισμό, αυταπάτες και άλλες αλλαγές συμπεριφοράς. Η γυναίκα αυτή απεβίωσε 4,5 χρόνια αργότερα μετά την περιγραφή της νόσου της, το 1906. Η νευροπαθολογική αξιολόγηση του Alois Alzheimer έδειξε διάχυτη ατροφία του εγκεφάλου και ιδιαίτερες αλλαγές σε συστάδες κυττάρων του φλοιού του εγκεφάλου. Το 1984 εκσυγχρονίστηκαν τα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια για την AD και επικαιροποιήθηκαν περαιτέρω μόλις το 2011. Από το 2018 έχουν προταθεί σύγχρονα κριτήρια για την διάγνωση των προ-κλινικών (ή προσυμπτωματικών) σταδίων της νόσου με τη χρήση βιοδεικτών.[2]

Υπάρχει μια ταχεία αύξηση στον αριθμό των ατόμων που πάσχουν από Alzheimer, ενώ μόνο ένα στα τέσσερα άτομα που πάσχει, τελικά διαγιγνώσκεται. Υπολογίζεται πως υπάρχουν περίπου 44 εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο που ζουν με την AD νόσο ή κάποια σχετική μορφή άνοιας.[3]

Σύμφωνα με το Alzheimer's Association υπολογίζεται πως στις ΗΠΑ περισσότερα από 6 εκατομμύρια άνθρωποι όλων των ηλικιών πάσχουν από τη νόσο του Alzheimer. Για το 2021, υπολογίζεται πως περίπου 6,2 εκατομμύρια άνθρωποι 65 ετών και άνω ζουν με Alzheimer, [4] ενώ περίπου 200.000 είναι νεότεροι και έχουν πρόωμη έναρξη της νόσου. Επιπλέον, περίπου τα δύο τρίτα όλων των ασθενών είναι γυναίκες.[3]

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, υπολογίζεται πως το 2018 περίπου 7,8 εκατομμύρια πολίτες ζούσαν με άνοια, εκ των οποίων τα δύο τρίτα ήταν γυναίκες. Από αυτούς εκτιμάται πως η AD αποτελεί το 60%- 80% των περιπτώσεων. [5]

Αναφορές από το Εθνικό Ινστιτούτο για τη Γήρανση των ΗΠΑ υποδεικνύουν ότι ο επιπολασμός της νόσου του Alzheimer διπλασιάζεται κάθε πέντε χρόνια μετά την ηλικία

των 65 ετών. Καθώς το προσδόκιμο της ηλικίας αυξάνεται και ο πληθυσμός γερνάει, η ασθένεια επηρεάζει μεγαλύτερο ποσοστό ανθρώπων.[3]

Η ακριβής διάγνωση σε πρώιμο στάδιο είναι κρίσιμη για την έναρξη της θεραπείας. Η αιτία για τις περισσότερες περιπτώσεις AD σε ασθενείς παραμένει άγνωστη, εκτός των περιπτώσεων που οφείλονται σε γενετικές διαταραχές. Έτσι, ακολουθείται ένα τυπικό φαρμακευτικό πρωτόκολλο σε κάθε ασθενή με Alzheimer, ανεξάρτητα από την αιτία, γεγονός που μπορεί να μην είναι πάντα βοηθητικό για την αναχαίτηση ή την αναστροφή της εξέλιξης της νόσου. Για την παροχή μιας καλύτερης ποιότητας ζωής στους ασθενείς με AD μέσω καταστολής των υπάρχοντων συμπτωμάτων απαιτείται η έγκαιρη διάγνωση, η αποτελεσματική θεραπεία μέσω στοχευμένης και εξειδικευμένης χορήγησης φαρμάκων και η εφαρμογή εξελιγμένων υπολογιστικών μεθόδων όπως η τεχνητή νοημοσύνη.[1] Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη την υψηλή επικράτηση της νόσου Alzheimer, το γεγονός ότι η θεραπεία της είναι συμπτωματική και το κοινωνικό και οικονομικό αντίκτυπο που παρουσιάζει, η AD αναγνωρίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ως παγκόσμια προτεραιότητα δημόσιας υγείας.[6]

1.1 Συμπτώματα και στάδια εξέλιξης της νόσου Alzheimer

Η AD είναι μια αργή προοδευτική γνωστική διαταραχή που έχει επίδραση στη λειτουργικότητα του ατόμου.[2] Τα συμπτώματα της εύκολα συγχέονται με τις επιδράσεις της κοινής γήρανσης και άλλες μορφές άνοιας.[1] Τα κύρια συμπτώματα μπορούν να διακριθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) τις γνωστικές-νοητικές διαταραχές, που περιλαμβάνουν απώλεια μνήμης και ιδιαίτερα της πρόσφατης μνήμης, δυσκολία προσανατολισμού στο χώρο και στο χρόνο, δυσκολία στο λόγο, στη σκέψη, στην αντίληψη, απραξία και β) τις διαταραχές συμπεριφοράς που περιλαμβάνουν απάθεια, κατάθλιψη, επιθετικότητα, προβλήματα κοινωνικοποίησης και σεξουαλική ανικανότητα. Όσο εξελίσσεται η ασθένεια υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστούν κινητικές διαταραχές περιλαμβανομένης και της απώλειας των κινητικών λειτουργιών όπως το βάδισμα και ο προσανατολισμός. [7]

Πιο αναλυτικά, η ασθένεια αρχικά εκδηλώνεται με απώλεια επεισοδιακής μνήμης, όπου οι ασθενείς κάνουν παρόμοιες ερωτήσεις επανειλημμένα, επαναλαμβάνουν συνομιλίες και δυσκολεύονται να θυμηθούν λεπτομέρειες από τρέχοντα γεγονότα.[2] Σε αυτό το στάδιο, ο ασθενής μπορεί να πληροί τα κριτήρια για αμνησιακή ήπια γνωστική διαταραχή (Mild

Cognitive Impairment-MCI).[6] Υπάρχει δυσκολία στην απομνημόνευση και ανάκληση ονομάτων, αντικειμένων και ανθρώπων. Ακόμη, οι ασθενείς με AD παρουσιάζουν προοδευτικό αποπροσανατολισμό ως προς το χρόνο και τον τόπο, ο οποίος συχνά εκδηλώνεται με τους ασθενείς να χάνονται, να χρειάζονται συνοδεία και υπενθύμιση του τόπου και των ημερομηνιών. Σε αυτό το στάδιο ένας ασθενής μπορεί να διαγνωστεί με AD.[2]

Καθώς η κατάσταση εξελίσσεται οι γνωστικές δυσκολίες γίνονται πιο βαθιές και εμφανείς, φτάνοντας στο σημείο να παρεμποδίζουν τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής των ασθενών.[6] Παρατηρείται απώλεια της ικανότητας κίνησης σε προηγουμένως γνώριμες τοποθεσίες, συμπεριλαμβανομένων των δωματίων μέσα στο σπίτι τους. Υπάρχει συνοδευτική γλωσσική παρακμή με προοδευτικές δυσκολίες εύρεσης λέξεων, παραφραστικά λάθη, μειωμένη κατανόηση και δυσκολία επανάληψης μεγαλύτερων προτάσεων.[2]

Στο τελικό στάδιο της εξέλιξης της νόσου, μπορεί να υπάρξει σημαντική σύγχυση, αυξανόμενη εξάρτηση, απραξία, μη αναγνώριση των οικείων προσώπων, αλλαγή συμπεριφοράς, κακή κρίση, διασπαστικές αντιδράσεις και επιθετικότητα, παραισθήσεις και επιληπτικές κρίσεις.[6] Κατά το τελευταίο στάδιο, υπάρχει πλήρης εξάρτηση του ασθενούς από τους φροντιστές. Η ομιλία περιορίζεται σε απλές εκφράσεις ή μεμονωμένες λέξεις.[2] Παρατηρείται πλήρης εξασθένηση και καμία διάθεση για ζωή, με τους ασθενείς να μένουν μόνιμα στο κρεβάτι και να επέρχεται ο θάνατος, ο οποίος συμβαίνει κατά μέσο όρο μετά από 8,5 χρόνια.[6] Στον Πίνακα 1 παρατίθενται τα συμπτώματα της νόσου στα τρία βασικά στάδια όπως παρουσιάζονται από το Alzheimer's Association, που θεωρείται ο κορυφαίος εθελοντικός οργανισμός υγείας στη φροντίδα, υποστήριξη και έρευνα για την AD.[8]

Πίνακας 1: Συμπτώματα της AD κατά τα τρία βασικά στάδια εξέλιξης της νόσου [8]

Πρώιμο Στάδιο	Μεσαίο Στάδιο	Τελικό Στάδιο
<ul style="list-style-type: none"> • Δυσκολία εξεύρεσης κατάλληλης λέξης ή ονόματος • Δυσκολία να θυμηθεί το όνομα ενός ατόμου που μόλις γνώρισε • Δυσκολία οργάνωσης • Απώλεια χρήσιμων αντικειμένων • Αδυναμία συγκράτησης πληροφοριών • Δυσκολία συμμετοχής σε κοινωνικές δραστηριότητες 	<ul style="list-style-type: none"> • Σύγχυση για το πού βρίσκεται και τι μέρα είναι • Αδυναμία να θυμηθεί πληροφορίες που τον αφορούν • Ανάγκη βοήθειας για επιλογή ρουχισμού • Αίσθηση κατάθλιψης ή κοινωνικής απομόνωσης • Ξεχνά σημαντικά γεγονότα που έχουν συμβεί στη ζωή του • Αδυναμία ελέγχου της ουροδόχου κύστης του ή των εντερικών λειτουργιών του • Αλλαγή στις συνήθειες του ύπνου- αϋπνία κατά τη διάρκεια της νύχτας • Αυξημένος κίνδυνος να χαθεί ενώ περιπλανιέται στο δρόμο • Αλλαγές στην προσωπικότητα και στη συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένων της καχυποψίας, των παραισθήσεων και της αδυναμίας ελέγχου των κινήσεων των χεριών 	<ul style="list-style-type: none"> • Ανάγκη βοήθειας και φροντίδας όλο το 24ωρο • Δεν θυμάται τις πρόσφατες πράξεις ή κινήσεις του, ούτε τους συγγενείς του • Αδυναμία να περπατήσει, να καθίσει και να καταπιεί • Επιρρεπής σε λοιμώξεις, ειδικά στην πνευμονία

1.2 Χαρακτηριστικά και αιτιολογία της νόσου Alzheimer

Η AD χαρακτηρίζεται από δύο τύπους νευροπαθολογικών μεταβολών του εγκεφάλου:

α) τις «θετικές» βλάβες λόγω συσσώρευσης, όπως η συσσώρευση νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων (NFTs), αμυλοειδών πλακών, δυστροφικών νευριτών, νημάτων νευροπίλης και άλλες εναποθέσεις που έχουν εντοπιστεί στον εγκέφαλο ασθενών και

β) τις «αρνητικές» βλάβες λόγω απωλειών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από μεγάλη φλοιική ατροφία λόγω νευροεκφυλισμού, απώλεια συνάψεων και μείωση της συναπτικής λειτουργίας.

Επιπλέον, άλλοι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν νευροεκφυλισμό είναι η νευροφλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και ο τραυματισμός χολινεργικών νευρώνων. Η ατροφία των νευρώνων στον εγκέφαλο είναι εκτεταμένη αλλά όχι ομοιόμορφη.[9]

Η AD είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια που σχετίζεται με διάφορους παράγοντες κινδύνου όπως η αύξηση της ηλικίας, γενετικοί παράγοντες, τραυματισμοί στο κεφάλι, αγγειακές παθήσεις, λοιμώξεις και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως βαρέα μέταλλα, ιχνοστοιχεία και άλλους. Η ακριβής αιτία που οδηγεί στις νευροπαθολογικές μεταβολές που αναφέρθηκαν παραπάνω παραμένει άγνωστη. Υπάρχουν αρκετές υποθέσεις για την ασθένεια, αλλά δύο από αυτές είναι οι επικρατέστερες. Η πρώτη είναι η χολινεργική υπόθεση, κατά την οποία θεωρείται πως η μειωμένη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών ακετυλοχολίνης (ACh) αποτελεί κρίσιμο παράγοντα για την εμφάνιση AD, ενώ η δεύτερη υπόθεση είναι η αμυλοειδική υπόθεση, στην οποία υποστηρίζεται πως κύριος παράγοντας έναρξης της AD είναι η μεταβολή στην παραγωγή και επεξεργασία της αμυλοειδούς πρωτεΐνης.[9]

Πιο αναλυτικά, η χολινεργική υπόθεση αποτελεί την παλαιότερη υπόθεση αιτιοπαθογένειας της AD, στην οποία στηρίζονται τα περισσότερα κυκλοφορούντα φάρμακα. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, παρατηρήθηκε στους ασθενείς εκφύλιση των χολινεργικών πυρήνων του βασικού διεγκεφάλου λόγω της μειωμένης παραγωγής ACh. Η υπόθεση αυτή ενισχύθηκε από την παρατήρηση πως η χορήγηση αντιχολινεργικών ουσιών, όπως η σκοπολαμίνη, προκαλεί διαταραχές μάθησης και μνήμης.[10]

Από την άλλη, για δεκαετίες υποστηρίχτηκε πως η AD οφείλεται στην μη φυσιολογική εναπόθεση β-αμυλοειδούς (Αβ πεπτιδίου) στους νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η συγκεκριμένη υπόθεση ενισχύθηκε από τον συνδυασμό τριών παρατηρήσεων: α) τον εντοπισμό του γονιδίου της πρόδρομης πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς (APP) στο χρωμόσωμα 21, β) την ύπαρξη ενός πλεονάζοντος αντιγράφου του γονιδίου της APP στην τρισωμία 21 (Σύνδρομο Down) και γ) το γεγονός πως οι πάσχοντες από τρισωμία 21 παρουσίαζαν όλοι AD μετά το 40 έτος της ηλικίας τους. [11] Σύμφωνα με την συγκεκριμένη θεωρία η αποικοδόμηση του Αβ πεπτιδίου, που προέρχεται από την APP, μειώνεται προοιούσης της ηλικίας ή λόγω παθολογικών καταστάσεων, οδηγώντας σε συσσώρευση των Αβ πεπτιδίων (Αβ40 και Αβ42). Η αύξηση της αναλογίας Αβ42/Αβ40 επάγει το σχηματισμό Αβ αμυλοειδών ινιδίων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση νευροτοξικότητας και την πρόκληση tau παθολογίας, που οδηγούν σε θάνατο νευρωνικών κυττάρων και νευροεκφυλισμό.[9] Η tau πρωτεΐνη παίζει καθοριστικό ρόλο στη σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων ρυθμίζοντας την λειτουργία των νευρώνων, ενώ η συσσώρευσή της αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την πρόκληση νευροεκφυλιστικών ασθενειών.[12] Η λειτουργία της tau πρωτεΐνης, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η μη φυσιολογική υπερφωσφορυλίωση της tau (p-tau) πρωτεΐνης οδηγεί σε συσσώρευση και σχηματισμό νευροϊνιδιακών τολυπίων (NFT). Τα NFT, που αποτελούνται από δομές ελικοειδών νηματίων p-tau και άλλες συσσωματωμένες μορφές, σχετίζονται, με απώλεια νευρώνων και δυσλειτουργία συνάψεων. Έχει βρεθεί πως η συσσώρευση Αβ πεπτιδίου πυροδοτεί την παθολογία tau πρωτεΐνης. Πιο συγκεκριμένα, η συσσώρευση Αβ προηγείται και επάγει την tau υπερφωσφορυλίωση μέσω της ενεργοποίησης κινασών. Έτσι, οι ερευνητές έχουν οδηγηθεί στο συμπέρασμα πως η παθολογία της tau πρωτεΐνης μπορεί να έχει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεση της AD νόσου. [13]

Επιπλέον, με την πάροδο των ετών εντοπίστηκαν γενετικοί παράγοντες οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της AD. Το 70% των περιπτώσεων AD σχετίζεται με γενετικούς παράγοντες. Οι δύο βασικοί τύποι AD είναι η οικογενής (familial) και η σποραδική (sporadic). Η οικογενής AD (FAD) είναι μια σπάνια μορφή AD, που επηρεάζει λιγότερο από το 10% των ασθενών με AD. Έχει πρώιμη έναρξη σε ηλικίες < 60 ετών και έχει συνδεθεί με συγκεκριμένες μεταλλάξεις της πρόδρομης αμυλοειδούς πρωτεΐνης (APP), της πρεσενιλίνης-1 (PSEN-1) και της πρεσενιλίνης-2 (PSEN-2). Οι πολυμορφισμοί της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE) σχετίζονται με τη σποραδική AD.[9]

1.3 Φαρμακευτική Αγωγή

Οι στόχοι της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της AD είναι η διατήρηση των γνωστικών και λειτουργικών ικανοτήτων, η ελαχιστοποίηση των συμπεριφορικών διαταραχών και η επιβράδυνση της πορείας της νόσου. Ακόμα, δεν υπάρχει φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να σταματήσει την εξέλιξη της νόσου.[1] Παρόλο που η AD αποτελεί μείζονος σημασίας ζήτημα της παγκόσμιας υγείας, προς το παρόν υπάρχουν, μόνο δύο εγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων για τη θεραπευτική αντιμετώπισή της: οι αναστολείς των χολινεστερασών (φυσικά, συνθετικά και υβριδικά ανάλογα) και οι ανταγωνιστές των γλουταμινεργικών υποδοχέων NMDA (*N-methyl-D-aspartate*). Αυτές οι εγκεκριμένες κατηγορίες φαρμάκων, είναι αποτελεσματικές μόνο για τη συμπτωματική θεραπεία, χωρίς όμως ούτε να θεραπεύουν ούτε να καθυστερούν την εξέλιξη της νόσου.[9]

1.3.1 Αναστολείς των χολινεστερασών

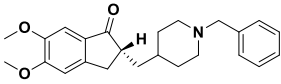
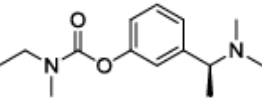
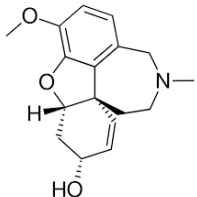
Οι αναστολείς ακετυλοχολινοστεράσης (AChEIs) δρουν αναστέλλοντας τα ένζυμα AChE και βουτυρυλοχολινεστεράση (BChE), οδηγώντας έτσι σε αύξηση των επιπέδων ACh στη συναπτική σχισμή. Αυτοί κατηγοριοποιούνται περαιτέρω σε αναστρέψιμους, μη αναστρέψιμους και ψευδοαναστρέψιμους.[9] Ειδικότερα, στους ψευδοαναστρέψιμους αναστολείς, ο ομοιοπολικός δεσμός που σχηματίζεται μεταξύ αναστολέα και ενζύμου είναι αρκετά αδύναμος ώστε να υφίσταται αυθόρμητη υδρόλυση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την πλήρη επανενεργοποίηση του ενζύμου και την επαναφορά της αρχικής του ενεργότητας.[14] Στους αναστολείς ακετυλοχολινοστεράσης ανήκουν οι εξής φαρμακευτικές ουσίες: η τακρίνη, η δονεπεζίλη, η ριβαστιγμίνη και η γαλανταμίνη, οι τρεις τελευταίες χρησιμοποιούνται κατά βάση σήμερα. [9] Η τακρίνη εγκρίθηκε το 1993 αλλά δεν χρησιμοποιείται πλέον.[15] Η δονεπεζίλη είναι εκλεκτικός αναστρέψιμος αναστολέας AChE, αναστέλλοντας την υδρόλυση της ACh, οδηγώντας έτσι σε υψηλότερη συγκέντρωσή της στις συνάψεις και αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο. Η δονεπεζίλη, που εγκρίθηκε το 1996, (γνωστές εμπορικές ονομασίες φαρμακευτικών σκευασμάτων που την περιέχουν: Aricept®, Pezale®, Donester®) έχει ήπιες και παροδικές παρενέργειες που σχετίζονται με το γαστρεντερικό και νευρικό σύστημα και συμβάλλει στη βελτίωση της γνωστικής ικανότητας του ασθενούς, γεγονότα που την καθιστούν την πιο προτιμητέα.[16] Η ριβαστιγμίνη, που εγκρίθηκε το 2000, (γνωστή εμπορική ονομασία φαρμακευτικού σκευάσματος που την περιέχει: Exelon®) είναι ψευδοαναστρέψιμος αναστολέας της AChE και της BChE. Επίσης εμφανίζει μεγαλύτερη

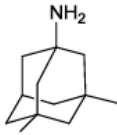
εκλεκτικότητα αναστολής της AChE στο κεντρικό νευρικό σύστημα έναντι του περιφερικού. Μπορεί να χορηγηθεί συστημικά είτε δια στόματος, είτε δια δερμικά. Η δεύτερη οδός θεωρείται καταλληλότερη μέθοδος χορήγησης λόγω λιγότερων σχετιζόμενων παρενεργειών.[17] Τέλος, η γαλανταμίνη, που εγκρίθηκε το 2001, (γνωστή εμπορική ονομασία φαρμακευτικού σκευάσματος που την περιέχει Reminyl®) παρουσιάζει διπλό μηχανισμό δράσης, κατά τον οποίο δρα ως ανταγωνιστικός αναστολέας της AChE και ταυτόχρονα μπορεί να συνδεθεί με τους νικοτινικούς υποδοχείς ακετυλοχολίνης (ACh) και να τους ενεργοποιήσει. Ακόμη, έχουν αναπτυχθεί πολλές νέες μέθοδοι και στρατηγικές για την εξειδικευμένη χορήγηση του φαρμάκου.[9] Και τα τρία φάρμακα είναι κυρίως αποτελεσματικά στις ήπιες και μέτριες μορφές της νόσου AD βελτιώνοντας τις γνωστικές λειτουργίες, την συμπεριφορά και τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς.[1]

1.3.2 Ανταγωνιστές των γλουταμινεργικών υποδοχέων NMDA (*N*-methyl-*D*-aspartate)

Σχετικά με την δεύτερη κατηγορία φαρμάκων, η υπερενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων εισροής Ca^{2+} , διαδικασία η οποία προάγει τον κυτταρικό θάνατο και τη συναπτική δυσλειτουργία. Οι ανταγωνιστές του NMDA υποδοχέα αποτρέπουν την υπερενεργοποίησή του με αποτέλεσμα, τη μείωση της εισροής Ca^{2+} , αποκαθιστώντας την κανονική του δραστηριότητα.[9] Κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι η μεμαντίνη, η οποία εγκρίθηκε το 2003. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, αλλά πιστεύεται ότι μειώνει τη διεγερτική νευροτοξικότητα του γλουταμικού οξέος. Έχει δείξει μέτρια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη θεραπεία περιπτώσεων μέτριας και σοβαρής AD, όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Η συνδυαστική θεραπεία με αναστολείς AChE έχει δείξει οφέλη σε σύγκριση με τη μη συνδυαστική θεραπεία.[13],[18] Το 2014 εγκρίθηκε μια συνδυαστική σταθερή δόση δονεπεζίλης και μεμαντίνης, με την εμπορική ονομασία Namzaric™, για ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή AD.[19] Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα τέσσερα μοναδικά φάρμακα που έχουν πάρει έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές της Ευρώπης και της Αμερικής και χρησιμοποιούνται σήμερα.

Πίνακας 2: Χορήγηση, δράση και ανεπιθύμητες ενέργειες των εγκεκριμένων φαρμάκων ενίσχυσης της γνωστικής λειτουργίας [13],[2],[20]

Φάρμακο	Χημική δομή	Οδός χορήγησης	Μηχανισμός Δράσης	Πλεονεκτήματα	Συνήθεις ανεπιθύμητες παρενέργειες
Donepezil		Δια στόματος	Αναστρέψιμος μη ανταγωνιστικός αναστολέας AchE	Γνωστικές λειτουργίες, Λειτουργικότητα, Συμπεριφορά	Ναυτία, εμετός, απώλεια βάρους, διάρροια, κούραση, υπνηλία, πονοκέφαλο, ζάλη
Rivastigmine		Δια στόματος, Διαδερμικά	Ψευδοαναστρέψιμος αναστολέας AChE και BChE	Γνωστικές λειτουργίες, Λειτουργικότητα, Συμπεριφορά	Ναυτία, εμετός, απώλεια βάρους, διάρροια, κούραση, υπνηλία, πονοκέφαλο, αλλεργική δερματίτιδα
Galantamine		Δια στόματος	Αναστρέψιμος, ανταγωνιστικός αναστολέας AchE και ρυθμιστής του νικοτινικού υποδοχέα Ach	Γνωστικές λειτουργίες, Λειτουργικότητα, Συμπεριφορά	Ναυτία, εμετός, απώλεια βάρους, διάρροια, μειωμένη όρεξη, κοιλιακό άλγος, βραδυκαρδία

<p>Memantine</p>		<p>Δια στόματος, Συνδυασμός με Donepezil</p>	<p>Ανταγωνιστής NMDA υποδοχέα</p>	<p>Γνωστικές λειτουργίες, Λειτουργικότητα, Συμπεριφορά</p>	<p>Όχι σταθερό πρότυπο παρενεργειών υπέρταση, υπόταση, δυσκοιλιότητα, διάρροια</p>
------------------	---	--	---------------------------------------	--	--

1.3.3 Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Ακόμη στη συγκεκριμένη νόσο πέρα από την φαρμακευτική θεραπεία παίζουν σημαντικό ρόλο και οι μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, που αποτελούν θεραπεία εκλογής και όχι απλά συμπληρωματική θεραπεία. Αυτές περιλαμβάνουν γνωστικές, εργοθεραπευτικές, μουσικοθεραπευτικές παρεμβάσεις και μεθόδους ανάκτησης αναμνήσεων. Τέλος, πολλές μελέτες έχουν δείξει πως η υιοθέτηση συγκεκριμένων συνηθειών στην καθημερινότητα των ασθενών (υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής και η άσκηση) και ο έλεγχος των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου μπορούν να βελτιώσουν ή να διατηρήσουν τις γνωστικές λειτουργίες ενός ατόμου και να συμβάλλουν στην πρόληψη της νόσου AD.[9]

1.3.4 Νέα φάρμακα και θεραπείες

Το ποσοστό αποτυχίας στην ανάπτυξη φαρμάκων, για την νόσο AD αγγίζει σχεδόν το 100%. [15] Μετά την έγκριση της μεμαντίνης το 2003, από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (Food and Drug Administration - FDA), και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Administration - EMA), λίγες μόνο κλινικές δοκιμές για την AD έχουν ξεκινήσει την τελευταία δεκαετία.[9] Όμως, μετά από σχεδόν 20 χρόνια πήρε έγκριση, υπό όρους, από τον FDA, τον Ιούνιο του 2021, το σκεύασμα που περιέχει αντουκανουμάμπη (aducanumab), που στοχεύει στην αναχαίτιση της νόσου [21] και όχι στην απλή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων των ασθενών με AD.[9]

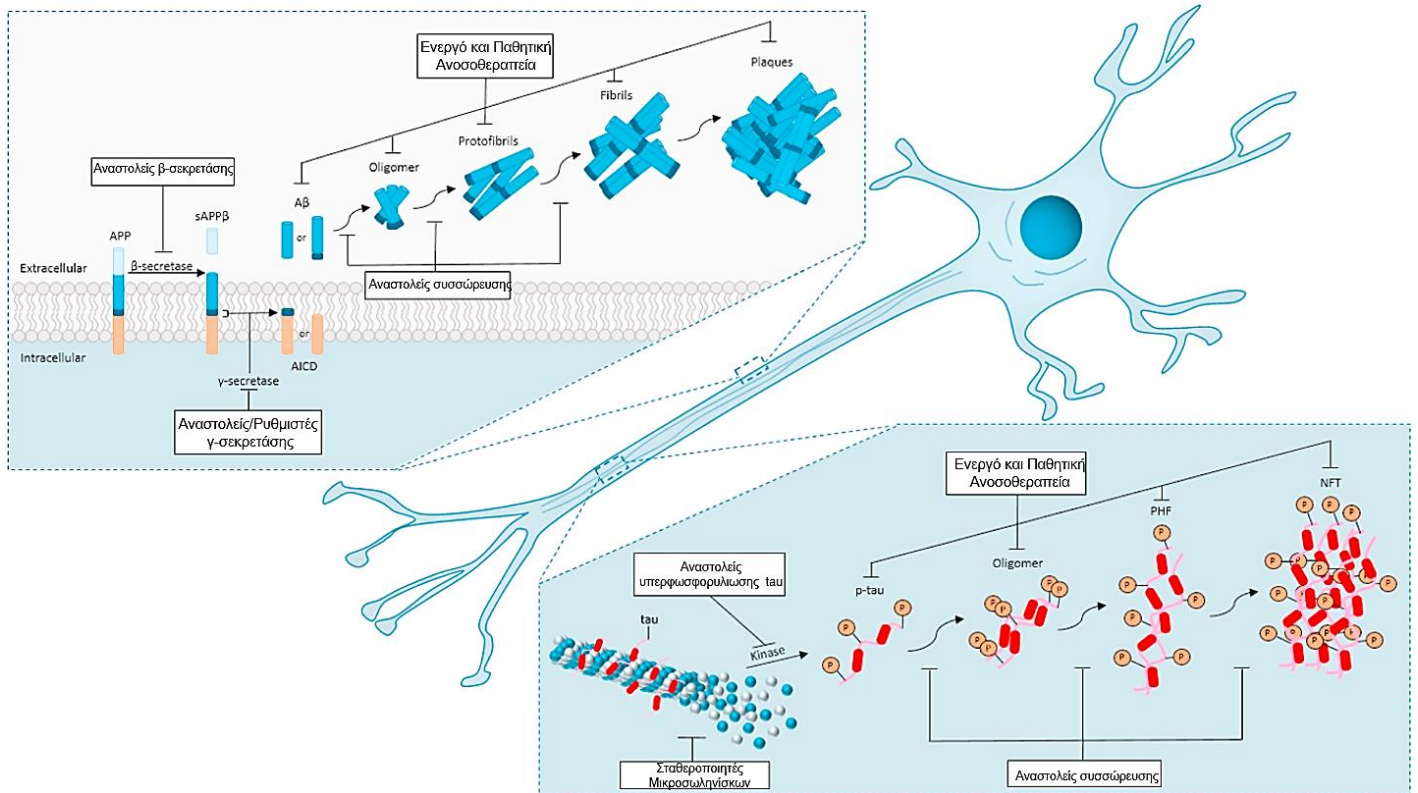
Πιο συγκεκριμένα, το aducanumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης γ1 (IgG1) που δρα κατά των διαλυτών και αδιάλυτων συσσωματωμάτων αμυλοειδούς πεπτιδίου Αβ. Με την προσκόλληση στις αμυλοειδείς πλάκες, το φάρμακο αναμένεται να βοηθήσει στην απομάκρυνση τους από τον εγκέφαλο και να καθυστερήσει την επιδείνωση της νόσου σε ορισμένες περιπτώσεις.[22] Το συγκεκριμένο σκεύασμα με την εμπορική ονομασία Aduhelm™ αναπτύχθηκε από κοινού από την Biogen Inc και την Eisai Co., Ltd με άδεια από τη Neurimmune AG για τη θεραπεία της AD.[23] Σύμφωνα με τον FDA, προορίζεται μόνο για τη θεραπεία των πρώιμων σταδίων της, όπου παρατηρείται ήπια γνωστική εξασθένηση και για το στάδιο ήπιας άνοιας.[22] Η έγκριση δόθηκε από τον FDA, παρόλο που η συμβουλευτική επιτροπή του οργανισμού είχε προτείνει να μην επιτραπεί η κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Ακόμη, πολλοί ειδικοί (γιατροί, ερευνητές) έχουν εκφράσει τις αντιρρήσεις τους σχετικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.[24] Αντίθετα, τον Δεκέμβριο του 2021 ο EMA δεν

ενέκρινε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το συγκεκριμένο σκεύασμα. Ο EMA έκρινε πως τα αποτελέσματα από τις κλινικές μελέτες δεν ήταν επαρκή ώστε να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου για θεραπεία ενηλίκων με πρώιμο στάδιο της νόσου Alzheimer. Επιπλέον, οι μελέτες έδειξαν αρκετές πιθανές παρενέργειες που θα μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβες[13] όπως πρήξιμο ή αιμορραγία στον εγκέφαλο.[26]

Λόγω της έλλειψης κλινικής αποτελεσματικότητας που παρουσιάζουν οι θεραπείες έναντι του αμυλοειδούς, οι οποίες είτε βρίσκονται σε κλινικό στάδιο είτε κυκλοφορούν στην αγορά, οι ερευνητές πλέον επικεντρώνονται σε ανάπτυξη θεραπειών έναντι της παθολογίας της πρωτεΐνης tau. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η πρωτεΐνη tau παίζει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεση της AD νόσου, και επιπλέον, φαίνεται πως η σοβαρότητα της γνωστικής εξασθένησης συσχετίζεται περισσότερο με την παρουσία ή τη συσσώρευση της πρωτεΐνης tau σε σχέση με το πεπτιδίο Αβ. Ως εκ τούτου, η ανάπτυξη θεραπειών τροποποίησης ασθενειών που στοχεύουν την πρωτεΐνη tau έχει αποκτήσει μεγαλύτερη σημασία τα τελευταία χρόνια. Αυτές περιλαμβάνουν την πρόληψη της υπερφωσφορυλίωσης και συσσώρευσης πρωτεΐνης tau, την προώθηση της καθαρότητάς της και τη σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων.[13] Τρία μονοκλωνικά αντισώματα κατά της tau (Tilavanemab, Semorinemab και Zagotenemab) και ένα εμβόλιο κατά της tau (AADvac1) αποτελούν παραδείγματα θεραπευτικών παραγόντων που είναι σε κλινικές δοκιμές φάσης II, μέχρι τώρα.[13]

Σύμφωνα με τους Cummings et. al., τον Ιανουάριο του 2021, 126 θεραπευτικοί παράγοντες βρίσκονταν σε φάση κλινικών δοκιμών, εκ των οποίων 28 στη φάση III (σε αυτά ανήκει και το aducanumab, που πήρε έγκριση τον Ιούνιο του 2021), 74 στη φάση II και 24 στη φάση I.[27]

Στην Εικόνα 1 απεικονίζεται το μονοπάτι σχηματισμού των αμυλοειδών πλακών, που προκαλείται από τη συσσώρευση του πεπτιδίου Αβ και το μονοπάτι σχηματισμού NFT που προκαλείται από την υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau. Ακόμη φαίνονται οι θεραπευτικοί παράγοντες και οι στόχοι τους. Επιπλέον, στους Πίνακες 3 και 4 παρουσιάζονται κάποια φάρμακα για την AD, που είτε βρίσκονται στη διαδικασία κλινικών δοκιμών, είτε έχουν τερματιστεί πρόωρα λόγω μη αποτελεσματικής δράσης.



Εικόνα 1: Απεικόνιση του μονοπατιού σχηματισμού αμιλοειδών πλακών (πάνω) και NFT (κάτω) και οι στόχοι των θεραπευτικών παραγόντων [13]

Πίνακας 3: Κλινικές δοκιμές παραγόντων για την AD που στοχεύουν το αμυλοειδές β [13]

Στόχος / Μηχανισμός	Εταιρεία	Φάρμακο	Πληθυσμός	Φάση Δοκιμής	Τρόπος Χορήγησης	Σχόλια
Αναστολέας BACE-1 (Αναστολέας β-σεκρετάσης)	Merck	Verubecestat (MK-8931)	Ήπια έως μέτρια AD	II/III	Δια στόματος	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, περισσότερες παρενέργειες (Πρόωρος τερματισμός μελέτης, 2019) [28]
			Πρόδρομη AD	III		Χειρότερη γνωστική και λειτουργική ικανότητα, περισσότερες παρενέργειες (Πρόωρος τερματισμός μελέτης, 2019) [28]
	AstraZeneca/ Eli Lilly	Lanabecestat (AZD3293/ LY3314814)	Πρόδρομη AD Μέτρια AD	II/III III	Δια στόματος	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, καλά ανεκτή αλλά περισσότερες παρενέργειες (Πρόωρος τερματισμός μελετών, 2019) [29], [30]
	Janssen	Atabecestat (JNJ-54861911)	Προ-κλινική AD (αυξημένα επίπεδα Αβ πεπτιδίου, όχι γνωστική δυσλειτουργία)	II/III	Δια στόματος	Χειρότερη γνωστική ικανότητα, περισσότερες παρενέργειες (ηπατοτοξικότητα)

						(όχι δημοσιευμένα αποτελέσματα) [31]
	Amgen/ Novartis	Umibecestat (CNP520)	Προ-κλινική AD (όχι γνωστική δυσλειτουργία, αυξημένα επίπεδα Αβ πεπτιδίου, ΑροΕ4 μεταφορέας)	II/III	Δια στόματος	Χειρότερη γνωστική ικανότητα, περισσότερες παρενέργειες (Πρόωρος τερματισμός μελέτης, 2021)[32]
	Eisai/ Biogen	Elenbecestat (E2609)	Πρόδρομη έως μέτρια AD	III	Δια στόματος	Όχι γνωστική βελτίωση, περισσότερες παρενέργειες (Πρόωρος τερματισμός μελέτης, 2021) [33]
αναστολέας γ- σεκρετάσης	Eli Lilly	Semagacestat (LY450139)	Ήπια έως μέτρια AD	III	Δια στόματος	Όχι γνωστική και λειτουργική βελτίωση συγκριτικά με placebo, περισσότερες παρενέργειες (καρκίνος του δέρματος) (Ολοκλήρωση μελέτης χωρίς θετικό αποτέλεσμα, 2015) [34], [35],[36]
	Bristol-Myers Squibb	Avagacestat (BMS-708163)	Πρόδρομη AD	II	Δια στόματος	Όχι γνωστική και λειτουργική βελτίωση, περισσότερες παρενέργειες (καρκίνος του

						δέρματος) (Πρώρος τερματισμός μελέτης, 2015)[37]
Ρυθμιστής γ- σεκρετάσης	Myrexis	Tarenflurbil (R-flurbiprofen/ MPC-7869)	Ήπια AD	III	Δια στόματος	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, καλά ανεκτή αλλά περισσότερες παρενέργειες (Ολοκλήρωση μελέτης, αλλά διακοπή ανάπτυξης από την εταιρεία,2009) [38]
Αναστολείς συσσώρευσης Αβ πεπτιδίου	Elan Corporation	Scyllo-inositol (ELND005)	Ήπια έως μέτρια AD	II	Δια στόματος	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, τοξικότητα σε υψηλότερες δόσεις, (μολύνσεις και θάνατος), όχι αποτελεσματικότητα σε χαμηλότερες δόσεις (όχι περαιτέρω ανάπτυξη,2019) [39]
	Bellus Health	Tramiprosate (3APS)	Ήπια έως μέτρια AD	III	Δια στόματος	Όχι γνωστική βελτίωση (όχι δημοσιευμένα δεδομένα) [40]

Ενεργό ανοσοθεραπεία (Εμβόλιο Anti-Aβ)	Wyeth/Elan	AN-1792	Ήπια έως μέτρια AD	II	Ενδομυϊκά	Διακοπή μελέτης λόγω άσηπτης μηνιγγοεγκεφαλίτιδας στο 6% των ασθενών, 2009 [41]
	Novartis/ Amgen	Amilomotide (CAD106)	Προ-κλινική AD (όχι γνωστική δυσλειτουργία, ΑροΕ4 Ομοζυγωτία)	II/III	Ενδομυϊκά	Η μελέτη αναμενόταν να ολοκληρωθεί το Μάρτιο του 2025, αλλά διακόπηκε πρόωρα (Ιούλιος 2021) λόγω παρενεργειών στη γνωστική λειτουργία, παρατήρησης απώλειας όγκου εγκεφάλου και απώλειας σωματικού βάρους [42]
	Pfizer/ Janssen	Vanutide cridificar (ACC-001)	Ήπια έως μέτρια AD	II	Ενδομυϊκά	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, ασφαλές και καλά ανεκτό, ολοκλήρωση μελέτης αλλά όχι περαιτέρω ανάπτυξη, 2016 [43]
	Araclon Biotech	ABvac40	Πρόδρομη AD	II	Υποδόρια	Σε εξέλιξη (αναμενόμενη ολοκλήρωση μελέτης Φεβρουάριος 2022) [44]

	Lundbeck/ Otsuka	Lu AF20513	Πρόδρομη έως ήπια AD	I	Υποδόρια	Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα, τερματισμός μελέτης βάσει νέων δεδομένων αποτελεσματικότητας από άλλη μελέτη [45]
	United Neuroscience	UB-311	Ήπια AD	II	Ενδομυϊκά	Θετική ανοσογονικότητα, Ασφαλές και καλά ανεκτό, ολοκλήρωση μελέτης και σχεδιασμός φάσης 3, όχι ανακοίνωση έναρξης ακόμα, 2020 [46], [47]
Παθητική Ανοσοθεραπεία (Αντίσωμα Anti-Aβ)	Janssen/ Pfizer	Bapineuzumab (AAB-001)	Ήπια έως μέτρια AD	III	Ενδοφλέβια	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αμυλοειδών ανωμαλιών, ολοκλήρωση μελέτης, χωρίς περαιτέρω ανάπτυξη, 2013 [48], [49]
	Eli Lilly	Solanezumab (LY2062430)	Ήπια έως μέτρια AD	III	Ενδοφλέβια	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση (πρώρος τερματισμός μελέτης, 2019) [50]

		Donanemab (LY3002813)	Πρόδρομη AD	III	Ενδοφλέβια	Σε εξέλιξη, αναμενόμενη ολοκλήρωση μελέτης 2027, θετικά αποτελέσματα [51], [52]
	Hoffmann- La Roche	Crenezumab (RG7412)	Πρόδρομη έως ήπια AD	III	Ενδοφλέβια	Αδυναμία βελτίωσης γνωστικών και λειτουργικών ικανοτήτων, Διακοπή μελέτης, 2020 [53]
	Hoffmann- La Roche	Gantenerumab (RO4909832/ DIAN-TU001)	Πρόδρομη έως ήπια AD	III	Υποδόρια	Ολοκλήρωση μελέτης 2021, θετικά αποτελέσματα, διαδικασία έγκρισης από FDA [54], [55]
	Washington University School of Medicine					Μελέτη σε εξέλιξη [54], [56]
	Eisai/ Biogen	Lecanemab BAN2401	Πρόδρομη έως ήπια AD	III	Ενδοφλέβια	Σε εξέλιξη (ολοκλήρωση μελέτης μέχρι τον Ιούλιο 2024) [57], [58]
	Pfizer	Ponezumab (PF-04360365)	Ήπια έως μέτρια AD	II	Ενδοφλέβια	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, ασφαλές και καλά ανεκτό, ολοκλήρωση μελέτης

αλλά όχι περαιτέρω
ανάπτυξη,2017 [59],[60]

Πίνακας 4: Κλινικές δοκιμές παραγόντων για την AD που στοχεύουν την πρωτεΐνη tau [13]

Στόχος / Μηχανισμός	Εταιρεία	Εμπορική Ονομασία	Πληθυσμός	Φάση Δοκιμής	Τρόπος Χορήγησης	Σχόλια
Αναστολέας GSK- 3β	Noscira	Tideglusib (NP-12)	Ήπια έως μέτρια AD	II	Δια στόματος	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, ασφαλές και καλά ανεκτό, Ολοκλήρωση μελέτης,2018, όχι δημοσιευμένα δεδομένα [61]
Αναστολέας συσσώρευσης πρωτεΐνης tau	TauRx Therapeutics	Methylene Blue (TRx0014)	Ήπια έως μέτρια AD	II	Δια στόματος	Γνωστική βελτίωση, χαμηλή ανεκτικότητα απουσία τροφής και περιορισμοί

						απορρόφησης, ολοκλήρωση μελέτης, 2008, όχι περαιτέρω ανάπτυξη [62]
		LMTM (TRx0237/ LMTX)	Ήπια έως μέτρια AD	III	Δια στόματος	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, έναρξη κι άλλης φάσης 2/3, 2018 [63], [64]
Σταθεροποιητής Μικροσωληνίσκων	Allon Therapeutics	Davunetide (AL-108/NAP)	Πρόδρομη AD	II	Ρινική	Όχι γνωστική ή λειτουργική βελτίωση, ασφαλές και καλά ανεκτό, όχι μέτρηση δέσμησης στόχου, τερματισμός μελέτης, 2012 [65], [66]
	Bristol-Myers Squibb	Epothilone D (BMS-241027)	Ήπια AD	I	Ενδοφλέβια	Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα,

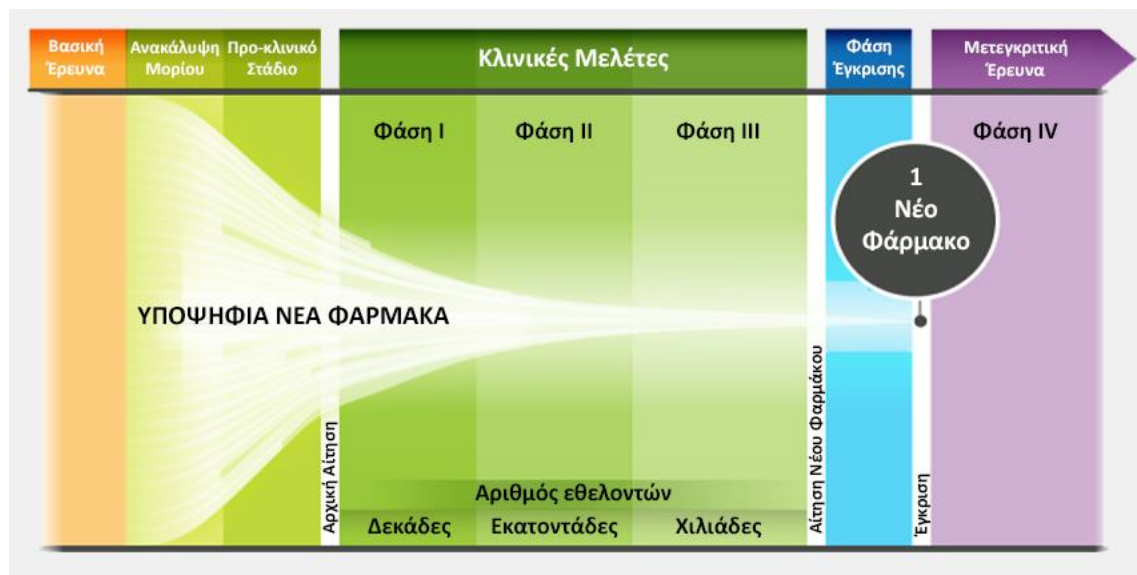
						τερματισμός μελέτης 2013 [67]
Ενεργό ανοσοθεραπεία (Εμβόλιο Anti-tau)	Axon Neuroscience	AADvac1	Ήπια AD	II	Υποδόρια	Θετική ανοσογονικότητα: Στατιστικά σημαντικές αλλαγές στους βιοδείκτες Ασφαλές και καλά ανεκτό, ολοκλήρωση μελέτης 2019 [68],[69]
	Janssen/AC Immune	ACI-35	Ήπια έως μέτρια AD	II	Υποδόρια	Σε εξέλιξη, ολοκλήρωση μελέτης το 2023, ασφαλές, θετική ανεκτικότητα και ανοσογονικότητα [70][71]

Παθητική ανοσοθεραπεία (Αντίσωμα Anti-tau)	Biogen	Gosuranemab (BIIB092/BMS-986168)	Πρόδρομη έως ήπια AD	II	Ενδοφλέβια	Πρώρος τερματισμός μελέτης τον Οκτώβριο 2021 έλλειψη αποτελεσματικότητας [72]
	AbbVie	Tilavonemab (ABBV-8E12/C2N 8E12)	Πρόδρομη έως ήπια AD	II	Ενδοφλέβια	Ολοκλήρωση τον Ιούλιο 2021, όχι δημοσιευμένα αποτελέσματα [73]
	Genentech AC Immune	Semorinemab (RO7105705, MTAU9937A, RG6100,)	Πρόδρομη έως ήπια AD	II	Ενδοφλέβια	Ολοκλήρωση μελέτης 2021, όχι κλινική αποτελεσματικότητα [74]
			Μέτρια AD			Σε εξέλιξη ολοκλήρωση έως Ιούνιο 2023 [75]

	Eli Lilly	Zagotenemab (LY3303560)	Πρόδρομη έως ήπια AD	II	Ενδοφλέβια	Ολοκλήρωση μελέτης Οκτώβριος 2021, όχι δημοσιευμένα αποτελέσματα [76]
--	-----------	----------------------------	-------------------------	----	------------	--

2. Στάδια ανακάλυψης και ανάπτυξης ενός φαρμάκου

Η ανακάλυψη φαρμάκων είναι μια διαδικασία που στοχεύει στον εντοπισμό ενός μορίου χρήσιμου για την θεραπεία κάποιας ασθένειας. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει την ταυτοποίηση των υποψήφιων μορίων, τη σύνθεση, τον χαρακτηρισμό, την επικύρωση, την βελτιστοποίηση, τον έλεγχο και τις δοκιμές για την τοξικότητα και τη θεραπευτική του αποτελεσματικότητα. Η ανάπτυξη του φαρμάκου ξεκινάει μόλις διαπιστωθεί η δραστηριότητα μιας υποψήφιας ένωσης. Η διαδικασία ανάπτυξης νέου φαρμάκου συνεχίζεται σε πολλά στάδια προκειμένου να κατασκευαστεί ένα φάρμακο που να είναι ασφαλές, αποτελεσματικό και να πληροί όλες τις κανονιστικές απαιτήσεις. Η διαδικασία από την αρχική ανακάλυψη έως την εμπορική κυκλοφορία ενός φαρμάκου είναι αρκετά μεγάλη, περίπλοκη και δαπανηρή, διαρκεί περίπου 12-15 χρόνια και απαιτεί επένδυση περίπου 1 δισεκατομμυρίου δολαρίων. Κατά μέσο όρο, ένα εκατομμύριο μόρια ελέγχονται σε επίπεδο βασικής έρευνας, αλλά μόνο ένα διερευνάται σε κλινικές δοκιμές τελικού σταδίου και τελικά γίνεται εμπορικά διαθέσιμο. Στην Εικόνα 2 [77] που ακολουθεί συνοψίζονται τα στάδια ανακάλυψης και ανάπτυξης ενός φαρμάκου.[78]



Εικόνα 2: Στάδια ανακάλυψης και ανάπτυξης ενός φαρμάκου [77]

Ως φάρμακο ορίζεται μια βιολογικά δραστική ένωση. Πιο συγκεκριμένα, είναι μια δραστική ουσία που αλληλεπιδρά με ένα ειδικό μόριο-στόχο (υποδοχέα) και μεταβάλλει τη λειτουργία ενός βιολογικού υποστρώματος μέσω των δομικών της χαρακτηριστικών (βιολογική απόκριση).[79] Εκτός των χημικών ενώσεων (συνθετικών

ή φυσικών) υπάρχουν και τα βιολογικά φάρμακα (γνωστά ως βιοθεραπευτικά ή βιοφαρμακευτικά) τα οποία είναι πολύπλοκα μόρια, συνήθως πρωτεΐνες, και παρασκευάζονται από ζωντανούς μικροοργανισμούς, φυτά ή πειραματόζωα μέσω βιοτεχνολογικών διαδικασιών. Η ανάπτυξη ενός βιολογικού φαρμάκου ξεκινάει με την εύρεση του κατάλληλου γονιδίου, την απομόνωσή του DNA και την παρασκευή του. Στη συνέχεια μετά από επεξεργασία, τα κομμάτια DNA τοποθετούνται σε κατάλληλα κύτταρα, τα οποία καλλιεργούνται και παράγουν την πρωτεΐνη που απαιτείται. Τέλος, μετά την συλλογή των κυττάρων, τα κύτταρα λύνονται και η πρωτεΐνη απομονώνεται, καθαρίζεται και μορφοποιείται, ώστε να είναι κατάλληλη να χορηγηθεί σε ασθενείς.[80] Στον πίνακα 5 συνοψίζονται οι διαφορές των φαρμάκων μικρών χημικών ενώσεων και των βιολογικών φαρμάκων.

Πίνακας 5: Σύγκριση βασικών χαρακτηριστικών φαρμάκων μικρών χημικών ενώσεων και βιολογικών φαρμάκων [80]

	 ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΙΚΡΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ	 ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
ΜΟΡΙΑΚΟ ΒΑΡΟΣ	Μικρό (<500 Da)	Μεγάλο (5-900 kDa)
ΔΟΜΗ	Απλή Καλά καθορισμένη	Περίπλοκη Ετερογενής Καθορισμός κατά την παραγωγή
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ	Καλά καθορισμένη	Πολλές επιλογές
ΠΑΡΑΓΩΓΗ	Χημική σύνθεση	Σε ζωντανά κύτταρα ή οργανισμούς
ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑ	Σταθερό	Γενικά ασταθές, ευαίσθητο σε εξωτερικές συνθήκες
ΑΝΟΣΟΓΟΝΙΚΟΤΗΤΑ	Κυρίως μη ανοσογόνο	Κυρίως ανοσογόνο
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΝΤΙΓΡΑΦΩΝ	Δυνατότητα παρασκευής πανομοιότυπων αντιγράφων	Αδύνατη η παρασκευή πανομοιότυπων αντιγράφων

2.1 Βασική έρευνα

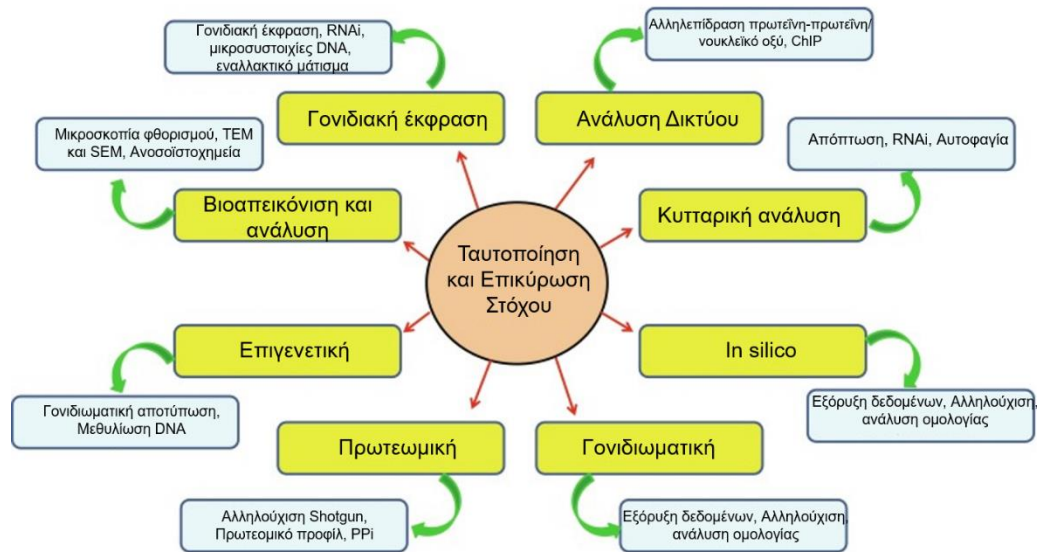
Η ανακάλυψη των φαρμάκων ξεκινάει με την βασική έρευνα. Απαιτείται η πλήρης κατανόηση μιας ανθρώπινης ασθένειας σε μοριακό επίπεδο και η ανάπτυξη αναλυτικών διαδικασιών που περιλαμβάνουν βιοχημικές, γενετικές, κυτταρικές μελέτες για την αξιολόγηση και την αποτίμηση της δράσης των υποψήφιων ενώσεων-μορίων. Η βασική έρευνα αποτελεί μια πολυετή και επίπονη διαδικασία, τα στάδια της οποίας αναλύονται παρακάτω.[81]

2.1.1 Ταυτοποίηση στόχου

Το πρώτο βήμα για την ανακάλυψη ενός φαρμάκου είναι η εύρεση της αιτιοπαθογένειας μιας ασθένειας σε κυτταρικό/μοριακό επίπεδο και των πιθανών εμπλεκόμενων βιολογικών στόχων. Ο προσδιορισμός του βιολογικού στόχου ξεκινά με την αναγνώριση της λειτουργίας ενός πιθανού θεραπευτικού στόχου και του ρόλου του στην παθοφυσιολογία της νόσου. [78] Ο βιολογικός στόχος πρέπει να είναι αποτελεσματικός, ασφαλής, να ανταποκρίνεται στις κλινικές και εμπορικές ανάγκες και, πάνω απ' όλα, να είναι φαρμακοπρόσφορος, "druggable". Το τελευταίο σημαίνει ότι είναι προσβάσιμος από το εν δυνάμει φαρμακευτικό μόριο, είτε μικρό μόριο ή βιολογικός παράγοντας και κατά τη δέσμευση του προκαλείται βιολογική απόκριση που μπορεί να μετρηθεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*. [82] Η ταυτοποίηση του στόχου ακολουθείται από την διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών που εμπλέκονται. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση του στόχου μπορεί να βασίζονται στις αρχές της μοριακής βιολογίας, της βιοχημείας, της γενετικής, της βιοφυσικής ή άλλων επιστημών. Μερικά παραδείγματα είναι τα εξής: εξόρυξη δεδομένων με χρήση βιοπληροφορικής (εντοπισμός, επιλογή και ιεράρχηση πιθανών στόχων ασθενειών), γενετική συσχέτιση (γενετικός πολυμορφισμός και σύνδεση με τη νόσο), προφίλ έκφρασης (μεταβολές στα επίπεδα mRNA/ πρωτεΐνης), ανάλυση μονοπατιού και φαινοτύπου (*in vitro* κυτταρικές μελέτες) και λειτουργικός έλεγχος (knockdown, knockout, ή χρήση άλλων εργαλείων για συγκεκριμένους στόχους). [78]

2.1.2 Επικύρωση στόχου

Η επικύρωση στόχου είναι η διαδικασία με την οποία πιστοποιείται ότι ο μοριακός στόχος, για παράδειγμα γονίδιο ή πρωτεΐνη, παίζει λειτουργικό ρόλο στο φαινότυπο της νόσου. [78] Οι τεχνικές επικύρωσης κυμαίνονται από εργαλεία *in vitro*, ζωικά μοντέλα, έως την τροποποίηση ενός επιθυμητού στόχου σε ασθενείς με την υπό μελέτη νόσο. Ενώ κάθε προσέγγιση είναι έγκυρη από μόνη της, η αξιοπιστία του αποτελέσματος αυξάνεται σημαντικά από μια προσέγγιση πολλαπλής επικύρωσης. [82] Στην Εικόνα 3 παρουσιάζονται οι βασικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση και επικύρωση του βιολογικού στόχου. [83]



Εικόνα 3: Μέθοδοι ταυτοποίησης και επικύρωσης του βιολογικού στόχου [20]

2.1.3 Αναγνώριση μορίου οδηγού (hit compound)

Μόλις αναγνωρισθεί και καταχωρωθεί ένας πολλά υποσχόμενος στόχος, η φαρμακευτική έρευνα στοχεύει στον εντοπισμό μορίων που μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τον στόχο και να έχουν θετική βιολογική απόκριση/ δράση. Ένα μόριο οδηγός (hit compound) είναι μια ένωση η οποία παρουσιάζει την επιθυμητή δραστηριότητα, έναντι του στόχου, σε μια βιοδοκιμασία (screening assay). Υπάρχουν διάφοροι τρόποι εύρεσης μορίων οδηγών. Για παράδειγμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν τεχνικές διαλογής υψηλής ρυθμαπόδοσης (High-throughput screening) για την εύρεση μορίων οδηγών από χημικές βιβλιοθήκες, που περιλαμβάνουν χιλιάδες χημικές ενώσεις, να γίνουν μελέτες *in silico* εστιασμένες στο στόχο με χρήση βιβλιοθηκών ενώσεων, ή τεχνικών βασισμένων σε θραύσματα κ.ά.[4][82] Πρωταρχικός στόχος του συγκεκριμένου σταδίου είναι ο εντοπισμός μορίων οδηγών, από τα οποία θα προκύψουν οι ενώσεις οδηγοί (lead compounds). Τα επιβεβαιωμένα μόρια οδηγοί χωρίζονται σε ευρείες χημικές σειρές και κάθε σειρά αξιολογείται βάσει της δραστηριότητας, τις φυσικές, δομικές και χημικές ιδιότητές της, την επιλεκτικότητα που παρουσιάζει στο στόχο, την ευκολία και το κόστος σύνθεσής της και την δυνατότητα προστασίας πιθανής πνευματικής ιδιοκτησίας. Μετά την αρχική διαλογή των μορίων οδηγών, αυτά που ικανοποιούν τα παραπάνω κριτήρια και παρουσιάζουν υποσχόμενα αποτελέσματα για περαιτέρω ανάπτυξη, βελτιστοποιούνται για την επιλογή των ενώσεων οδηγών.[84]

2.1.4 Ταυτοποίηση ένωσης οδηγού (lead compound)

Οι ιδιότητες που πρέπει να έχει μια ένωση οδηγός είναι οι εξής: καθορισμένες σχέσεις δομής-δραστικότητας (structure activity relationship-SAR), να είναι απαλλαγμένη από υποκαταστάτες που πιθανόν ενέχουν τοξικότητα, να συντίθεται εύκολα, να είναι δυνατή η σύνθεση αναλόγων, να έχει εκλεκτικότητα για το στόχο, *in vivo* δράση και καλές φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Κατά την αξιολόγηση των πιθανών ενώσεων οδηγών χρησιμοποιούνται δευτερογενείς δοκιμές, που στοχεύουν στην αξιολόγηση φυσικοχημικών χαρακτηριστικών, στον πρώιμο προσδιορισμό της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης, στη μέτρηση της μεταβολικής σταθερότητας, στην αξιολόγηση της διαπερατότητας και της διαλυτότητας.[6]

2.1.5 Βελτιστοποίηση ένωσης οδηγού

Η βελτιστοποίηση μιας ένωσης οδηγού είναι η διαδικασία που ακολουθεί μετά την ταυτοποίηση της αρχικής ένωσης οδηγού και οδηγεί στην ανάπτυξη του υποψήφιου φαρμάκου. Το στάδιο αυτό περιλαμβάνει μια ανατροφοδοτούμενη διαδικασία σύνθεσης και βιολογικής αποτίμησης ούτως ώστε να προσδιοριστούν τα δομικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τη δράση, την αλληλεπίδραση με τον(τους) βιολογικό(ους) στόχο(ους) και τον μεταβολισμό. Για την ανάπτυξη ενός υποψηφίου φαρμάκου η δομή των ενώσεων οδηγών πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να βελτιωθεί η δράση, να μειωθεί η τοξικότητα και να προσδιοριστούν σχέσεις δομής-δραστικότητας με το στόχο, να επιτευχθεί ο επιθυμητός μεταβολισμός τους και να αξιολογηθεί μια σειρά ιδιοτήτων τους, συμπεριλαμβανομένης της εκλεκτικότητας και των μηχανισμών δέσμευσης. Ο σκοπός της βελτιστοποίησης της ένωσης οδηγού είναι η διατήρηση των ευνοϊκών ιδιοτήτων της, βελτιώνοντας παράλληλα τις ελλείψεις στη δομή της για την καλύτερη εξειδίκευση και επιλεκτικότητα με το στόχο. Σημαντικό ρόλο στο στάδιο αυτό παίζουν οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ενώσεων όπως και η σταθερότητα και η βιοδιαθεσιμότητα. Η γρήγορη ταυτοποίηση και βελτιστοποίηση της ένωσης οδηγού είναι απαραίτητη για την επίτευξη προόδου και την παραγωγή φαρμακευτικού προϊόντος [78],[82]

2.1.6 Φαρμακοτεχνική μορφή

Ένα υποψήφιο φάρμακο, πέραν των φαρμακοδυναμικών και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων του, της τοξικότητας και της βιολογικής του δράσης, χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένο μέγεθος, σχήμα και τρόπο χορήγησης.[79] Τα παραπάνω καθορίζουν

την φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμάκου. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας (Active Pharmaceutical Ingredient- API) καθορίζουν τη βέλτιστη φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμάκου για μια συγκεκριμένη οδό χορήγησης. Ακόμη, πριν την τελική μορφή αξιολογούνται οι ιδιότητες στερεάς κατάστασης (πολύμορφα, μέγεθος σωματιδίων, σχήμα σωματιδίων κ.λπ.), ιδιότητες σύνθεσης, η διαλυτότητα του API σε διάφορους διαλύτες και μέσα, η σταθερότητα του API με την προσθήκη διάφορων εκδόχων και η σταθερότητα του φαρμακευτικού σκευάσματος. Επίσης, σε αυτό το στάδιο μπορούν να βελτιστοποιηθούν ήδη υπάρχοντα φαρμακευτικά σκευάσματα τροποποιώντας την φαρμακοτεχνική μορφή και τον τρόπο χορήγησής τους, τροποποιώντας την μορφή και τα διάφορα έκδοχά τους για την δημιουργία συστημάτων ελεγχόμενης αποδέσμευσης ή/και παρατεταμένης αποδέσμευσης, νανογαλακτώματα κ.ά.[78]

2.2 Προ-κλινικές μελέτες

Οι προ-κλινικές μελέτες παρέχουν πληροφορίες για τη βιολογική δράση των νέων ενώσεων. Πρώτον, μελετάται η αρχική ένωση στην καθαρή της μορφή, ώστε να κριθεί αν είναι αποτελεσματική, και στη συνέχεια ελέγχεται η αποτελεσματικότητα της φαρμακοτεχνικής μορφής του υποψήφιου φαρμάκου. Η δράση της χημικής ένωσης μελετάται *in vitro* σε κυτταροκαλλιέργειες, σε απομονωμένους ιστούς οργάνων (*ex vivo*) και τελικά σε ολόκληρα πειραματόζωα (*in vivo*) καθώς αυτά αποτελούν μοντέλα αναπαραγωγής πολύπλοκων βιολογικών διεργασιών, με στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου, μέσω φαρμακολογικών δοκιμών και δοκιμών τοξικότητας.[79] Με την ολοκλήρωση των προ-κλινικών μελετών καθορίζεται η τελική φαρμακοτεχνική μορφή του φαρμάκου. Στην Εικόνα 4 δίνεται έμφαση στο στάδιο των προ-κλινικών δοκιμών κατά την ανάπτυξη του φαρμάκου.



Εικόνα 4: Στάδια ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκου με έμφαση τις προ-κλινικές μελέτες [78]

Η φαρμακολογία μελετά τη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική συμπεριφορά των ενώσεων, ενώ κατά τις τοξικολογικές μελέτες αξιολογούνται οι τοξικές επιδράσεις που μπορεί να προκαλέσει το φάρμακο στον οργανισμό.[78]

Πιο συγκεκριμένα, η φαρμακολογία διερευνά τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός αντιδρά/ανταποκρίνεται σε ένα φάρμακο, αξιολογώντας γνωστές παραμέτρους ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που αφορούν την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση του φαρμάκου.[78] Μπορεί να χωριστεί σε τρεις κατηγορίες: πρωτογενής φαρμακοδυναμική, δευτερογενής φαρμακοδυναμική και φαρμακολογία ασφαλείας. Η πρωτογενής φαρμακοδυναμική εξετάζει εάν το φάρμακο παράγει το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα *in vitro*. Εάν, δηλαδή, το φάρμακο οδηγεί στο αναμενόμενο βιολογικό αποτέλεσμα και σε ποια συγκέντρωση. Η δευτερογενής φαρμακοδυναμική εξετάζει πρόσθετες δράσεις του φαρμάκου, εκτός από το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα, και συμβάλει στην καλύτερη κατανόηση της ασφάλειας του φαρμάκου. Αυτές οι πληροφορίες είναι κρίσιμες για την κατανόηση των πιθανών "εκτός στόχου" (off target) δράσεων του φαρμάκου, των ανεπιθύμητων παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής ή της υπερδοσολογίας. Τέλος, η φαρμακολογία ασφαλείας εξετάζει την επίδραση του φαρμάκου σε ζωικά μοντέλα, όπως τρωκτικά και πρωτεύοντα, τα οποία θεωρούνται φαρμακολογικά σχετικά με τον άνθρωπο, δηλαδή το φάρμακο δρα στο σύστημα του πειραματόζωου με τρόπο παρόμοιο με αυτόν που θα δρούσε στον άνθρωπο.[85]

Οι τοξικολογικές μελέτες διεξάγονται κυρίως σε ζωικά μοντέλα και έχουν ως στόχο να προβλέψουν, όσο είναι εφικτό, τυχόν πιθανή τοξικότητα, δηλαδή ανεπιθύμητες δράσεις στους ανθρώπους που θα εκτεθούν στο φάρμακο. Η έκταση των συγκεκριμένων μελετών ποικίλλει ανάλογα με την επικείμενη χρήση του φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα, φάρμακα που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για θανατηφόρες ασθένειες απαιτούν λιγότερες τοξικολογικές δοκιμές, συγκριτικά με κάποιο φάρμακο που προορίζεται για χρήση στη θεραπεία μιας πιο χρόνιας διαταραχής. Πριν από την έναρξη κλινικών δοκιμών, τα περισσότερα φάρμακα αξιολογούνται για τον κίνδυνο γονοτοξικότητας-μεταλλαξιγένεσης, χρησιμοποιώντας για παράδειγμα μια βακτηριακή ανάλυση (Ames test). Επιπλέον, οι τοξικολογικές μελέτες προσπαθούν να προβλέψουν την υψηλότερη δόση που θα μπορούσε δυνητικά να χορηγηθεί σε ανθρώπους πριν εμφανιστεί τοξικότητα. Μόλις εντοπιστεί τοξικότητα στα ζωικά

μοντέλα, μελετάται εάν είναι αναστρέψιμη ή όχι. Απαιτούνται τοξικολογικές μελέτες με διάρκεια παρόμοια με αυτή της επικείμενης κλινικής δοκιμής. Τα αποτελέσματα από αυτές τις μελέτες είναι κρίσιμα για την αξιολόγηση του κατά πόσο το πιθανό όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου από τη χορήγηση του φαρμάκου σε ανθρώπους.[85] Τέλος, πραγματοποιούνται πρόσθετες τοξικολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου του φαρμάκου να προκαλέσει καρκίνο ή να οδηγήσει σε τερατογένεση.[79]

Τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται μια έντονη τάση αντικατάστασης των δοκιμών σε θηλαστικά πειραματόζωα, με εναλλακτικά μη θηλαστικά μοντέλα *in vivo*, στα οποία ανήκουν ο νηματώδης *Caenorhabditis elegans*, η μύγα *Drosophila melanogaster* και το ψάρι Zebrafish (*Danio rerio*). Αυτό συμβαίνει λόγω των ηθικών προβληματισμών που ανακύπτουν από τη χρήση θηλαστικών πειραματόζωων αλλά και του υψηλού κόστους και της αυξημένης πειραματικής δυσκολίας που παρουσιάζουν. Τα συγκεκριμένα μοντέλα παρέχουν πολυάριθμα πειραματικά πλεονεκτήματα στην ανακάλυψη και τον έλεγχο των φαρμάκων και στην αναγνώριση στόχων και μηχανισμών δράσης των υπό δοκιμή φαρμάκων.[86],[87]

Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι, οι προ-κλινικές μελέτες στα τελικά στάδια του προκλινικού ελέγχου θα πρέπει να διεξάγονται κάτω από κανόνες ορθής εργαστηριακής πρακτικής (Good Laboratory Practices- GLP), και η δε παραγωγή του υποψηφίου φαρμάκου σε μεγάλη κλίμακα για τις κλινικές μελέτες, με κανόνες ορθής πρακτικής παραγωγής (Good Manufacture Practices- GMP). Το σύστημα GLP είναι ένα δίκτυο διασφάλισης ποιότητας που περιλαμβάνει τον συντονισμό, την πραγματοποίηση, την παρατήρηση, την καταγραφή, την αρχειοθέτηση, τις συνθήκες αναφοράς και τις διαδικασίες διαχείρισης των προ-κλινικών μελετών για την ασφάλεια της ανθρώπινης υγείας και του περιβάλλοντος. Παράλληλα, το GMP καθορίζει και ελέγχει την ποιότητα και την αξιοπιστία του χώρου παραγωγής, του περιβάλλοντος, του εξοπλισμού εργαλείων και της παραγωγικής διαδικασίας, του προσωπικού και των πρώτων υλών.[88],[89]

2.3 Προετοιμασία και Υποβολή αίτησης για διεξαγωγή κλινικών μελετών

Στη συνέχεια, πριν την έναρξη των κλινικών δοκιμών, οι υπεύθυνοι ανάπτυξης των φαρμάκων πρέπει να υποβάλουν αίτηση στις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές της Αμερικής και της Ευρώπης, ανάλογα την επιθυμία του αιτούντος για το μέρος διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών, ώστε να πάρουν την ανάλογη έγκριση και να

ξεκινήσουν τις δοκιμές. Η αίτηση αυτή συνοψίζει τα δεδομένα της χημείας και της σταθερότητας της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας, μελέτες που χρησιμοποίησαν μεθόδους *in vitro*, δεδομένα για την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα που προήλθαν από μελέτες σε ζώα και οποιαδήποτε διαθέσιμα δεδομένα προηγούμενης ανθρώπινης εμπειρίας με το συγκεκριμένο φάρμακο. Η συγκεκριμένη έγκριση είναι υποχρεωτική και χωρίς αυτή δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν οι κλινικές μελέτες. Η διαδικασία αίτησης- έγκρισης υποβάλλεται από τον χορηγό-ερευνητή και αναλύεται εκτενέστερα στα επόμενα κεφάλαια. [78]

Με τον όρο «Χορηγός» ορίζεται το πρόσωπο, η επιχείρηση, το ινστιτούτο ή ο οργανισμός που είναι υπεύθυνος για την έναρξη, την διαχείριση και/ή τη χρηματοδότηση των κλινικών δοκιμών. Επίσης, με τον όρο «Ερευνητής» ορίζεται ο ιατρός ή το πρόσωπο που του έχει αναγνωρισθεί το δικαίωμα να διεξάγει τις κλινικές μελέτες λόγω επιστημονικών γνώσεων και επειδή διαθέτει την εμπειρία που απαιτείται για την περίθαλψη ασθενών. Ο ερευνητής είναι υπεύθυνος για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σε συγκεκριμένο κέντρο. Εάν η δοκιμή στο συγκεκριμένο κέντρο διεξάγεται από ομάδα, ο ερευνητής είναι ο υπεύθυνος για την ομάδα και μπορεί να αποκαλείται ως «κύριος ερευνητής».[90]

2.4 Κλινικές δοκιμές

Αφού πάρει έγκριση η αρχική αίτηση, ο ερευνητής μπορεί να ξεκινήσει τις κλινικές δοκιμές, οι οποίες διεξάγονται σε άτομα εθελοντές και έχουν σκοπό να απαντήσουν σε συγκεκριμένες ερωτήσεις σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του υπό δοκιμή φαρμάκου, να εξασφαλίσουν την άδεια κυκλοφορίας για το νέο φάρμακο και να παρέχουν ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία για την αντίστοιχη ασθένεια ή πάθηση. Οι κλινικές δοκιμές ταξινομούνται σε κλινικές δοκιμές Φάσης 0, Φάσης I, Φάσης II, Φάσης III και Φάσης IV. Ο ερευνητής σχεδιάζει ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο μελέτης για τις φάσεις 0, I, II,III των κλινικών δοκιμών, το οποίο πρέπει να ακολουθείται. Η φάση IV πραγματοποιείται μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά.[78],[91] Στην Εικόνα 5 που ακολουθεί παρουσιάζονται οι πέντε φάσεις των κλινικών δοκιμών και συνοψίζονται τα κύρια χαρακτηριστικά τους.



Εικόνα 5: Οι φάσεις των κλινικών δοκιμών

2.4.1 Κλινική Δοκιμή Φάσης 0 ή Early Phase 1

Η Φάση 0 δεν είναι υποχρεωτική και πραγματοποιείται για προαιρετικές διερευνητικές δοκιμές. Είναι μελέτες που πραγματοποιούνται σε μικρό δείγμα υγείων εθελοντών, συνήθως 10 - 15 ατόμων, με τη χορήγηση πολύ χαμηλών δόσεων του υπό δοκιμή φαρμάκου και για ελάχιστη διάρκεια, με στόχο τη συλλογή προκαταρκτικών δεδομένων σχετικά με τη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική και την δέσμευση στόχου του υποψήφιου φαρμάκου. Σκοπός αυτών των δοκιμών δεν είναι να εξεταστεί εάν το φάρμακο έχει θεραπευτικά αποτελέσματα αλλά να βελτιώσουν την προ-κλινική επιλογή των υποψήφιων φαρμάκων, ώστε οι κλινικές μελέτες να είναι πιο ενημερωμένες, ταχύτερες και αποτελεσματικότερες.[91]

2.4.2 Κλινική Δοκιμή Φάσης I

Όλες οι κλινικές δοκιμές ξεκινούν με μελέτες Φάσης I σε υγιή άτομα με στόχο να προσδιοριστεί εάν οι δράσεις που παρατηρούνται σε πειράματα σε ζώα παρατηρούνται και σε ανθρώπους. Στις περισσότερες περιπτώσεις, 20-100 υγείς εθελοντές συμμετέχουν στη μελέτη, οι οποίοι πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια επιλογής (π.χ. φύλο, ηλικία, όχι άλλη φαρμακευτική αγωγή, όχι εγκύους κ.ά.). Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις κατά τις οποίες χρησιμοποιούνται ασθενείς εθελοντές και όχι υγιή άτομα καθώς η θεραπεία είναι πιθανό να είναι επιβλαβής στα υγιή άτομα, τέτοιες περιπτώσεις είναι για παράδειγμα φάρμακα για καρκίνο σταδίου IV, HIV ή διαβήτη. Η φάση I δίνει έμφαση στην εκτίμηση της ασφάλειας του φαρμάκου και στην εύρεση των βασικών παρενεργειών που προκαλεί. Διαρκεί περίπου από 6 μήνες έως 1,5 χρόνο. Επιπλέον, στοχεύει στην εύρεση της αποτελεσματικότερης και ασφαλέστερης δόσης. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της χορήγησης εύρους δόσεων, που επίσης ονομάζονται μελέτες κλιμακωτής αύξησης δόσης. Το δοκιμαζόμενο εύρος

δόσεων σχετίζεται με το εύρος δόσης που προκαλεί τοξικότητα στα ζώα κατά τις προκλινικές δοκιμές. Ακόμη, από τις συγκεκριμένες δοκιμές καθορίζεται η φαρμακοκινητική του φαρμάκου στον άνθρωπο, μελετώντας την απορρόφηση, τον μεταβολισμό και την απέκκρισή του. Επίσης, μελετάται η επίδραση του σε βασικά όργανα και ιστούς (π.χ. μέσω της πίεσης, καρδιογραφήματος, εγκεφαλογραφήματος). Σχεδόν το 70% των φαρμάκων περνούν στην επόμενη φάση κλινικών δοκιμών.[78], [79]

2.4.3 Κλινική Δοκιμή Φάσης II

Οι δοκιμές φάσεις II διεξάγονται σε μεγαλύτερες ομάδες εθελοντών (100-300 άτομα) και έχουν ως στόχο να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και να συνεχίσουν τις αξιολογήσεις ασφαλείας της φάσης I. Στη συγκεκριμένη φάση οι εθελοντές είναι ασθενείς, οι οποίοι χωρίζονται στην ομάδα ελέγχου (control group) και στην ομάδα θεραπείας (treatment group). Επιπλέον, το πιο σημαντικό σημείο των κλινικών δοκιμών φάσης II είναι η εύρεση των βέλτιστων θεραπευτικών δόσεων με τις ελάχιστες παρενέργειες που θα χρησιμοποιηθούν στις μεγάλης κλίμακας μελέτες φάσης III. Οι συγκεκριμένες δοκιμές δεν επαρκούν για να επιβεβαιώσουν εάν το φάρμακο έχει την αναμενόμενη θεραπευτική δράση και διαρκούν περίπου 2 έτη. Εάν είναι εμφανής μια ευεργετική δράση του φαρμάκου και η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι αποδεκτά μικρή, τότε το φάρμακο προχωρά στη φάση III. Το μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας ανάπτυξης φαρμάκων παρατηρείται σε αυτό το στάδιο των κλινικών δοκιμών, με μόλις περίπου το 33% των φαρμάκων να περνούν στην επόμενη φάση δοκιμών.[78], [79]

2.4.4 Κλινική Δοκιμή Φάσης III

Οι μελέτες φάσης III είναι τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές και ελεγχόμενες δοκιμές, που πραγματοποιούνται σε μεγάλες ομάδες ασθενών εθελοντών, 300-3000 ατόμων ανάλογα με τη νόσο, και στοχεύουν στην τελική αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του φαρμάκου και στη σύγκριση με τις ήδη υπάρχουσες συμβατικές θεραπείες. Στη συγκεκριμένη φάση, αξιολογείται η σχέση οφέλους και κινδύνου του φαρμάκου και λόγω της μεγάλης διάρκειας της (2-4 έτη) είναι πιο πιθανόν να ανιχνευθούν μακροχρόνιες ή ασυνήθιστες παρενέργειες, παρέχοντας τα περισσότερα δεδομένα ασφαλείας. Επιπλέον, μελετάται η πιθανή αλληλεπίδραση του υπό δοκιμή φαρμάκου με άλλα φάρμακα καθώς τα άτομα που συμμετέχουν στην δοκιμή μπορεί να λαμβάνουν και κάποια άλλη φαρμακευτική αγωγή. Λόγω του μεγέθους τους και της συγκριτικά μεγάλης διάρκειας, οι δοκιμές Φάσης III είναι οι πιο ακριβές, χρονοβόρες και δύσκολες δοκιμές ως προς το σχεδιασμό και την εκτέλεση, ειδικά για θεραπείες χρόνιων παθήσεων. Τέλος, μόνο το 25-30% των φαρμάκων περνάνε τη φάση III. Στη

συνέχεια, ο χορηγός-ερευνητής υποβάλλει αίτηση για την έγκριση και κυκλοφορία του φαρμάκου.[78],[79]

2.5 Υποβολή αίτησης κυκλοφορίας νέου φαρμάκου και διαδικασία Έγκρισης

Μόλις ένα φάρμακο αποδειχθεί ασφαλές και αποτελεσματικό μετά τη φάση III, οι χορηγοί-ερευνητές υποβάλουν αίτηση στους αρμόδιους ρυθμιστικούς οργανισμούς όπως τον FDA (ΗΠΑ), τον EMA και τις εθνικές ρυθμιστικές αρχές (Ευρωπαϊκή Ένωση) προκειμένου να λάβουν έγκριση και παραχώρηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου στην αντίστοιχη αγορά. Οι αιτούντες πρέπει να τεκμηριώσουν μέσω κατάλληλων δεδομένων (διαδικασίες παρασκευής, φαρμακοχημικά χαρακτηριστικά, προ-κλινικές και κλινικές δοκιμές) ότι πληρούνται τα κριτήρια αποτελεσματικότητας και ασφάλειας και ότι το φάρμακο ικανοποιεί όλα τα γενικά πρότυπα ποιοτικού ελέγχου. Οι ρυθμιστικοί φορείς εξετάζουν όλα τα δεδομένα και εάν η αίτηση είναι δεκτή δίνουν στον αιτούντα έγκριση για την κυκλοφορία του φαρμάκου. Μετά την έγκριση, το νέο φάρμακο μπορεί να διατεθεί στην αγορά με συγκεκριμένη εμπορική ονομασία και έτσι να είναι διαθέσιμο για συνταγογράφηση από τους γιατρούς και χορήγηση από τους φαρμακοποιούς.[78], [79]

2.6 Κλινική Δοκιμή Φάσης IV- Φαρμακοεπαγρύπνιση

Οι κλινικές δοκιμές φάσης IV είναι γνωστές ως δοκιμές παρακολούθησης μετά την έγκριση ή δοκιμές παρακολούθησης φαρμάκων με στόχο την εξασφάλιση της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Πιο συγκεκριμένα, περιλαμβάνουν την φαρμακοεπαγρύπνιση, δηλαδή την παρακολούθηση της ασφάλειας και τη συνεχή τεχνική υποστήριξη του φαρμάκου μετά την έγκριση, κατά τη διάρκεια της πώλησης. Υπάρχουν πολυάριθμες στρατηγικές παρατήρησης και πρότυπα αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται στις συγκεκριμένες δοκιμές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας σε πραγματικές συνθήκες, καθώς γίνονται συγκριτικές μελέτες για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε πολλούς διαφορετικούς πληθυσμούς και εξετάζονται παρενέργειες που σχετίζονται με τη μακροχρόνια χρήση του φαρμάκου, καθώς και η συχνότητα και η σοβαρότητα των πολύ σπάνιων παρενεργειών. Οι μελέτες αυτές λόγω διάρκειας και μεγέθους πληθυσμού θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθούν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών Φάσης I-III. Μόνο με βάση τη μακροχρόνια εμπειρία θα αξιολογηθεί σωστά η σχέση κινδύνου-οφέλους και, επομένως, θα προσδιοριστεί η θεραπευτική αξία του νέου φαρμάκου. Οι μελέτες

Φάσης IV μπορεί να απαιτηθούν από τις ρυθμιστικές αρχές ή μπορεί να αναληφθούν από τη χορηγό εταιρεία για ανταγωνιστικούς σκοπούς ή άλλους λόγους. Εάν κατά τις δοκιμές Φάσης IV διαπιστωθούν επιβλαβείς επιδράσεις του φαρμακευτικού προϊόντος μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα την απόσυρση του φαρμάκου από την αγορά ή τη χρήση του μόνο για περιορισμένες καταστάσεις.[78], [79]

2.7 Ιδιαιτερότητες στην ανάπτυξη φαρμάκων για το κεντρικό νευρικό σύστημα

Η ανάπτυξη νέων φαρμάκων περιέχει αρκετές προκλήσεις όπως της έλλειψης αποτελεσματικότητας κατά τις κλινικές δοκιμές, του τεράστιου κόστους διάθεσης του νέου φαρμάκου στην αγορά και της συμμόρφωσης με ολοένα και πιο αυστηρούς κανονισμούς. Ωστόσο, η ανάπτυξη νέων φαρμάκων για διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπως η νόσος Alzheimer, παρουσιάζει επιπρόσθετα μοναδικές προκλήσεις συγκριτικά με άλλες ασθένειες. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ελλιπής κατανόηση της βιολογίας των πολυπαραγοντικών ασθενειών του ΚΝΣ, η παρουσία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (blood-brain barrier, BBB) που περιορίζει την είσοδο των μορίων στον εγκέφαλο και η έλλειψη σχετικών ζωικών μοντέλων που να προσομοιάζουν τον ανθρώπινο εγκέφαλο για τη δοκιμή των νέων φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται δυσκολία στην πρόβλεψη του σωστού στόχου και στην μείωση των τοξικών παρενεργειών που εμφανίζουν τα συγκεκριμένα φάρμακα κατά τη διαδικασία ανάπτυξής τους αλλά και ελλιπής μετάφραση των προ-κλινικών δεδομένων από τα ζωικά μοντέλα σε χρήσιμα δεδομένα στον άνθρωπο.[92]

Κατά την φάση I ελέγχεται η διείσδυση του φαρμάκου στον εγκέφαλο μέσω του BBB. Ο BBB στον άνθρωπο περιέχει p-γλυκοπρωτεϊνικούς μεταφορείς και άλλους μηχανισμούς, οι οποίοι πολύ πιθανό να μην εμφανίζονται στα τρωκτικά. Επομένως, είναι πολύ πιθανό, η διείσδυση στο ΚΝΣ στα ζωικά μοντέλα για AD να μην αποτελεί αποτελεσματικό οδηγό για την διαπερατότητα του BBB στον άνθρωπο. Ακόμη, είναι απαραίτητη η μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (cerebrospinal fluid- CSF) κατά την φάση I. Τα επίπεδα CSF επιτρέπουν τον προσδιορισμό της αναλογίας πλάσματος/CSF, η οποία βοηθάει να διαπιστωθεί εάν τα περιφερικά επίπεδα προβλέπουν έκθεση του ΚΝΣ στο φάρμακο και εάν τα επίπεδα του CSF είναι συμβατά με εκείνα που δείχνουν θεραπευτικά αποτελέσματα σε ζωικά μοντέλα AD.[93] Στην Εικόνα 6 παρουσιάζονται συνοπτικά οι προκλήσεις που παρατηρούνται στην ανάπτυξη φαρμάκων για το ΚΝΣ.



Εικόνα 6: Προκλήσεις στην ανάπτυξη φαρμάκων για το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα [92]

3. Υπεύθυνοι φορείς για την αξιολόγηση και έγκριση φαρμάκων

Όλα τα φάρμακα, πρωτότυπα και γενόσημα, πρέπει να έχουν εγκριθεί από την ρυθμιστική αρχή που διέπει την αντίστοιχη αγορά, τόσο πριν περάσουν στη φάση των κλινικών δοκιμών όσο και πριν εισαχθούν στην αγορά, όπως αναφέρθηκε στα στάδια ανάπτυξης των φαρμάκων. Σύμφωνα με τη νομοθεσία, ένα φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του, ώστε να πάρει άδεια κυκλοφορίας.[94] Οι ΗΠΑ και η Ευρώπη αποτελούν τις δύο βασικές αγορές παγκοσμίως και αντιμετωπίζουν τις παραπάνω προκλήσεις με την εφαρμογή διαφορετικών ρυθμιστικών διαδικασιών.[95] Ενώ, οι ΗΠΑ βασίζονται σε μια αυστηρά συγκεντρωτική διαδικασία μέσω του FDA, η Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) πρέπει να συντονίζει τις λειτουργίες των 27 κρατών μελών μέσω του EMA.[94]

3.1 Αρμόδιοι φορείς στην Ευρώπη

Πριν το 1995, η ρύθμιση των φαρμακευτικών προϊόντων στην ΕΕ ελεγχόταν από 15 Εθνικές Ρυθμιστικές Αρχές που εκπροσωπούσαν τα αντίστοιχα κράτη μέλη. Έτσι, για

να μπορέσει να κυκλοφορήσει ένα φάρμακο στην ΕΕ, ο αιτών έπρεπε να υποβάλλει ξεχωριστή αίτηση σε κάθε εθνική ρυθμιστική αρχή. Αυτή η διαδικασία ήταν πολύ χρονοβόρα και κοστοβόρα, και εγκυμονούσε τον κίνδυνο για διαφορετικά αποτελέσματα.[96] Οι προσπάθειες για την εναρμόνιση και την τυποποίηση των Ευρωπαϊκών κανονισμών που αφορούν την έγκριση φαρμακευτικών προϊόντων είχαν ξεκινήσει πριν από τη δημιουργία της ΕΕ, με την Οδηγία 65/65/ΕΟΚ το 1965.[97] Το 1995, η ΕΕ ίδρυσε τον EMA με σκοπό να συγκεντρώσει το έργο αυτών των ρυθμιστικών φορέων και να στέλνει τις συστάσεις του στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή.[96] Έτσι, εισήχθη μια διαφανής διαδικασία για την ανάπτυξη, διαβούλευση, οριστικοποίηση και εφαρμογή των φαρμακευτικών κατευθυντήριων γραμμών σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.[95]

Στην ΕΕ, η διαδικασία έγκρισης φαρμάκων εποπτεύεται από έναν συνασπισμό ομοσπονδιακών οργανισμών που περιλαμβάνει τον EMA, την Ευρωπαϊκή Επιτροπή και τις αρμόδιες εθνικές αρχές των κρατών μελών της. Ο EMA και οι εθνικοί φορείς αξιολογούν τις αιτήσεις και αποστέλλουν επιστημονικές εισηγήσεις-συστάσεις στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή που λαμβάνει τις τελικές αποφάσεις. Οι αρμόδιες εθνικές αρχές παίζουν σημαντικό ρόλο, κυρίως στο στάδιο έγκρισης των κλινικών δοκιμών.[96] Ο EMA απαρτίζεται από επτά επιστημονικές επιτροπές οι οποίες αξιολογούν τα υπό δοκιμή φάρμακα σε όλα τα στάδια ανάπτυξής τους. Επιπλέον, διαθέτει συμβουλευτικές ομάδες εργασίας και συναφείς ομάδες, που αποτελούνται από Ευρωπαίους εμπειρογνώμονες, προερχόμενους από τους εθνικούς αρμόδιους φορείς των κρατών μελών της ΕΕ και έχουν υποστηρικτικό ρόλο για τις επιτροπές. Πιο συγκεκριμένα, η Επιτροπή Φαρμακευτικών Προϊόντων για Ανθρώπινη Χρήση (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) αξιολογεί την αίτηση για το νέο φαρμακευτικό σκεύασμα και εκδίδει σύσταση όσον αφορά την καταλληλότητά του να κυκλοφορήσει στην αγορά. Η επιτροπή απαρτίζεται από ένα μέλος και έναν αναπληρωτή από κάθε κράτος μέλος της ΕΕ, καθώς και από την Ισλανδία και τη Νορβηγία, και εξετάζει διάφορες πτυχές που αφορούν το υποψήφιο φάρμακο, όπως η ασφάλεια, η ποιότητα και ο τρόπος δράσης του.[98]

Η κλινική έρευνα στην Ευρώπη ρυθμίζεται με έναν ομοιόμορφο τρόπο βάσει ενός ενιαίου νομικού πλαισίου. Όλα τα κράτη μέλη συμμορφώνονται στο άρθρο 9 παράγραφο 8 της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ (Clinical Trials Directive) του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου όσον αφορά την προσέγγιση των νομοθεσιών, κανονισμών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την εφαρμογή των βέλτιστων κλινικών πρακτικών κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σχετικά με τα φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.[99] Η Οδηγία

στοχεύει στη μείωση της γραφειοκρατίας, την επιτάχυνση της διαδικασίας έρευνας και ανάπτυξης, την βελτίωση των υπό δοκιμή φαρμακευτικών προϊόντων, την εναρμόνιση των διαδικασιών, την αύξηση της διαφάνειας των κλινικών δοκιμών και την ενίσχυση της προστασίας των ασθενών. Επιπλέον, απαιτεί ηθικό έλεγχο και εξουσιοδότηση των αιτούντων από τις αρμόδιες εθνικές αρχές πριν την εγγραφή συμμετεχόντων, την παρασκευή φαρμάκων σύμφωνα με τις πρακτικές GMP και την αυστηρή τήρηση των αρχών GCPs. Για τη μεταφορά της Οδηγίας στο εθνικό δίκαιο, κάθε κράτος μέλος της ΕΕ έπρεπε να αλλάξει το νομικό του πλαίσιο που αφορούσε την κλινική έρευνα φαρμάκων για να πληροί τις απαιτήσεις της Οδηγίας. Με την εφαρμογή της Οδηγίας 2001/20/ΕΚ, η πραγματοποίηση της κλινικής έρευνας στην Ευρώπη άλλαξε ριζικά. [100]

Ωστόσο, το ισχύον νομοθετικό πλαίσιο στην ΕΕ για τις κλινικές δοκιμές πρόκειται να αλλάξει από τις 31 Ιανουαρίου του 2022 καθώς σύμφωνα με την απόφαση (ΕΕ) 2021/240 της Επιτροπής, της 13^{ης} Ιουλίου 2021, καταργείται η Οδηγία 2001/20/ΕΚ, ιδίως το άρθρο 82 παράγραφος 3, και τίθεται σε ισχύ ο κανονισμός (ΕΕ) 536/2014 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 16ης Απριλίου 2014.[101] Ο καινούριος κανονισμός στοχεύει στην αύξηση του αριθμού των κλινικών δοκιμών που διεξάγονται στην ΕΕ καθώς περιέχει νέες αρχές και διατάξεις που αποσκοπούν στην εξουδετέρωση των περιορισμών της Οδηγίας, στην προώθηση της καλύτερης εναρμόνισης και στην αύξηση της διαφάνειας στην αναφορά των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών.[102] Σύμφωνα με τον κανονισμό 536/2014, ο οργανισμός σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, δημιουργεί και διατηρεί την «Πύλη της ΕΕ» και τη «Βάση δεδομένων της ΕΕ» για την υποβολή δεδομένων και πληροφοριών που αφορούν τις κλινικές δοκιμές φαρμάκων που προορίζονται για τον άνθρωπο.[101] Το σύστημα αυτό ονομάζεται Clinical Trials Information System (CTIS) και επιτρέπει τη χρήση ενός ενιαίου συνόλου εγγράφων για την ταυτόχρονη και εναρμονισμένη συμμετοχή των κρατών μελών, τα οποία εξακολουθούν να διέπονται από εθνικούς κανόνες, αλλά θα πρέπει να τηρούν τα νέα χρονοδιαγράμματα της διαδικασίας. Ταυτόχρονα, η δημιουργία και χρήση του CTIS θα οδηγήσει σε μια πιο εύκολη διαδικασία έγκρισης των κλινικών δοκιμών σε περισσότερες από μία χώρες της ΕΕ.[85]

3.2 Αρμόδιος φορέας στην Αμερική

Οι ΗΠΑ διαθέτουν ένα από τα πιο αυστηρά συστήματα ελέγχου και έγκρισης νέων φαρμάκων στον κόσμο. Ο FDA, που ιδρύθηκε το 1906, αποτελεί έναν κεντρικό ομοσπονδιακό οργανισμό που εξετάζει και ρυθμίζει τα βιοϊατρικά προϊόντα, εποπτεύει τις κλινικές δοκιμές, την άδεια κυκλοφορίας και τη διαδικασία διαχείρισης κινδύνου, ενώ

δεν μπορούν να ληφθούν εξουσιοδοτήσεις σε κρατικό επίπεδο. Όλα τα τρόφιμα, τα φάρμακα, τα καλλυντικά και τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα βρίσκονται κάτω από την εποπτεία και τη ρύθμιση του FDA.[96]

Ο FDA ανήκει στο Υπουργείο Υγείας και Ανθρώπινων Υπηρεσιών των ΗΠΑ και αποτελείται από διάφορα Κέντρα και Γραφεία. Κύριο ρόλο στη διαδικασία έγκρισης φαρμάκων παίζουν το Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας Φαρμάκων (Center for Drug Evaluation and Research - CDER) και το Κέντρο Αξιολόγησης και Έρευνας Βιολογικών Προϊόντων (Center for Biologics Evaluation and Research - CBER).[103] Το CDER διασφαλίζει τη διάθεση ασφαλών και αποτελεσματικών φαρμάκων για τη βελτίωση της υγείας των Αμερικανών πολιτών. Πιο συγκεκριμένα, ασχολείται με τα μη συνταγογραφούμενα και τα συνταγογραφούμενα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών και γενόσημων φαρμάκων.[104] Το CBER διασφαλίζει πως τα βιολογικά φάρμακα είναι ασφαλή, αποτελεσματικά και διαθέσιμα σε όσους τα χρειάζονται βάσει της ομοσπονδιακής νομοθεσίας.[105] Επιπλέον, σύμφωνα με τους κανονισμούς του FDA, υπάρχει ένα Θεσμικό Συμβούλιο Αναθεώρησης (Institutional Review Board - IRB), που παρακολουθεί την κλινική έρευνα, διασφαλίζοντας την προστασία των δικαιωμάτων των ανθρώπων που συμμετέχουν ως υποκείμενα στην έρευνα και έχει την εξουσία να εγκρίνει, να απαιτεί τροποποιήσεις ή να απορρίπτει την έρευνα.[85],[106]

Τέλος, όλα τα φάρμακα θα πρέπει να συμμορφώνονται σύμφωνα με τον τίτλο 21 (title 21) του Κώδικα Ομοσπονδιακών Κανονισμών (Code of Federal Regulations -CFR). Ο CFR είναι μια ετήσια κωδικοποίηση των γενικών και μόνιμων κανόνων που δημοσιεύονται στο Ομοσπονδιακό Μητρώο από τα εκτελεστικά τμήματα και τις υπηρεσίες της Ομοσπονδιακής Κυβέρνησης. Ο τίτλος 21 είναι το τμήμα του CFR που αφορά τα φάρμακα και τα τρόφιμα στις ΗΠΑ για τον FDA, την Υπηρεσία Επιβολής νομοθεσίας σχετικά με τα Φάρμακα (Drug Enforcement Administration - DEA), και το γραφείο Εθνικής Πολιτικής Ελέγχου Φαρμάκων (Office of National Drug Control Policy).[103]

3.3 Βαθμός ευθυγράμμισης των φορέων της Ευρώπης με της Αμερικής στις αποφάσεις έγκρισης κυκλοφορίας φαρμάκων

Τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική οι πληροφορίες που υποβάλλονται στις ρυθμιστικές αρχές σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του υποψήφιου φαρμάκου είναι ίδιες. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της υλοποίησης των τεχνικών απαιτήσεων για τα φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, που

ορίζονται από τον Διεθνή Οργανισμό για την Εναρμόνιση (International Council for Harmonisation -ICH) που ιδρύθηκε από την Ευρώπη, την Αμερική και την Ιαπωνία. Η πρώτη Διεθνής Διάσκεψη Εναρμόνισης πραγματοποιήθηκε το 1990. Αποστολή του ICH είναι να επιτευχθεί εναρμόνιση παγκοσμίως, ώστε να διασφαλιστεί ότι θα παραχθούν ασφαλή, αποτελεσματικά και υψηλής ποιότητας φάρμακα με τον πιο αποδοτικό τρόπο, [95] και να υπάρχει αμοιβαία αποδοχή των ερευνητικών δεδομένων και προστασία της δημόσιας υγείας. Αυτό επιτυγχάνεται με την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών από το ICH για την τυποποίηση των κλινικών πρακτικών και των τεχνικών απαιτήσεων για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, συμπεριλαμβανομένης της ίδρυσης και διαχείρισης εργαστηρίων ποιοτικού ελέγχου και της άμεσης ενημέρωσης σχετικά με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων.[96] Ωστόσο, ο χρόνος, το κόστος και η διαδικασία αναθεώρησης των κλινικών δοκιμών και της αίτησης άδειας κυκλοφορίας των δύο φορέων είναι διαφορετικά.[95]

Συνήθως, υποστηρίζεται πως οι διαδικασίες αναθεώρησης του FDA είναι πολύ πιο χρονοβόρες συγκριτικά με αυτές του EMA και καλό θα ήταν να τροποποιηθούν ώστε να διευκολυνθεί η έγκριση φαρμάκων και να εξισωθεί η διαθεσιμότητα φαρμάκων στην ΕΕ και τις ΗΠΑ.[107] Όμως, στην πραγματικότητα, σύμφωνα με τους Downing *et al*, [108] οι χρόνοι έγκρισης φαρμάκων είναι σημαντικά μικρότεροι στον FDA από τον EMA. Πιο συγκεκριμένα οι Downing *et al*, σύγκριναν το χρόνο έγκρισης για τις κλινικές δοκιμές και για την άδεια κυκλοφορίας παρόμοιων φαρμάκων για το διάστημα 2001-2010 και βρήκαν πως για την πρώτη έγκριση ο μέσος χρόνος ήταν 303 μέρες για τον FDA και 366 για τον EMA, και για την τελική άδεια ήταν 322 ημέρες και 366 αντίστοιχα. Για τα ίδια φάρμακα, το 63.7% αυτών ήταν διαθέσιμα πρώτα στην αμερικάνικη αγορά και κατά μέσο όρο 90 ημέρες νωρίτερα.[108]

4. Στάδια έγκρισης φαρμάκων στην Ευρώπη και την Αμερική

Κατά βάση, ο EMA και ο FDA έχουν τους ίδιους στόχους: προάγουν τη δημόσια υγεία, αξιολογούν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων και συνεργάζονται με ειδικό επιστημονικό προσωπικό για τη βελτίωση των διαδικασιών ανάπτυξης των φαρμάκων. Και οι δύο οργανισμοί απαιτούν προ-κλινικές δοκιμές, έγκριση για τη μετάβαση στις κλινικές δοκιμές, τρεις φάσεις κλινικών δοκιμών και μια διαδικασία τελικής έγκρισης του υποψήφιου φαρμακευτικού προϊόντος. Ωστόσο, παρατηρούνται διαφορές στις διαδικασίες έγκρισης τόσο στο στάδιο των κλινικών δοκιμών όσο και στην τελική άδεια κυκλοφορίας.[96] Παρακάτω αναφέρονται

συνοπτικά οι διαδικασίες έγκρισης ανάλογα με την κατηγορία φαρμάκου, το είδος έγκρισης και την χώρα διεξαγωγής κλινικών δοκιμών/ κυκλοφορίας του φαρμάκου.

4.1 Στάδια έγκρισης φαρμάκων από τις αρμόδιες αρχές στην Ευρώπη

Ο EMA παρέχει υψηλής ποιότητας αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων μέσω μιας διαφανούς διαδικασίας ανάπτυξης, οριστικοποίησης και εφαρμογής κατευθυντήριων γραμμών. Η διαδικασία έγκρισης φαρμάκων στις ευρωπαϊκές χώρες χωρίζεται σε δύο φάσεις: την αίτηση κλινικής δοκιμής (Clinical Trial Application - CTA) και την αίτηση άδειας κυκλοφορίας (Marketing Authorization Application - MAA).[95]

4.1.1 Η διαδικασία Clinical Trial Application (CTA)

Η CTA είναι μια νομότυπη αίτηση που αποτελείται από στοιχεία που αφορούν την ποιότητα και την παρασκευή του υποψήφιου φαρμάκου, τοξικολογικά και φαρμακολογικά δεδομένα, πιθανά προηγούμενα κλινικά δεδομένα που σχετίζονται με το υπό δοκιμή φάρμακό, το πρωτόκολλο των κλινικών δοκιμών και το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητή.[99] Η CTA κατατίθεται στην αρμόδια εθνική αρχή του κράτους μέλους της ΕΕ και την Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας οι οποίες εξετάζουν και αξιολογούν την αίτηση με σκοπό να εγκρίνουν την έναρξη των κλινικών δοκιμών στη χώρα αυτή. Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται μόνο μετά από έγκριση.[95] Ο αιτών καταθέτει την αίτηση στην αρμόδια εθνική αρχή, η οποία εξετάζει την εγκυρότητά της και χορηγεί την άδεια έναρξης των κλινικών δοκιμών εντός 60 ημερολογιακών ημερών από την ημερομηνία κατάθεσής της.[99] Επιπλέον, μέσω της Διαδικασίας Εθελοντικής Εναρμόνισης (Voluntary Harmonisation Procedure - VHP) δίνεται η δυνατότητα για υποβολή μιας αίτησης CTA σε πολλά κράτη μέλη παράλληλα ώστε να πραγματοποιηθεί μια ενιαία συνδυασμένη επιστημονική αξιολόγηση και να διευκολυνθεί η ταυτόχρονη έναρξη κλινικών δοκιμών σε πολλαπλά κράτη. Η διαδικασία αυτή ξεκίνησε το 2009 και το CTIS σύστημα που τίθεται σε ισχύ από 31 Ιανουαρίου 2022, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελεί εξέλιξη αυτού.[85] Στο κεφάλαιο 5 θα πραγματοποιηθεί περαιτέρω ανάλυση όσον αφορά την διαδικασία αίτησης CTA.

4.1.2 Marketing Authorization Application (MAA)

Η MAA υποβάλλεται μόνο αφού έχουν ολοκληρωθεί και οι τρεις φάσεις των κλινικών δοκιμών και αποτελεί την τελική διαδικασία έγκρισης κυκλοφορίας του υποψήφιου φαρμάκου στην Ευρωπαϊκή αγορά.[95] Η MAA περιλαμβάνει όλα τα δεδομένα και τις αναλύσεις των προ-κλινικών και κλινικών δοκιμών καθώς και φαρμακοκινητικά

δεδομένα, δεδομένα παραγωγής και προτεινόμενη ετικέτα.[109] Η Ευρώπη διαθέτει πολλαπλές δομές και διοικητικές διαδικασίες για την απόκτηση άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα. Στην ΕΕ υπάρχουν τέσσερις διαφορετικοί τρόποι ώστε ένα φάρμακό να λάβει την έγκριση άδειας κυκλοφορίας ανάλογα με την κατηγορία του φαρμάκου και την επιθυμία του κατασκευαστή.[95]

Η κεντρική διαδικασία (centralized procedure) έγκρισης περιλαμβάνει μία μόνο αίτηση για την χορήγηση ενιαίας άδειας κυκλοφορίας, η οποία έχει ισχύ σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ, καθώς και στις χώρες του Ευρωπαϊκού Οικονομικού χώρου (ΕΟΧ), δηλαδή Ισλανδία, Λιχτενστάιν και Νορβηγία.[94] Η κεντρική διαδικασία ελέγχεται μέσω του EMA. Μετά την υποβολή της αίτησης, η οποία πρέπει να είναι στην αγγλική γλώσσα, ο EMA ελέγχει την πληρότητα και τη συμμόρφωσή της, βάσει των κατευθυντήριων γραμμών της ΕΕ. Η διαδικασία αυτή πρέπει να ολοκληρωθεί εντός δέκα ημερών από την ημερομηνία κατάθεσης. Στη συνέχεια, ο EMA έχει 210 ημέρες για να εξετάσει την αίτηση, ορίζοντας εμπειρογνώμονες που την αξιολογούν και αναφέρουν την απόφασή τους στην CHMP. Έπειτα, η CHMP υποβάλλει έκθεση για την αποδοχή ή την απόρριψη της αίτησης. Τέλος η εισήγηση αυτή διαβιβάζεται στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία πρέπει να εγκρίνει ή να απορρίψει την αίτηση εντός 90 ημερών.[95] Η κεντρική διαδικασία είναι υποχρεωτική για ορισμένες κατηγορίες φαρμάκων, όπως εκείνων που παρασκευάζονται με μεθόδους βιοτεχνολογίας και γενετικής μηχανικής, για παράδειγμα, φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου, του HIV/AIDS, του διαβήτη, για νευροεκφυλιστικές διαταραχές, όπως το Alzheimer, ιογενείς λοιμώξεις, αυτοάνοσα νοσήματα και άλλες δυσλειτουργίες του ανοσοποιητικού και όλα τα υποψήφια ορφανά φάρμακα. Στις μέρες μας τα περισσότερα καινοτόμα φάρμακα εγκρίνονται μέσω της κεντρικής διαδικασίας.[109]

Η εθνική διαδικασία (national procedure) είναι αυτή που επιτρέπει στους αιτούντες να λάβουν άδεια κυκλοφορίας μόνο σε ένα κράτος μέλος. Για τη λήψη εθνικής άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να υποβληθεί αίτηση στην αρμόδια εθνική αρχή του κράτους, η οποία παρέχει την έγκριση.[94] Κάθε αρμόδια εθνική αρχή έχει τους δικούς της εθνικούς κανόνες, οι οποίοι είναι σε συμμόρφωση με τους Ευρωπαϊκούς κανονισμούς. Η διαδικασία αυτή είναι προσιτή ακόμη και για μικρές επιχειρήσεις καθώς το κόστος είναι μικρό και επίσης δε χρειάζεται μετάφραση στα αγγλικά. Η συγκεκριμένη διαδικασία δημιουργεί μια βάση για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης. Στα πλαίσια της εθνικής διαδικασίας δεν μπορούν να εγγραφούν και να αδειοδοτηθούν οι κατηγορίες φαρμάκων που αναφέρθηκαν στην κεντρική διαδικασία. [95]

Χρησιμοποιώντας την αποκεντρωμένη διαδικασία (decentralized procedure) οι αιτούντες μπορούν να υποβάλουν αίτηση για αδειοδότηση ενός φαρμάκου ταυτόχρονα σε περισσότερες από μία χώρες της ΕΕ για προϊόντα που δεν έχουν πάρει ακόμη έγκριση σε κανένα κράτος μέλος της ΕΕ και ουσιαστικά δεν εμπίπτουν στις κατηγορίες του καταλόγου των υποχρεωτικών φαρμάκων της κεντρικής διαδικασίας.[94] Αναγνωρίζεται ως μια πολύ αποτελεσματική διαδικασία. Ο αιτών υποβάλλει σε μια εθνική ρυθμιστική αρχή την αίτηση και μια λίστα με όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη (Concerned Member States - CMSs), προσδιορίζοντας ένα κράτος μέλος αναφοράς (Reference Member State - RMS).[95] Η αίτηση που υποβάλλεται περιλαμβάνει πληροφορίες για την ποιότητα, την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια καθώς και διοικητικές λεπτομέρειες. Επικυρώνεται από τα CMSs και το RMS, το δε τελευταίο αποστέλλει μια έκθεση αξιολόγησης σε όλα τα CMSs.[109] Τα CMSs μπορούν να προβάλλουν οποιεσδήποτε αντιρρήσεις και αν δεν μπορούν να καταλήξουν σε συμφωνία, στη συνέχεια η CHMP παρεμβαίνει και παίρνει την τελική απόφαση λαμβάνοντας υπόψη τις εξηγήσεις του αιτούντος. Ωστόσο, μια αρνητική απόφαση μπορεί να επηρεάσει την άδεια κυκλοφορίας σε πολλές χώρες.[95]

Κατά την αμοιβαία διαδικασία (mutual procedure) ένα φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να λάβει άδεια κυκλοφορίας και σε άλλα CMSs πέρα από το RMS, από το οποίο έχει ήδη εγκριθεί. Ο αιτών υποβάλλει τον ίδιο φάκελο με τις απαραίτητες πληροφορίες σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ, από τα οποία επιθυμεί να λάβει έγκριση. Αυτό που αξιολογεί πρώτο την αίτηση, γίνεται το RMS και κοινοποιεί την απόφασή του στα υπόλοιπα κράτη μέλη που έχουν λάβει αίτηση και γίνονται CMSs. Η βιομηχανία των γενόσημων φαρμάκων χρησιμοποιεί κατά βάση τον συγκεκριμένο τύπο διαδικασίας έγκρισης φαρμάκων.[94]

4.2 Στάδια έγκρισης φαρμάκων από τον FDA

Ο FDA αποτελεί μία από τις πιο αυστηρές ρυθμιστικές αρχές για τον έλεγχο και την έγκριση νέων φαρμάκων στον κόσμο με κύριο σκοπό του την προώθηση και την προστασία της δημόσιας υγείας. Υπάρχουν 5 διαφορετικοί τύποι διαδικασιών έγκρισης φαρμάκων που έχουν καθοριστεί από τον FDA.[94]

4.2.1 Η διαδικασία Investigational New Drug application (IND)

Η αίτηση IND κατατίθεται από τον αιτούντα στον FDA για την έναρξη κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους, μόνο εφόσον έχει διαπιστωθεί πως το φάρμακο είναι ασφαλές από τα δεδομένα των προ-κλινικών δοκιμών (final reports).[109] Παρόμοια με την αίτηση CTA, η αίτηση IND δίνει μια πλήρη περιγραφή της χημείας, της παραγωγής και των ελέγχων,

των φαρμακολογικών και τοξικολογικών πληροφοριών που προκύπτουν από τις προκλινικές δοκιμές σε πειραματόζωα και οποιασδήποτε προηγούμενης ανθρώπινης εμπειρίας με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν καθώς και το πρωτόκολλο των κλινικών δοκιμών και το ενημερωτικό φυλλάδιο του ερευνητή. Μόλις υποβληθεί η αίτηση IND, ο αιτών πρέπει να περιμένει 30 ημερολογιακές ημέρες πριν ξεκινήσει οποιαδήποτε κλινική δοκιμή. Σε αυτό το διάστημα, ο FDA εξετάζει την αίτηση IND ως προς την ασφάλεια, για να διασφαλίσει την συμμετοχή των εθελοντών κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών.[95] Η διαδικασία IND θα αναλυθεί περαιτέρω στο κεφάλαιο 5.

4.2.2 Η διαδικασία New Drug Application (NDA)

Η αίτηση NDA μπορεί να υποβληθεί μετά το πέρας των τριών φάσεων των κλινικών δοκιμών, αφού το φάρμακο κριθεί ασφαλές και αποτελεσματικό και δεν παρουσιάζει παράλογους κινδύνους για τους ασθενείς. Η αίτηση περιλαμβάνει πληροφορίες που περιέχονται στην αίτηση IND (προ-κλινικά δεδομένα, φαρμακοκινητικά και τοξικολογικά δεδομένα, δεδομένα παραγωγής και ανάπτυξης) καθώς και τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών. Οι προ-κλινικές, οι κλινικές αναφορές και η ανάλυση κινδύνου- οφέλους μελετώνται και αξιολογούνται από το CDER. Η διαδικασία έγκρισης μιας αίτησης NDA μπορεί να διαρκέσει από δύο μήνες έως αρκετά χρόνια, μέχρι να αξιολογηθεί από τους κατάλληλους εμπειρογνώμονες, κατά μέσο όρο η τελική άδεια κυκλοφορίας δίνεται μετά από δύο χρόνια.[109]

4.2.3 Η διαδικασία Abbreviated New Drug Application (ANDA)

Η αίτηση ANDA αποτελεί μια απλουστευμένη αίτηση για την έγκριση γενόσημων φαρμάκων. Ο αιτών δεν υποχρεούται να επαναλάβει τις κλινικές δοκιμές που έγιναν για το αρχικό, πρωτότυπο φάρμακο, πρέπει όμως να αποδείξει πως το φάρμακο είναι ίδιο και βιοϊσοδύναμο με το φάρμακο αναφοράς.[94] Η ANDA υποβάλλεται στο CDER και στο Γραφείο Γενόσημων Φαρμάκων, [Office of Generic Drugs (OGD)], όπου εξετάζεται και εγκρίνεται. Αφού ληφθεί η έγκριση, το γενόσημο φάρμακο μπορεί να παρασκευαστεί και να διατεθεί στην αγορά ως μια ασφαλής, αποτελεσματική και χαμηλότερου κόστους εναλλακτική θεραπευτική λύση.[95]

4.2.4 Η διαδικασία Therapeutic Biologics Application (BLA)

Σε αυτή την κατηγορία αίτησης περιλαμβάνονται βιολογικά φάρμακα όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι κυτοκίνες, οι αυξητικοί παράγοντες, τα ένζυμα, τα θρομβολυτικά προοριζόμενα για θεραπευτική χρήση, τα οποία παράγονται από ζωικά μοντέλα ή μικροοργανισμούς, καθώς και ανοσοτροποποιητές. Αποτελεί διαφορετική

αίτηση έγκρισης από την αίτηση IND ενός υπό δοκιμή φαρμάκου που δεν σχετίζεται με βιολογικά φάρμακα και εξετάζεται από το CBER του FDA.[103]

4.2.5 Drug Application for Over The Counter (OTC) Drugs

Αναφέρεται σε μη συνταγογραφούμενα φάρμακα, τα οποία όμως παίζουν σημαντικό ρόλο στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης της Αμερικής. Τα φάρμακα OTC θεωρούνται ασφαλή και αποτελεσματικά και είναι διαθέσιμα στους πολίτες χωρίς να απαιτείται ιατρική συνταγή από τους επαγγελματίες υγείας. Η αξιολόγηση και η έγκριση των φαρμάκων OTC γίνεται από τον FDA και πιο συγκεκριμένα από το Γραφείο Μη Συνταγογραφούμενων Φαρμάκων του CDER.[110]

Στα κεφάλαια 5 και 6, που ακολουθούν, θα γίνει αναλυτική περιγραφή των στοιχείων, των διαδικασιών, του χρόνου και του κόστους για την έγκριση έναρξης των κλινικών δοκιμών τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική μέσω της διαδικασίας CTA και IND αντίστοιχα.

5. Σύγκριση των απαιτούμενων προς εξέταση στοιχείων κατά τη διαδικασία αξιολόγησης και έγκρισης έναρξης των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη (διαδικασία CTA) και στην Αμερική (διαδικασία IND)

Η χορήγηση ενός νέου υποψήφιου φαρμάκου σε ανθρώπους ενέχει εγγενείς κινδύνους που εγείρουν ανησυχίες δεοντολογικού χαρακτήρα και όχι μόνο. Για την ελαχιστοποίηση της εγγενούς επικινδυνότητας των υποψήφιων φαρμάκων, οι επιστήμονες, οι κλινικοί γιατροί και οι ρυθμιστικές αρχές βελτιώνουν συνεχώς την διαδικασία αξιολόγησης και έγκρισης των υποψήφιων φαρμάκων για την χρήση τους σε κλινικές δοκιμές. Στις διαδικασίες αξιολόγησης, βασικές προϋποθέσεις αποτελούν η συγκέντρωση και η παρουσίαση επιστημονικών δεδομένων για την δραστικότητα και τοξικότητα του υποψήφιου φαρμάκου από *in vitro* δοκιμασίες, πειράματα σε ευκαρυωτικές κυτταρικές σειρές και *in vivo* δοκιμασίες σε ζωικά μοντέλα, καθώς και η τήρηση ενός συνόλου αρχών που προστατεύουν τα δικαιώματα, την ακεραιότητα και την εμπιστευτικότητα των εθελοντών συμμετεχόντων. Δεδομένα τα οποία αποκτήθηκαν από την βιβλιογραφία και από το προ-κλινικό στάδιο ανάπτυξης φαρμάκων.

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 4, ο σκοπός τόσο της διαδικασίας CTA όσο και της IND είναι να αξιολογηθούν τα προ-κλινικά δεδομένα του υποψήφιου φαρμάκου και ο σχεδιασμός της κλινικής μελέτης, ώστε να επιτραπεί η μετάβαση σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Ωστόσο, οι δύο τύποι αιτήσεων πληρούν διαφορετικές απαιτήσεις,

αποτελούμενες από μη ταυτόσημα στοιχεία τα οποία όμως επικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό. Για την διαδικασία μετάβασης από τις προ-κλινικές στις κλινικές μελέτες, τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική, υποβάλλεται ένας φάκελος, που περιέχει ένα πλήθος εγγράφων προς αξιολόγηση, στους αρμόδιους φορείς.[85] Στον Πίνακα 6 παρατίθενται οι κύριες ενότητες του φακέλου για την κάθε διαδικασία.

Πίνακας 6: Κύριες ενότητες των φακέλων έγκρισης υποψήφιων φαρμάκων για μετάβαση από τις προ-κλινικές στις κλινικές δοκιμές στην Ευρώπη και στην Αμερική

Κύριες ενότητες φακέλου στην Ευρώπη	Κύριες ενότητες φακέλου στην Αμερική
<ul style="list-style-type: none"> • Συνοδευτική επιστολή • Έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής • Πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών • Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ερευνητή • Φάκελος Δοκιμαζόμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (ΦΔΦΠ) • Φάκελος Μη Δοκιμαζόμενων Φαρμακευτικών Προϊόντων • Συμπληρωματικά έγγραφα 	<ul style="list-style-type: none"> • Πληροφορίες Χορηγού-Ερευνητή • Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ερευνητή • Πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών • Πληροφορίες Χημείας, Κατασκευής και Ελέγχου • Φαρμακολογικές και τοξικολογικές πληροφορίες • Περίληψη προηγούμενης ανθρώπινης εμπειρίας με το φαρμακευτικό προϊόν • Συμπληρωματικά έγγραφα

5.1 Κοινά σημεία των απαιτούμενων εγγράφων των δύο διαδικασιών

Οι παραπάνω ενότητες των φακέλων αποτελούνται από ένα πλήθος εγγράφων που παρουσιάζουν τόσο αλληλοεπικαλύψεις όσο και διαφορές. Μελετώντας αυτά τα έγγραφα παρατηρούμε πως οι κύριες απαιτούμενες πληροφορίες των δύο διαδικασιών είναι παρόμοιες εμφανίζοντας μικρές διαφοροποιήσεις. Στον Πίνακα 7 συνοψίζονται τα κύρια κοινά σημεία των φακέλων των δύο διαδικασιών.

Πίνακας 7: Κοινά απαιτούμενα έγγραφα έγκρισης υποψήφιων φαρμάκων για μετάβαση από τις προ-κλινικές στις κλινικές δοκιμές στην Ευρώπη και στην Αμερική

Κοινά απαιτούμενα έγγραφα	Ονομασία εγγράφου στην Ευρώπη	Ονομασία εγγράφου στην Αμερική	Σχόλια
Σύνοψη γνωστών προ-κλινικών και κλινικών πληροφοριών	Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ερευνητή (ΕΦΕ) ή Έγγραφο που αντικαθιστά το ΕΦΕ	Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ερευνητή	Πληροφορίες για τον σχεδιασμό και τον στόχο των κλινικών δοκιμών και στοιχεία για τη συμμόρφωση με βασικές πληροφορίες του πρωτοκόλλου
Δεδομένα για την ποιότητα του Δοκιμαζόμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος	Φάκελος Δοκιμαζόμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (ΦΔΦΠ)	Πληροφορίες Χημείας, Κατασκευής και Ελέγχου Φαρμακολογικές και τοξικολογικές πληροφορίες Περίληψη προηγούμενης ανθρώπινης εμπειρίας με το φαρμακευτικό προϊόν	Επιστημονικά δεδομένα για την ποιότητα, δραστηριότητα και τοξικότητα του υπό δοκιμή φάρμακο
Πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών	Πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών	Πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών	Αναλυτικό πλάνο δοκιμής του φαρμάκου στον άνθρωπο
Διασφάλιση συμμόρφωσης ερευνητή	Έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής	Έντυπο FDA 1572 Δήλωση Ερευνητή	Δέσμευση ερευνητή για παροχή ακριβών και επαρκών πληροφοριών και συμμόρφωση διαδικασιών με GCP και ισχύουσα νομοθεσία
Πληροφορίες ερευνητών και κέντρων	Πληροφορίες ερευνητών και κέντρων	Πληροφορίες ερευνητών και κέντρων	Βιογραφικά σημειώματα ερευνητών, πληροφορίες κέντρων διεξαγωγής κλινικών δοκιμών

Στη συνέχεια επεξηγούνται περισσότερο τα συγκεκριμένα έγγραφα, παρέχοντας αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα στοιχεία που πρέπει να περιλαμβάνουν.

5.1.1 Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ερευνητή (ΕΦΕ) (Investigator’s Brochure - IB)

Η αίτηση για τη χορήγηση άδειας για τη διενέργεια κλινικής δοκιμής πρέπει να συνοδεύεται από ένα Ενημερωτικό Φυλλάδιο Ερευνητή (ΕΦΕ) τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική.[99], [103] Το ΕΦΕ είναι παρόμοιο με τις πληροφορίες συνταγογράφησης ή το φυλλάδιο οδηγιών χρήσης, όμως αφορά ένα υπό δοκιμή φάρμακο. Σε αυτό συνοψίζονται τόσο όλες οι γνωστές προ-κλινικές όσο και οι γνωστές κλινικές πληροφορίες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου.[85] Σκοπός του είναι να κάνει γνωστές, στους κλινικούς γιατρούς, στους ερευνητές αλλά και σε

όσους συμμετέχουν στη δοκιμή, πληροφορίες για τον σχεδιασμό και τον στόχο των κλινικών δοκιμών αλλά και στοιχεία για τη συμμόρφωση με βασικές πληροφορίες του πρωτοκόλλου, όπως η δόση, η συχνότητα/ διάστημα χορήγησης των δόσεων, οι μέθοδοι χορήγησης και η πιθανότητα τοξικότητας του φαρμάκου, παρουσιάζοντας τις «αναμενόμενες» ανεπιθύμητες ενέργειες, με βάση τις μέχρι τώρα παρατηρήσεις.[99], [103]

Στην Ευρώπη, το περιεχόμενο, η μορφή και οι διαδικασίες για την ενημέρωση του ΕΦΕ πρέπει να συμμορφώνονται με το άρθρο 8 παράγραφος 1 της οδηγίας 2005/28/ΕΚ της Ευρωπαϊκής Επιτροπής για τον καθορισμό αρχών και λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική για τα υπό έρευνα φάρμακα, καθώς και των απαιτήσεων για την έγκριση της παρασκευής ή εισαγωγής τέτοιων προϊόντων και με το έγγραφο Κατευθυντήριες γραμμές της Κοινότητας για την Ορθή Κλινική Πρακτική (CPMP/ICH/135/95). Αντί του ΕΦΕ, μπορεί να χρησιμοποιηθεί εγκεκριμένη περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος (ΠΧΠ), αν το δοκιμαζόμενο φαρμακευτικό προϊόν έχει άδεια κυκλοφορίας σε οποιοδήποτε κράτος μέλος ή χώρα ΙCH και χρησιμοποιείται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας.[99]

Στην Αμερική, το ΕΦΕ απαιτείται για κλινικές δοκιμές που διεξάγονται από έναν χορηγό, ενώ δεν είναι υποχρεωτικό έγγραφο για έναν χορηγό – ερευνητή.[103] Τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική, το ΕΦΕ ενημερώνεται τουλάχιστον ετησίως, για όση διάρκεια το φάρμακο υποβάλλεται σε κλινικές δοκιμές, ώστε να διασφαλιστεί πως οι αναγραφόμενες πληροφορίες είναι επικαιροποιημένες.[99], [103]

5.1.2 Δεδομένα για την ποιότητα του Δοκιμαζόμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος

Από τις πιο σημαντικές ενότητες των δύο φακέλων, που απαιτούνται για την έγκριση των κλινικών δοκιμών τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική, είναι αυτές που σχετίζονται με την ποιότητα του δοκιμαζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος.[85]

Στην Ευρώπη, τα έγγραφα αυτά συγκεντρώνονται στον Φάκελο Δοκιμαζόμενου Φαρμακευτικού Προϊόντος (ΦΔΦΠ) (Investigational Medicinal Product Dossier- IMPD), που περιέχει πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα οποιουδήποτε δοκιμαζόμενου φαρμακευτικού προϊόντος (δηλ. προϊόν αναφοράς και εικονικό σκεύασμα), την παρασκευή και τον έλεγχο του ΔΦΠ και δεδομένα από προ-κλινικές μελέτες και από προηγούμενη κλινική χρήση του, εάν υπάρχει. Αυτά τα στοιχεία συγκεντρώνονται στις εξής ενότητες: εισαγωγικές παρατηρήσεις, ποιοτικά δεδομένα, μη κλινικά φαρμακολογικά και τοξικολογικά δεδομένα, προηγούμενα δεδομένα κλινικών δοκιμών.

Ο ΦΔΦΠ θα πρέπει να περιέχει λεπτομερή πίνακα περιεχομένων και γλωσσάρι όρων, ενώ δεν θα πρέπει να είναι ογκώδης και οι πληροφορίες του πρέπει να είναι συνοπτικές.[99]

Οι αντίστοιχες ενότητες για την διαδικασία IND είναι οι: πληροφορίες χημείας, κατασκευής και ελέγχου (Chemistry, Manufacturing and Control Information - CMC), φαρμακολογικές και τοξικολογικές πληροφορίες (Pharmacology and Toxicology Information), περίληψη προηγούμενης ανθρώπινης εμπειρίας με το υπό δοκιμή φάρμακο (Previous Human Experience with the Investigational Drug).[103] Στη συνέχεια αναλύονται οι συγκεκριμένες κατηγορίες εγγράφων.

5.1.2.1 Ποιοτικά δεδομένα χημείας, κατασκευής, ελέγχου και φαρμακοκινητικής

Προτού μπορέσει να χορηγηθεί ένα νέο φάρμακο σε ανθρώπους, ο αιτών πρέπει να διαβεβαιώσει τις ρυθμιστικές αρχές πως το φάρμακο παρασκευάζεται κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες, παρέχοντας πληροφορίες για τη χημική και φαρμακευτική σύσταση, τόσο για τη δραστική φαρμακευτική ουσία όσο και για το φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο είναι έτοιμο για χορήγηση. Οι πληροφορίες για τη δραστική φαρμακευτική ουσία θα πρέπει να προέρχονται από συνεχείς δοκιμές ώστε να διασφαλιστεί πως το φάρμακο πληροί συγκεκριμένα κριτήρια ταυτότητας, καθαρότητας, σταθερότητας και δράσης. Τα κριτήρια αυτά είναι απαραίτητα για να αποδεικνύεται πως το φάρμακο δεν περιέχει προσμίξεις και παραμένει καθαρό, διατηρώντας την δράση του, τουλάχιστον για όσο διαρκεί η έρευνα. Επίσης, παρέχονται πληροφορίες για το φαρμακευτικό σκεύασμα, το οποίο επίσης θα πρέπει να υποστηρίζεται με δεδομένα αναλύσεων και αποδεκτών αποτελεσμάτων που αφορούν την ταυτότητα, την δράση, την ποιότητα και την καθαρότητα. Ακόμη, είναι απαραίτητο να αποδεικνύεται η σταθερότητα του (στοιχεία για το πως η ποιότητα ποικίλλει με την πάροδο του χρόνου υπό την επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η θερμοκρασία, η υγρασία, το φως κ.ά.) τουλάχιστον για όσο διαρκεί η κλινική μελέτη, ώστε να είναι γνωστή η διάρκεια ζωής του προϊόντος και οι συνιστώμενες συνθήκες αποθήκευσής του. Τα παραπάνω στοιχεία ανανεώνονται και εξελίσσονται με την πάροδο του χρόνου, καθώς βελτιστοποιείται η παραγωγή του φαρμάκου. Απαιτούνται επίσης πληροφορίες για το εικονικό (placebo) φάρμακο, εάν περιλαμβάνεται στην κλινική μελέτη.[85], [99], [103]

Η φαρμακοκινητική εξετάζει τον τρόπο επεξεργασίας του φαρμάκου από τον ανθρώπινο οργανισμό συναρτήσει του χρόνου. Πιο αναλυτικά, οι πληροφορίες οι οποίες συγκεντρώνονται στα συγκεκριμένα έγγραφα αφορούν το πώς απορροφάται

το φάρμακο μετά τη χορήγηση, πού κατανέμεται, πως μεταβολίζεται και πώς απεκκρίνεται από τον ανθρώπινο οργανισμό. Αυτές οι μελέτες, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2, κυμαίνονται από την *in vitro* ταυτοποίηση μικρομοριακών μεταβολιτών του φαρμάκου έως τη μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα, τα ούρα και τα κόπρανα που λαμβάνονται από τα πειραματόζωα, στα οποία χορηγείται το φάρμακο.[85],[31],[35]

5.1.2.2 Φαρμακολογικά και τοξικολογικά δεδομένα

Ο αιτών θα πρέπει επίσης να παράσχει περιλήψεις μη κλινικών φαρμακολογικών και τοξικολογικών δεδομένων για οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στην κλινική δοκιμή. Ακόμη, ο φάκελος περιλαμβάνει έναν κατάλογο αναφοράς των μελετών που έχουν ήδη διεξαχθεί, καθώς και κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές. Στην Ευρώπη, εάν ζητηθούν, θα πρέπει να είναι διαθέσιμα τα δεδομένα των μελετών και αντίγραφα των αναφορών, ενώ στην Αμερική κατατίθενται από την αρχή στο φάκελο.[31],[35] Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2, η φαρμακολογία διερευνά τον τρόπο με τον οποίο ο οργανισμός αντιδρά/ανταποκρίνεται σε ένα φάρμακο και οι τοξικολογικές μελέτες διεξάγονται κυρίως σε ζωικά μοντέλα και έχουν ως στόχο να προβλέψουν, όσο είναι εφικτό, τυχόν πιθανές τοξικότητες, δηλαδή ανεπιθύμητες ή αρνητικές εκβάσεις, στους ανθρώπους που θα εκτεθούν στο φάρμακο.[79]

5.1.2.3 Προηγούμενα δεδομένα ανθρώπινης εμπειρίας με το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν

Δεδομένα κλινικών δοκιμών και ανθρώπινης εμπειρίας πρέπει να υποβάλλονται με μια λογική δομή παρέχοντας περιλήψεις όλων των διαθέσιμων δεδομένων από προηγούμενες κλινικές δοκιμές και ανθρώπινη εμπειρία με τα προτεινόμενα δοκιμαζόμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Όλες οι μελέτες θα πρέπει να έχουν διεξαχθεί σύμφωνα με τις αρχές GCP. Εάν το υπό δοκιμή φάρμακο έχει ερευνηθεί ή κυκλοφορήσει στο παρελθόν σε οποιαδήποτε χώρα, πρέπει να παρέχονται λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της προτεινόμενης δοκιμής ή τη λογική της σχεδίασής της.[99], [103]

Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις, τόσο στη διαδικασία έγκρισης στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική, η ποσότητα πληροφοριών για τα δεδομένα ποιότητας ποικίλει για το δοκιμαζόμενο φαρμακευτικό προϊόν. Για παράδειγμα, αν το δοκιμαζόμενο φαρμακευτικό προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε κάποιο κράτος μέλος της ΕΕ ή σε άλλη χώρα ICH, τότε στην Ευρώπη κατατίθεται, ένας απλοποιημένος ΦΔΦΠ με

παραπομπή στην προηγούμενη υποβολή μέσω επιστολής. Αντίστοιχα, στην περίπτωση της διαδικασίας IND της Αμερικής, ο αιτών θα πρέπει να παρέχει μια επιστολή εξουσιοδότησης διασταύρωσης των πληροφοριών με την υπάρχουσα αίτηση IND. Ακόμη, ο όγκος των ποιοτικών πληροφοριών που περιλαμβάνουν οι φάκελοι ποικίλει ανάλογα την ποσότητα των πληροφοριών που διατίθενται (π.χ. αν το υπό δοκιμή φάρμακο διερευνάται βάσει υπάρχουσας αίτησης ή είναι εντελώς καινούριο). [99], [103]

5.1.3 Πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης

Το πρωτόκολλο της κλινικής μελέτης αποτελεί το αναλυτικό πλάνο για το πως το υπό δοκιμή φάρμακο θα αξιολογηθεί σε ανθρώπους. Οι ποιοτικές πληροφορίες και τα μη κλινικά δεδομένα αξιολόγησης ασφάλειας που έχουν ήδη συλλεγεί συνοψίζονται και ενσωματώνονται στο σχέδιο μελέτης. Τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά και τα δεδομένα βιοδιαθεσιμότητας του φαρμάκου καθορίζουν την οδό χορήγησής του. Οι φαρμακοκινητικές μελέτες καθορίζουν πόσο συχνά θα χορηγείται το φάρμακο, τα δε μη κλινικά ευρήματα ασφάλειας των τοξικολογικών μελετών σε πειραματόζωα καθορίζουν τη δόση του φαρμάκου και τον τρόπο παρακολούθησης των εθελοντών για πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Όλα αυτά τα στοιχεία περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο.[85] Επιπλέον, το πρωτόκολλο περιλαμβάνει σχετικές πληροφορίες όσον αφορά την αξιολόγηση της κλινικής δοκιμής από την επιτροπή δεοντολογίας του εκάστοτε κράτους μέλους στην Ευρώπη και του αρμόδιου τμήματος του CDER ή του CBER στην Αμερική, αντίστοιχα.[99],[103] Ακόμη, ο φάκελος αίτησης στην Ευρώπη πρέπει να περιλαμβάνει και μια περίληψη του πρωτοκόλλου.[99] Πέρα από τη σύνοψη ποιοτικών πληροφοριών και μη κλινικών δοκιμών, στο πρωτόκολλο περιέχονται τα εξής βασικά στοιχεία: η μελέτη πληθυσμού, η επιλογή δόσης και το σχέδιο παρακολούθησης ασφαλείας. Ακολουθεί αναλυτική επεξήγησή τους.

5.1.3.1 Μελέτη πληθυσμού

Βασικό κομμάτι του πρωτοκόλλου αποτελεί η επιλογή του πληθυσμού στον οποίο θα χορηγηθεί το υπό δοκιμή φαρμακευτικό προϊόν. Κατά το σχεδιασμό των κλινικών δοκιμών, όπου ένα νέο φάρμακο χορηγείται σε ανθρώπους για πρώτη φορά (First-In-Human, FIH study), αποφασίζεται εάν είναι ασφαλές να δοκιμαστεί το φάρμακο σε υγιείς εθελοντές ή αν θα ήταν καταλληλότερο να δοκιμαστεί κατευθείαν στον προβλεπόμενο πληθυσμό ασθενών, για τους οποίους η αποδεκτή ανοχή κινδύνου μπορεί να είναι υψηλότερη. Για χρόνιες ασθένειες, είναι σημαντικό ο ασφαλής σχεδιασμός της κλινικής μελέτης να υποστηρίζει τη χρόνια χορήγηση του φαρμάκου. Δεδομένου ότι, πολλά ογκολογικά φάρμακα έχουν σημαντικές παρενέργειες μπορεί να

δοκιμαστούν αρχικά μόνο σε ασθενείς με καρκίνο τελικού σταδίου, στους οποίους το προφίλ κινδύνου/οφέλους του φαρμάκου είναι αποδεκτό. Μια άλλη πτυχή που πρέπει να αξιολογηθεί είναι εάν ένα φάρμακο μπορεί να παρουσιάσει αρνητικές μακροπρόθεσμες συνέπειες στον πληθυσμό που θα υποβληθεί σε θεραπεία.[85]

5.1.3.2 Επιλογή δόσης

Σημαντικό επίσης τμήμα του πρωτοκόλλου αποτελεί η χορήγηση ασφαλούς δόσης στους εθελοντές που συμμετέχουν στις κλινικές δοκιμές. Με βάση τις προ-κλινικές αξιολογήσεις ασφαλείας, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2, επιλέγεται μια δόση έναρξης που είναι απίθανο να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες παρενέργειες. Συνήθως, κατά το σχεδιασμό μιας μελέτης FIH, το φάρμακο δοκιμάζεται σε χαμηλή δόση, σε μικρό αριθμό ατόμων και αξιολογείται η ασφάλειά του για μια διάρκεια που καθορίζεται από το φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ του φαρμάκου. Εάν η ασφάλεια είναι αποδεκτή, μία υψηλότερη δόση αξιολογείται με παρόμοιο τρόπο σε μια άλλη ομάδα ατόμων. Η κλιμάκωση δόσης συνεχίζεται έως ότου επιτευχθεί ένα ασφαλές και κατάλληλο φαρμακοδυναμικό προφίλ, ή παρατηρηθούν μη αποδεκτά ευρήματα ασφαλείας ή το επίπεδο της δόσης πλησιάσει την τιμή στην οποία παρατηρήθηκαν μη αποδεκτά ευρήματα ασφαλείας στις προ-κλινικές μελέτες. Σε ορισμένες μελέτες, επιπλέον άτομα αξιολογούνται σε αυτό το επίπεδο δόσης για να ληφθούν περαιτέρω δεδομένα ασφαλείας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι σημαντικό να επιλεγεί μια δόση που μπορεί να έχει δυνητικά άμεσο όφελος για τους ασθενείς που έχουν εγγραφεί στη συγκεκριμένη μελέτη FIH. Σε αυτές ανήκουν οι σπάνιες ασθένειες, στις οποίες υπάρχει μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών, στους οποίους μπορεί να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.[85]

5.1.3.3 Σχέδιο παρακολούθησης ασφαλείας

Το σχέδιο παρακολούθησης κλινικής ασφαλείας, που πρέπει να υποβληθεί ως κομμάτι του πρωτοκόλλου, έχει σχεδιαστεί για να αξιολογηθεί η πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας στους συμμετέχοντες, εθελοντές, η οποία μπορεί να έχει εντοπιστεί από τις προ-κλινικές μελέτες, μπορεί να είναι ιδιαίτερης σημασίας για τον πληθυσμό ασθενών ή μπορεί να εμφανίζεται σε μια κατηγορία φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με τον ίδιο στόχο ή δρουν στο ίδιο μονοπάτι. Θα πρέπει να αναφερθούν οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να προκύψουν, σε ποια δόση εμφανίζεται τοξικότητα και το ενδεχόμενο διάστημα που μπορεί να εκδηλωθεί μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.[85]

5.1.4 Διασφάλιση Συμμόρφωσης Ερευνητή

Στην Ευρώπη, κατατίθεται το έντυπο αίτησης κλινικής δοκιμής, το οποίο περιλαμβάνει πληροφορίες που αφορούν το χορηγό και τους ερευνητές. Η υπογραφή του χορηγού επιβεβαιώνει πως ο ερευνητής παρέχει ακριβείς πληροφορίες, τα έγγραφα περιλαμβάνουν πλήρη αναφορά των διαθέσιμων στοιχείων, οι κλινικές δοκιμές θα διενεργηθούν σύμφωνα με το πρωτόκολλο και θα αναφερθούν πληροφορίες σχετικές με τις εικαζόμενες απροσδόκητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τα αποτελέσματα, σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία.[99]

Το αντίστοιχο έγγραφο για την Αμερική είναι το Έντυπο FDA 1572 Δήλωση Ερευνητή (Statement of Investigator). Πριν την έναρξη των κλινικών δοκιμών είναι απαραίτητο ο χορηγός να λάβει υπογεγραμμένο το έντυπο FDA 1572 από τον ερευνητή. Εάν ο χορηγός είναι και ερευνητής πρέπει επίσης να το υπογράψει. Υπογράφοντας το συγκεκριμένο έντυπο, ο χορηγός-ερευνητής συμφωνεί, μεταξύ άλλων, πως η κλινική μελέτη θα πραγματοποιηθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, διασφαλίζει ότι πληρούνται οι απαιτήσεις για τη λήψη συγκατάθεσης, μετά από ενημέρωση της IRB και συμμορφώνεται με όλες τις απαιτήσεις σχετικά με τις υποχρεώσεις των κλινικών ερευνητών (π.χ. αναφορά ανεπιθύμητων παρενεργειών, τήρηση αρχείων). Σημαντικό είναι πως η έγκριση από το IRB δε χρειάζεται να ληφθεί πριν την υποβολή του IND, ενώ αντίθετα το υπογεγραμμένο έντυπο FDA 1572 αποτελεί προϋπόθεση για τη λήψη έγκρισης από το IRB πριν από την έναρξη των κλινικών δοκιμών.[103]

5.1.5 Πληροφορίες ερευνητών και κέντρων

Τέλος, οι δύο φάκελοι θα πρέπει να περιλαμβάνουν σύντομα και πρόσφατα βιογραφικά σημειώματα των κύριων ερευνητών και πληροφορίες για όλα τα κέντρα στα οποία πρόκειται να διεξαχθούν οι κλινικές μελέτες.[99], [103]

5.2 Διαφοροποιήσεις των απαιτούμενων εγγράφων για τις δύο διαδικασίες

Πέρα των ομοιοτήτων που παρουσιάζουν τα απαιτούμενα έγγραφα για τις δύο διαδικασίες έγκρισης, τα οποία αναφέρθηκαν στον Πίνακα 7, εμφανίζουν και κάποιες διαφορές. Στον Πίνακα 8 συνοψίζονται τα διαφορετικά απαιτούμενα έγγραφα για την κάθε διαδικασία.

Πίνακας 8: Διαφορετικά απαιτούμενα έγγραφα για την έγκριση κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη και στην Αμερική

Επιπλέον απαιτούμενα έγγραφα φακέλου στην Ευρώπη	Επιπλέον απαιτούμενα έγγραφα φακέλου στην Αμερική
<ul style="list-style-type: none"> • Συνοδευτική Επιστολή • Αποδεικτικό Συμμόρφωσης με τους Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής • Συνολικός κίνδυνος και εκτίμηση οφέλους • Άλλα έγγραφα • Απόδειξη πληρωμής παράβολου • Έγγραφα που αφορούν τους συμμετέχοντες εθελοντές 	<ul style="list-style-type: none"> • Έντυπο FDA 1571 Investigational New Drug Application • Έντυπο FDA 3674 Πιστοποίηση Συμμόρφωσης • Πιθανότητα εξάρτησης και κατάχρησης του φαρμάκου • Ραδιενεργά φάρμακα • Επισημάνσεις ετικέτας

Η διαδικασία έγκρισης από τους Ευρωπαϊκούς φορείς απαιτεί επιπλέον έγγραφα συγκριτικά με αυτά της Αμερικής, όπως φαίνεται στον Πίνακα 7. Στην συνέχεια αναλύεται περισσότερο το περιεχόμενο αυτών των εγγράφων. Στο κεφάλαιο 5.2.1 παρουσιάζονται τα έγγραφα που αφορούν την Ευρωπαϊκή διαδικασία, ενώ στο κεφάλαιο 5.2.2 αυτά που είναι απαραίτητα για την διαδικασία έγκρισης στην Αμερική.

5.2.1 Επιπλέον απαραίτητα έγγραφα για τη διαδικασία CTA

5.2.1.1 Συνοδευτική επιστολή

Στην Ευρώπη, ο αιτών θα πρέπει να υποβάλει υπογεγραμμένη συνοδευτική επιστολή μαζί με την αίτηση. Στο θέμα θα πρέπει να αναφέρεται ο αριθμός EudraCT, ο οποίος λαμβάνεται από το Κοινοτικό Σύστημα Κλινικών Δοκιμών EudraCT, στο οποίο εγγράφονται όλες οι κλινικές δοκιμές που διεξάγονται στην Ευρώπη, και προσδιορίζει το πρωτόκολλο για μια δοκιμή, ενώ ταυτόχρονα θα πρέπει να εφίσταται η προσοχή στις ιδιομορφίες της δοκιμής. Ωστόσο, ενώ δεν είναι απαραίτητη η επανάληψη πληροφοριών, οι οποίες περιλαμβάνονται ήδη στο έντυπο αίτησης της κλινικής δοκιμής, υπάρχουν οι εξής εξαιρέσεις που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται: συγκεκριμένα στοιχεία που αφορούν τους εθελοντές π.χ. ανήλικοι, αν πρόκειται για μελέτη FIH, αν υπάρχει επιστημονική οδηγία σχετικά με την κλινική δοκιμή από τον EMA ή την αρμόδια εθνική αρχή ενός κράτους μέλους ή τρίτης χώρας, και αν αποτελεί τμήμα ενός προγράμματος παιδιατρικής έρευνας. Ακόμη, θα πρέπει να αναφέρεται εάν το υπό δοκιμή φάρμακο ή το οποιοδήποτε άλλο φαρμακευτικό προϊόν χρησιμοποιηθεί

αλλά δεν είναι το δοκιμαζόμενο, πχ placebo αποτελεί ναρκωτική ή ψυχοτρόπος ουσία. Τέλος, θα πρέπει να αναφέρεται επακριβώς το σημείο του φακέλου όπου περιλαμβάνονται οι αναλυτικές πληροφορίες ασφαλείας αναφοράς για να εκτιμηθεί η σοβαρότητα μιας πιθανής ανεπιθύμητης παρενέργειας.[99]

5.2.1.2 Αποδεικτικό Συμμόρφωσης με τους Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής

Τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική, οι κλινικές μελέτες θα πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τους Κανόνες GCP. Οι κανόνες GCP ορίζουν επίσης τις απαιτήσεις για την έγκριση της παρασκευής ή της εισαγωγής των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση. Στην Ευρωπαϊκή διαδικασία έγκρισης όμως, θα πρέπει να κατατίθεται πιστοποίηση συμμόρφωσης με τους GCPs, ενώ η υποβολή του συγκεκριμένου εγγράφου είναι προαιρετική στην Αμερική.[111]

5.2.1.3 Συνολικός κίνδυνος και εκτίμηση οφέλους

Αυτή η ενότητα πρέπει να παρέχει μια σύντομη ολοκληρωμένη περίληψη, η οποία θα αναλύει ουσιαστικά προ-κλινικά και ήδη γνωστά κλινικά δεδομένα σε σχέση με τους ενδεχόμενους κινδύνους και τα οφέλη της προτεινόμενης δοκιμής, εκτός και αν αυτές οι πληροφορίες περιλαμβάνονται ήδη στο πρωτόκολλο. Όπου ενδείκνυται, ο ερευνητής θα πρέπει να εξηγήσει τα περιθώρια ασφαλείας όσον αφορά τη σχετική συστημική έκθεση στο δοκιμαζόμενο φάρμακο αλλά και την κλινική συνάφεια οποιωνδήποτε ευρημάτων, μαζί με πιθανές συστάσεις για περαιτέρω παρακολούθηση των επιπτώσεων και της ασφάλειας στις κλινικές δοκιμές.[99]

5.2.1.4 Άλλα έγγραφα που πρέπει να υποβληθούν στην Ευρώπη

Τα παρακάτω συμπληρωματικά έγγραφα πρέπει να περιλαμβάνονται στον φάκελο αίτησης που υποβάλλεται στην αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους:

-Αντίγραφο της γνωμοδότησης της επιτροπής δεοντολογίας του κράτους μέλους, είτε η αίτηση υποβλήθηκε ταυτόχρονα ή διαδοχικά με την αρμόδια εθνική αρχή, αμέσως μόλις είναι διαθέσιμη, εκτός και αν η Επιτροπή Δεοντολογίας ενημερώσει τον αιτούντα ότι μετέφερε τη γνωμοδότησή της απευθείας στην αρμόδια εθνική αρχή.[99]

-Εάν είναι διαθέσιμο, αντίγραφο της περίληψης της επιστημονικής συμβουλής για τις κλινικές μελέτες, από οποιοδήποτε κράτος μέλος ή από τον EMA.[99] Η επιστημονική συμβουλή (Scientific Advice- SA) είναι μια εθελοντική υπηρεσία βάσει αμοιβής που παρέχεται από ρυθμιστικούς φορείς (εθνικοί φορείς, EMA ή FDA), ξεχωριστά η παράλληλα, σε εταιρείες που αναζητούν τη γνώμη ειδικών κατά την ανάπτυξη νέων

φαρμακευτικών προϊόντων. Με την SA, ο αιτών μπορεί να ζητήσει τη γνώμη της ρυθμιστικής αρχής σχετικά με την ποιότητα, τις μη κλινικές και διάφορες κλινικές πτυχές (π.χ. σχεδιασμός μελέτης, επιλογή τελικού σημείου, ενδείξεις) του υπό δοκιμή φαρμάκου. Έτσι, η έγκαιρη αναζήτηση SA μπορεί να υποστηρίξει την ανάπτυξη ασφαλούς και αποτελεσματικού φαρμάκου, να οδηγήσει στην αποτελεσματική χρήση των πόρων και έτσι να εξοικονομηθεί πολύτιμος χρόνος από πιθανά ερωτήματα που μπορεί να προκύψουν κατά τη διαδικασία CTA.[112]

-Αν η κλινική δοκιμή αποτελεί τμήμα προγράμματος παιδιατρικής έρευνας, απαιτείται αντίγραφο της απόφασης του EMA και τη γνωμοδότηση της παιδιατρικής επιτροπής, εκτός και αν τα έγγραφα αυτά είναι διαθέσιμα στο διαδίκτυο. Στην τελευταία περίπτωση, ο σύνδεσμος για αυτή την τεκμηρίωση στη συνοδευτική επιστολή είναι επαρκής.[99]

-Η ετικέτα που συνοδεύει το Δοκιμαζόμενο Φαρμακευτικό Προϊόν.[99]

5.2.1.5 Απόδειξη πληρωμής παράβολου

Ο φάκελος αίτησης στην Ευρώπη απαιτεί την κατάθεση αποδεικτικού πληρωμής του παράβολου που έχει εξοφληθεί από τον αιτούντα, το οποίο είναι μη απαραίτητο έγγραφο για την διαδικασία IND.[99]

5.2.1.6 Έγγραφα που αφορούν τους εθελοντές συμμετέχοντες

Ο φάκελος έγκρισης από τους Ευρωπαϊκούς φορείς περιλαμβάνει και έγγραφα που αφορούν τους συμμετέχοντες, κάτι το οποίο δεν είναι απαραίτητο για τη διαδικασία έγκρισης των κλινικών δοκιμών στην Αμερική. Πιο αναλυτικά, περιλαμβάνει ενημερωτικά φυλλάδια, το έντυπο συγκατάθεσης, τα ερωτηματολόγια των ασθενών, πιστοποιητικά ασφάλισης και αποζημίωσης και τις ρυθμίσεις αποζημίωσης.[99]

5.2.2 Επιπλέον απαραίτητα έγγραφα για τη διαδικασία IND

5.2.2.1 Επιπλέον έντυπα

Στην Αμερική, πέρα από το Έντυπο FDA 1572 που αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 5.1.4, για την διαδικασία έγκρισης κλινικών δοκιμών απαιτούνται δύο ακόμα έντυπα, το FDA 1571 (Investigational New Drug Application) και το FDA 3674 (Πιστοποίηση Συμμόρφωσης). Το υπογεγραμμένο έντυπο FDA 1571 συνοδεύει την αρχική υποβολή της αίτησης IND στον FDA, και δηλώνει την συμφωνία του χορηγού-ερευνητή α) να απέχει από την έναρξη των κλινικών δοκιμών έως 30 ημέρες μετά την επίσημη ημερομηνία παραλαβής της IND αίτησης από τον FDA, εκτός εάν ο χορηγός-ερευνητής λάβει ειδοποίηση νωρίτερα πως μπορεί να ξεκινήσει την κλινική μελέτη και β) να απέχει

από την έναρξη ή τη συνέχιση των κλινικών μελετών εάν αυτές τεθούν σε αναμονή. Ακόμη το συγκεκριμένο έντυπο διασφαλίζει πως μια επιτροπή IRB σε συμμόρφωση με τους κανονισμούς του FDA θα είναι υπεύθυνη για την αρχική, συνεχή επανεξέταση και έγκριση μιας διαδικασίας IND και για τη διεξαγωγή της κλινικής δοκιμής σύμφωνα με όλους τους ισχύοντες κανονισμούς. Μπορεί να χρησιμεύσει ως βοήθημα για τον χορηγό-ερευνητή, ως μια λίστα ελέγχου και ως συνοδευτικό έγγραφο για την αρχική υποβολή της αίτησης IND.[103]

Όσον αφορά το έντυπο FDA 3674, είναι υποχρεωτικό, ο υπεύθυνος των κλινικών δοκιμών υποψηφίων φαρμάκων για ανθρώπους, βιολογικών φαρμάκων και ιατροτεχνολογικών συσκευών να καταχωρήσει τις δοκιμές και τα αποτελέσματα στην τράπεζα δεδομένων ClinicalTrials.gov, η οποία είναι η μεγαλύτερη βάση δεδομένων κλινικών δοκιμών, με εγγραφές από περισσότερες από 329.000 δοκιμές από 209 χώρες. Αυτή η καταχώρηση δεν είναι υποχρεωτική για την διαδικασία CTA (η οποία εγγράφεται στο σύστημα EudraCT). Η διαδικασία αυτή απαιτεί και την υποβολή συνοδευτικής πιστοποίησης, πως όλες οι ισχύουσες απαιτήσεις έχουν τηρηθεί. Η πιστοποίηση αυτή είναι απαραίτητη και περιλαμβάνει τους κατάλληλους αριθμούς Εθνικών Κλινικών Δοκιμών που εκδίδονται από το National Institutes of Health (NIH) κατά τη δοκιμαστική εγγραφή στο ClinicalTrials.gov.[103]

5.2.2.2 Άλλες σημαντικές πληροφορίες

-Πιθανότητα εξάρτησης και κατάχρησης του φαρμάκου

Αν το υπό έρευνα φάρμακο είναι μια ψυχοτρόπος ουσία ή με κάποιον τρόπο μπορεί να προκαλέσει εξάρτηση, τότε πρέπει να υποβληθούν πληροφορίες που περιγράφουν σχετικές κλινικές δοκιμές και εμπειρία, καθώς και τυχόν δεδομένα από προ-κλινικές δοκιμές.[103]

-Ραδιενεργά φάρμακα

Για ραδιενεργά φάρμακα πρέπει να υποβάλλονται επαρκή δεδομένα προ-κλινικών και κλινικών δοκιμών, ώστε να επιτρέπεται ο εύλογος υπολογισμός της δόσης ακτινοβολίας και το ποσοστό ακτινοβολίας που απορροφάται από ολόκληρο το σώμα και από τα κρίσιμα όργανα κατά τη χορήγηση σε ανθρώπους.[103]

5.2.2.3 Επισημάνσεις ετικέτας

Η ετικέτα για την συσκευασία για το υπό έρευνα φάρμακο πρέπει να περιέχει την σημείωση “ Προσοχή: Νέο φάρμακο-Περιορισμός από την ομοσπονδιακή νομοθεσία

(ή τις ΗΠΑ) για ερευνητική χρήση” (Caution: New Drug — Limited by Federal (or United States) law to investigational use).[103]

Πρέπει να περιέχεται μια περιβαλλοντική αξιολόγηση σύμφωνα με τον τίτλο 21 CFR ή δήλωση με την οποία ζητείται εξαίρεση από την περιβαλλοντική εκτίμηση σύμφωνα με τις διατάξεις που προβλέπονται στο 21 CFR.[103]

6. Σύγκριση των διαδικασιών έγκρισης που απαιτούνται στην Ευρώπη και την Αμερική για τη μετάβαση από τις προ-κλινικές στις κλινικές δοκιμές

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 3, στην ΕΕ πριν από την έναρξη οποιασδήποτε κλινικής μελέτης, ένας χορηγός είναι υποχρεωμένος να υποβάλλει εγγράφως αίτηση και πλήρη φάκελο της υπό έγκριση μελέτης στην αρμόδια εθνική αρχή και στην Επιτροπή Δεοντολογίας. Οι σχετικές διαδικασίες μπορούν να διεξαχθούν είτε παράλληλα είτε διαδοχικά, ανάλογα με την επιθυμία του αιτούντα. Σε περίπτωση που η Επιτροπή Δεοντολογίας γνωμοδοτήσει αρνητικά, η εθνική αρχή δεν μπορεί να χορηγήσει την έγκριση. Σε περίπτωση που η γνώμη της Επιτροπής Δεοντολογίας είναι θετική, η εθνική αρχή δύναται να χορηγήσει την έγκριση. Σε περίπτωση που η προθεσμία για λήψη απόφασης από την εθνική αρχή παρέλθει άπρακτη και εφόσον η Επιτροπή Δεοντολογίας έχει γνωμοδοτήσει θετικά, μπορεί να ξεκινήσει η κλινική μελέτη με τεκμαιρόμενη σιωπηρή έγκριση από την αρμόδια εθνική αρχή.[99]

Κατ’ αντιστοιχία στην Αμερική πριν την έναρξη των κλινικών δοκιμών, ο χορηγός υποχρεούται να υποβάλλει αίτηση και φάκελο στον FDA και στο IRB, το τελευταίο αποτελεί την αντίστοιχη επιτροπή δεοντολογίας. Ωστόσο, το IRB λειτουργεί κάτω από τους κανονισμούς του FDA και δεν αποτελεί ανεξάρτητη αρχή. Γενικά, σύμφωνα με τους κανονισμούς του FDA απαιτείται θετική γνωμοδότηση IRB για την έγκριση των κλινικών δοκιμών για ένα δοκιμαζόμενο φαρμακευτικό προϊόν.[106]

Επιπλέον, στην ΕΕ, κάθε παρεμβατική κλινική μελέτη απαιτεί μια νέα αίτηση CTA. Αυτό πρακτικά σημαίνει πως κάθε φορά που προκύπτουν νέα δεδομένα και ο αιτών επιθυμεί να κάνει τροποποιήσεις στις κλινικές δοκιμές πρέπει να καταθέτει μια καινούρια αίτηση CTA στην Επιτροπή Δεοντολογίας και στην αρμόδια εθνική αρχή. Αντίθετα στην Αμερική, η πλειοψηφία των αιτήσεων IND, υποβάλλονται μόνο μία φορά, ως μέρος του αρχικού IND. Τα επόμενα νέα πρωτόκολλα που πρόκειται να υποβληθούν θεωρούνται τροποποιήσεις της αρχικής αίτησης IND, οι οποίες γίνονται καθ’ όλη τη διάρκεια του κύκλου ζωής του και περιλαμβάνουν επίσης νέα στοιχεία για

ενημέρωση των πληροφοριών του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος καθώς και νέες προ-κλινικές και κλινικές αναφορές.[85]

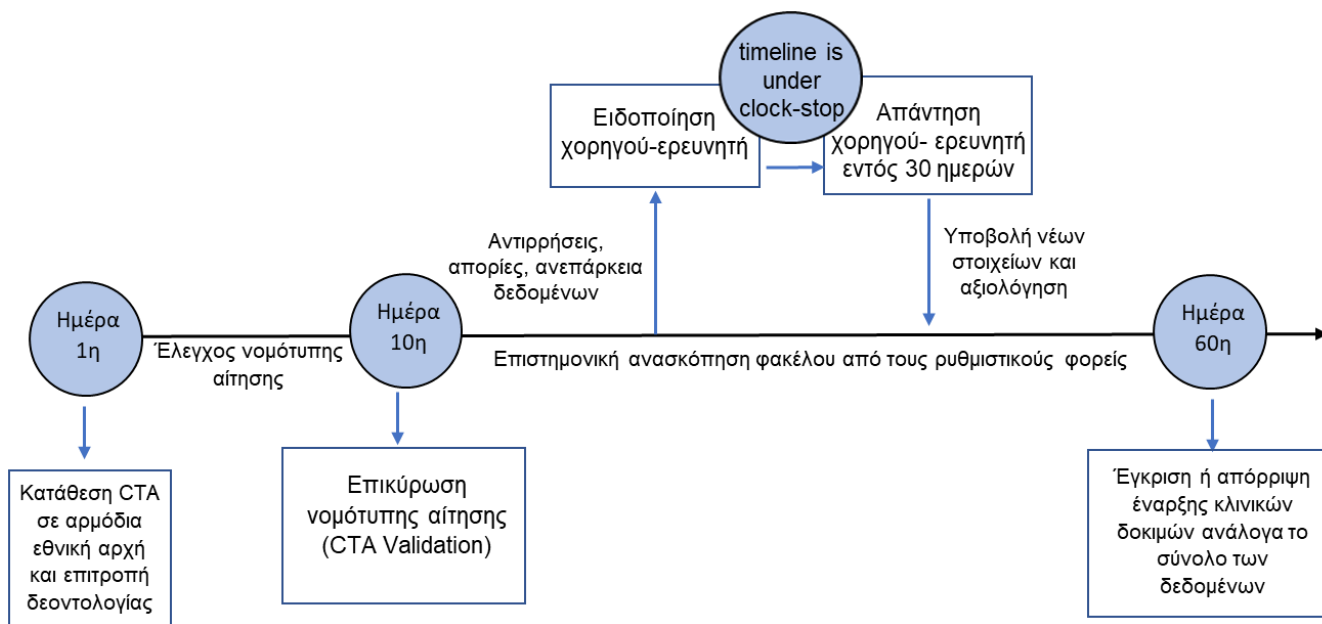
Κάτι εξίσου σημαντικό, πριν την υποβολή των αιτήσεων τόσο στην Ευρώπη, όσο και στην Αμερική είναι οι SAs και τα pre-submission meetings, που μπορεί να ζητήσει ο χορηγός-ερευνητής. Οι SAs, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 5, μπορούν να ζητηθούν από τον χορηγό, από κάποιο ρυθμιστικό φορέα (για την Ευρώπη: εθνικοί φορείς, EMA, FDA, για την Αμερική: FDA) με στόχο να επιβεβαιώσει την ποιότητα των δεδομένων του και να ζητήσει υποστήριξη για τα επόμενα βήματα που πρέπει να ακολουθήσει κατά την ανάπτυξη του φαρμάκου. Τα pre-submission meetings γίνονται πριν την υποβολή μιας αίτησης για την έναρξη κλινικών δοκιμών και επικεντρώνονται στις διοικητικές, ρυθμιστικές, τεχνικές παραμέτρους της υποβολής, ενώ περιλαμβάνουν στοιχεία για την επάρκεια του αναπτυξιακού προγράμματος. [113]

Ο χορηγός πρέπει να υποβάλει μια λίστα με συγκεκριμένες ερωτήσεις πριν από μια συνάντηση με τις ρυθμιστικές αρχές. Στην ΕΕ, πρέπει να υποβληθεί και η θέση του χορηγού για κάθε ερώτηση, κάτι που δεν απαιτείται για συναντήσεις με τον FDA. Μια ακόμη διαφορά είναι η επισιμότητα των συγκεκριμένων συναντήσεων. Ο FDA παρέχει τα πρακτικά των συναντήσεων ως επίσημα έγγραφα, ενώ οι υπόλοιποι ρυθμιστικοί φορείς βασίζονται στους χορηγούς για τη σύνταξη των πρακτικών και στη συνέχεια την κοινοποίησή τους σε αυτούς. Επιπλέον, στην Ευρώπη οι χορηγοί μπορούν να ζητήσουν SA οποιαδήποτε στιγμή κατά την ανάπτυξη ενός φαρμάκου. Αντίθετα, στην Αμερική η διαδικασία είναι πιο επίσημη και αυστηρή. Αναλυτικότερα, ο FDA και πιο συγκεκριμένα η επιτροπή CHMP αξιολογεί τα αιτήματα, για SA ή pre-submission, 11 φορές το χρόνο. Υπάρχει συγκεκριμένη προθεσμία κατάθεσης και ο χορηγός πρέπει να καταθέσει τη λίστα με τις ερωτήσεις και ένα πακέτο ενημέρωσης, περίπου 3 εβδομάδες πριν για SA χωρίς συνάντηση, και περίπου 7 εβδομάδες πριν για pre-submission συνάντηση. Η επιτροπή εξετάζει τα στοιχεία και αποφασίζει εάν μπορεί να παρέχει SA χωρίς συνάντηση (μετά από 40 ημέρες) ή εάν χρειάζεται να πραγματοποιηθεί συνάντηση 90 λεπτών (μετά από 60 ημέρες) και η τελική συμβουλή δίνεται 10 ημέρες μετά την συνάντηση. [113], [114]

Τέλος, στην Αμερική οι συναντήσεις είναι δωρεάν για τον χορηγό [113] ενώ ο EMA χρεώνει τις συναντήσεις για SA ανάλογα το σκοπό. Αυτές οι χρεώσεις κυμαίνονταν από 44.400€ έως 89.000 €, ενώ υπάρχουν διαθέσιμες μειώσεις που αφορούν ορφανά φάρμακα και μικρές επιχειρήσεις.[115]

6.1 Σύγκριση του χρόνου έγκρισης των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη και την Αμερική

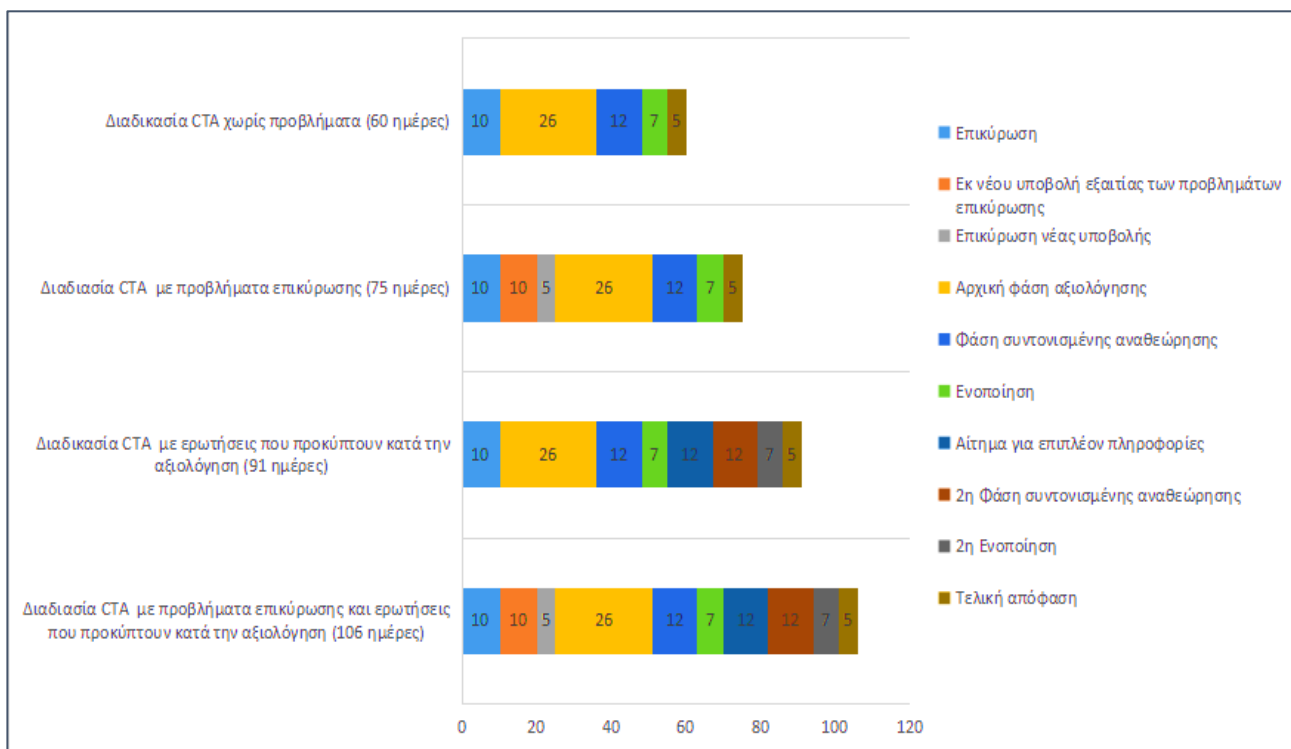
Κατά τη διαδικασία έγκρισης στην Ευρώπη, η εξέταση της εγκυρότητας της αίτησης χορήγησης άδειας από την αρμόδια εθνική αρχή πρέπει να πραγματοποιείται όσο το δυνατόν γρηγορότερα και να μην υπερβαίνει τις 60 ημερολογιακές ημέρες. Η πρώτη ημέρα είναι η ημέρα υποβολής της αίτησης. Αν η αίτηση δεν είναι νομότυπη, η αρμόδια εθνική επιτροπή ενημερώνει τον αιτούντα εντός των πρώτων 10 ημερολογιακών ημερών, ώστε να προσκομίσει τις απαραίτητες πληροφορίες. Εάν η αρμόδια εθνική αρχή γνωστοποιήσει στον αιτούντα ότι έχει αιτιολογημένες αντιρρήσεις, ο αιτών μπορεί, για μια και μόνη φορά, να τροποποιήσει ή να συμπληρώσει το περιεχόμενο της αίτησης εντός 30 ημερών, προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι τροποποιήσεις. Κατά τη διάρκεια επανεξέτασης των στοιχείων από τον αιτούντα ο «χρόνος έγκρισης» των 60 ημερών σταματάει (timeline is under clock-stop). Εάν ο χορηγός δεν ανταποκριθεί στις απαιτήσεις, η εν λόγω αίτηση θεωρείται ότι έχει απορριφθεί και η κλινική μελέτη δεν μπορεί να ξεκινήσει. Αν η αίτηση είναι έγκυρη και έως την 60ή ημέρα δεν συντρέχει λόγος μη αποδοχής, η άδεια για τη διενέργεια της κλινικής μελέτης χορηγείται από την αρμόδια εθνική αρχή του οικείου κράτους μέλους. Είναι εφικτό αυτό να συμβεί πριν το τέλος των 60 ημερών. Η προθεσμία των 60 ημερών δεν μπορεί να παραταθεί, εκτός εάν πρόκειται για μελέτες φαρμάκων γονιδιακής θεραπείας ή θεραπείας σε σωματικά κύτταρα, και για όλα τα φάρμακα που περιέχουν γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να δοθεί παράταση της προθεσμίας για 30 επιπλέον ημέρες. Για τα προϊόντα αυτά η προθεσμία των 90 ημερών μπορεί να παραταθεί για επιπλέον 90 ακόμη ημέρες σε περίπτωση που θα απαιτηθούν περισσότερες διαβουλεύσεις. Στην περίπτωση κυτταρικής θεραπείας με αλλογενή κύτταρα δεν υπάρχει χρονικός περιορισμός για την προθεσμία έγκρισης (ΚΥΑ ΔΥΓ3/89292, 2001). Επιπλέον η Επιτροπή Δεοντολογίας, εντός 60 ημερών από την ημερομηνία λήψης της αίτησης και του πλήρους φακέλου της υπό έγκριση μελέτης, ανακοινώνει γραπτώς την αιτιολογημένη γνώμη της στον αιτούντα, καθώς και στην αρμόδια εθνική αρχή.[99] Στην Εικόνα 7 παρουσιάζεται η διαδικασία θεώρησης της αίτησης CTA.



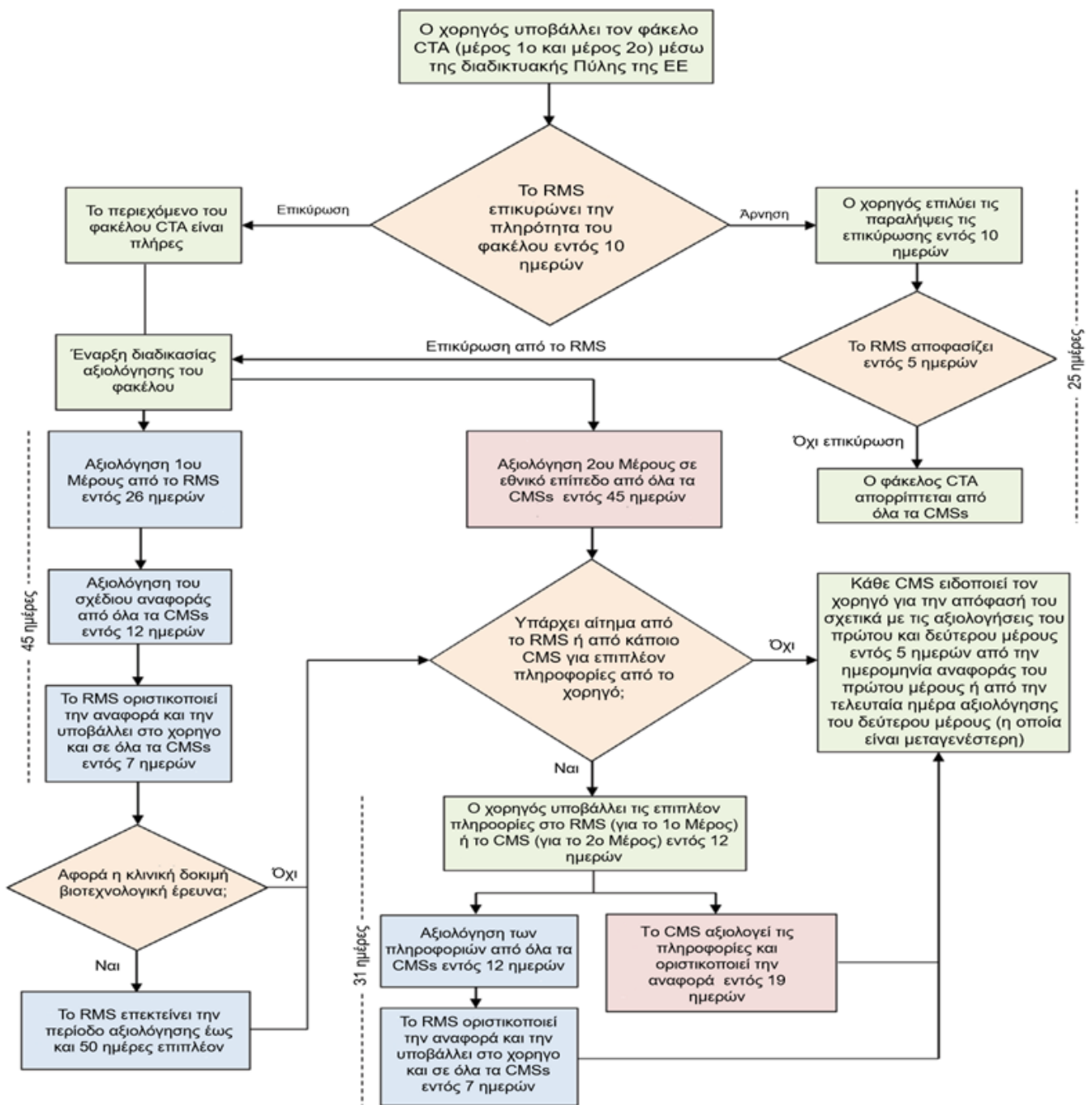
Εικόνα 7: Διαδικασία θεώρησης αίτησης CTA

Σύμφωνα με τον νέο Κανονισμό Κλινικών Δοκιμών αριθμό 536/2014, που τίθεται σε εφαρμογή από 31 Ιανουαρίου 2022, απαιτείται η υποβολή ενός ενιαίου φακέλου αίτησης για όλα τα “ Ενδιαφερόμενα Κράτη Μέλη” (Concerned Member States) εντός της ΕΕ, όπου ο χορηγός σκοπεύει να πραγματοποιήσει πολυκεντρική κλινική δοκιμή, μέσω της ενιαίας διαδικτυακής πύλης. Τα έγγραφα του φακέλου χωρίζονται σε δύο μέρη: το 1ο μέρος περιλαμβάνει τα επιστημονικά και ιατρικά χαρακτηριστικά της δοκιμής και το 2ο μέρος τα εθνικά χαρακτηριστικά και τα έγγραφα που αφορούν τους ασθενείς. Η αξιολόγηση του φακέλου θα προχωρήσει μέσω μιας διπλής διαδικασίας με το “ Κράτος μέλος αναφοράς” (Reporting Member State- RMS) να συντονίζει την αξιολόγηση του πρώτου μέρους, ενώ το κάθε “Ενδιαφερόμενο Κράτος Μέλος” (Concerned Member State- CMS) να πραγματοποιεί ξεχωριστή αξιολόγηση για το δεύτερο μέρος. Αυτή η συντονισμένη αξιολόγηση στοχεύει να υποστηρίξει την έρευνα σε σπάνιες ασθένειες και παγκόσμιες επιδημίες, καινοτόμες θεραπείες και εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας, όπου απαιτούνται πολυκεντρικές, πολυπολιτειακές δοκιμές, με τη συμμετοχή αρκετών ασθενών.[102] Στην Εικόνα 8 παρουσιάζεται το χρονοδιάγραμμα που ισχύει για τους χορηγούς και τις αρμόδιες

εθνικές αρχές, ενώ στην Εικόνα 9 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής που ακολουθείται βάσει του νέου κανονισμού.



Εικόνα 8: Χρονοδιάγραμμα για χορηγούς και αρμόδιες αρχές βάσει του νέου κανονισμού

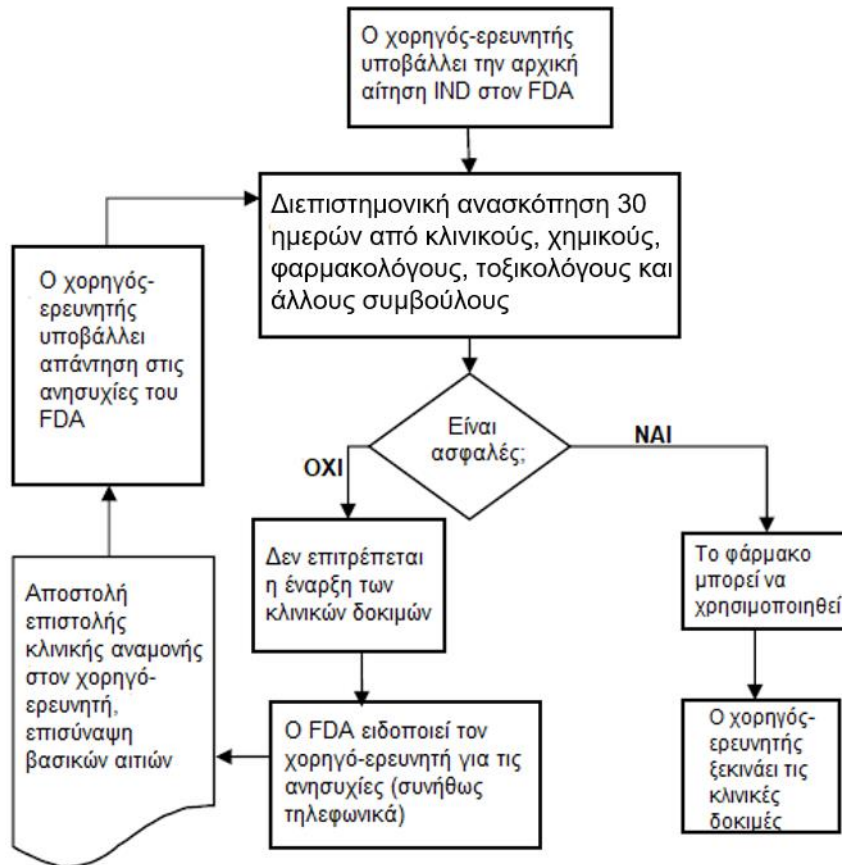


Εικόνα 9: Διάγραμμα ροής για την έγκριση κλινικών δοκιμών βάσει του νέου κανονισμού της ΕΕ

Από την εφαρμογή του νέου κανονισμού και για τα επόμενα 3 χρόνια, τα κράτη μέλη έχουν την επιλογή για το πώς θέλουν να υποβάλουν αίτηση, είτε με την διαδικασία που ορίζει η Οδηγία 2001 είτε με την διαδικασία που ορίζεται από τον νέο κανονισμό. Μετά

το πέρας των 3 χρόνων, όλα τα κράτη μέλη οφείλουν να ακολουθούν τον νέο κανονισμό.[116]

Από την άλλη πλευρά στην Αμερική, οι αρχικές αιτήσεις IND εξετάζονται από τον FDA εντός 30 ημερών. Πιθανές ερωτήσεις, που μπορεί να προκύψουν από τον FDA κατά τη διάρκεια της θεώρησης της IND, προωθούνται στον αιτούντα, συνήθως κατά τη διάρκεια των δύο τελευταίων εβδομάδων του διαστήματος των 30 ημερών. Ίσως χρειαστεί μια τηλεδιάσκεψη για να διευκρινιστούν τα όποια ζητήματα. Στη συνέχεια, ο χορηγός αντιμετωπίζει τα ζητήματα του FDA παρέχοντας πρόσθετες πληροφορίες ή/και αναθεωρώντας την αίτηση IND, όπως απαιτείται. Εάν οι ανησυχίες του FDA αντιμετωπιστούν επαρκώς, ώστε να θεωρούν ασφαλή τη συνέχιση της μελέτης, τότε οι κλινικές μελέτες ξεκινούν μετά από το πέρας των 30 ημερών. Εάν, ωστόσο, οι ανησυχίες του FDA παραμένουν, μπορεί να θέσουν την μελέτη σε πλήρη ή μερική κλινική αναστολή. Αναλυτικότερα, πλήρης αναστολή σημαίνει ότι μέχρι να αντιμετωπιστούν ικανοποιητικά τα ζητήματα του FDA δεν επιτρέπεται να ξεκινήσουν οι κλινικές μελέτες. Μερική αναστολή σημαίνει ότι η κλινική μελέτη και οποιεσδήποτε άλλες μελέτες που υποβάλλονται στο πλαίσιο της συγκεκριμένης IND αίτησης μπορεί να προχωρήσουν με ορισμένους περιορισμούς (π.χ. το δοκιμαζόμενο φάρμακο δεν μπορεί να χορηγηθεί σε δόσεις μεγαλύτερες από μια συγκεκριμένη δόση). Στη συνέχεια ο χορηγός πρέπει να παρέχει μια πλήρη απάντηση για την κλινική αναστολή, η οποία έχει επίσης μια περίοδο ανασκόπησης 30 ημερών. Ο FDA μπορεί να άρει την αναμονή εάν κρίνει επαρκή την απάντηση για τα εντοπισμένα ζητήματα και έτσι επιτρέπει τη συνέχιση των κλινικών μελετών, ή μπορεί να διατηρήσει την κλινική αναστολή. Επειδή τα μελλοντικά πρωτόκολλα που υποβάλλονται στο πλαίσιο της ίδιας αίτησης IND επιτρέπεται να συνεχίζονται χωρίς έλεγχο, ο FDA πρέπει να είναι πολύ προσεκτικός κατά την θεώρηση της αρχικής αίτησης IND. Ωστόσο, ο FDA μπορεί να θέσει μια αίτηση IND σε κλινική αναστολή οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών εάν προκύψουν οποιεσδήποτε ανησυχίες, χωρίς να περιορίζεται στις πρώτες 30 ημέρες από την υποβολή της αίτησης IND.[103] Στην Εικόνα 10 παρουσιάζεται η διαδικασία θεώρησης της αίτησης IND.



Εικόνα 10: Διαδικασία θεώρησης αίτησης IND

6.2 Σύγκριση του κόστους έγκρισης των κλινικών δοκιμών στην Ευρώπη και την Αμερική

Στην Ευρώπη, οι επιτροπές δεοντολογίας και οι εθνικές ρυθμιστικές αρχές κάθε κράτους μέλους χρεώνουν τον αιτούντα για τη διαδικασία αξιολόγησης των κλινικών δοκιμών. Τα τέλη μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την χώρα έγκρισης και τα χαρακτηριστικά της κλινικής μελέτης. Για παράδειγμα, τα τέλη είναι πιο ακριβά για ένα φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει εγκριθεί ξανά ή που περιέχει ενεργά φαρμακευτικά συστατικά που χρησιμοποιούνται πρώτη φορά. Αντιθέτως, τα τέλη για ένα φαρμακευτικό προϊόν που έχει εγκριθεί σε κάποια χώρα ICH ή κάποια τρίτη χώρα, ή περιέχει συστατικά που έχουν ήδη εγκριθεί, είναι χαμηλότερα.[117]

Όσον αφορά το κόστος υποβολής φακέλου για την έγκριση κλινικών δοκιμών στην Ελλάδα, για ένα πρωτότυπο φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει εγκριθεί ξανά σε άλλη χώρα, εξαρτάται από το εάν πρόκειται για παρεμβατική ή μη παρεμβατική κλινική μελέτη. Πιο αναλυτικά, σύμφωνα με την Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3α/Γ.Π 139307/05

(ΦΕΚ, 1098 10/08/2006 άρθρα 18 και 19) [118] τα παράβολα για τις κλινικές δοκιμές ορίζονται ως εξής:

α. Για έγκριση παρεμβατικής κλινικής μελέτης: 3.000,00 ευρώ, ανά μελέτη

β. Για την τροποποίηση παρεμβατικής κλινικής μελέτης: 1.500,00 ευρώ, ανά τροποποίηση

γ. Στις μη-εμπορικές παρεμβατικές μελέτες: για έγκριση είναι 1.500,00 ευρώ και για τροποποίηση είναι 750,00 ευρώ.

δ. Για έγκριση μη παρεμβατικής κλινικής μελέτης: 2.000,00 ευρώ, ανά μελέτη

ε. Για τροποποίηση μη παρεμβατικής κλινικής μελέτης: 1.000,00 ευρώ ανά τροποποίηση.

στ. Στις μη εμπορικές, μη παρεμβατικές μελέτες: για έγκριση είναι 1.000,00 ευρώ και για τροποποίηση είναι 500,00 ευρώ.

Στον Πίνακα 9 που ακολουθεί παρατίθεται το κόστος υποβολής φακέλου για την έγκριση κλινικών δοκιμών για ένα πρωτότυπο φάρμακο σε άλλα τέσσερα κράτη μέλη της ΕΕ.

Πίνακας 9: Κόστος έγκρισης κλινικών δοκιμών για πρωτότυπο φάρμακο σε κράτη μέλη της ΕΕ

Χώρα	Αρμόδια Εθνική Αρχή	Κόστος (σε €)
Δανία	Danish Medicines Agency [119]	6.565,91
Ισπανία	Spanish Agency for Medicines and Health Products [120]	4.327,26

Αυστρία	Austrian Agency for Health and Food Safety [121]	3.341,00
Σουηδία	Medical Products Agency [122]	4.856,57

Όσον αφορά την Αμερική, ο νόμος για τα τέλη χρήσης συνταγογραφούμενων φαρμάκων (Prescription Drug User Fee Act- PDUFA) θεσπίστηκε από το Κογκρέσο το 1992 και εξουσιοδοτεί τον FDA να εισπράττει τα τέλη από τη διαδικασία αίτησης IND για υποψήφια φάρμακα ανθρώπινης χρήσης και βιολογικά φαρμακευτικά προϊόντα. Αυτή η χρέωση είναι ευθύνη του χορηγού. Από την ψήφιση του PDUFA, τα τέλη χρήσης έπαιξαν σημαντικό ρόλο στην επίσπευση της διαδικασίας έγκρισης φαρμάκων για κλινικές δοκιμές.[123]

Το PDUFA εγκρίνεται εκ νέου κάθε πέντε χρόνια και ανανεώθηκε το 1997 (PDUFA II), το 2002 (PDUFA III), το 2007 (PDUFA IV) και το 2012 (PDUFA V) και το 2017 (PDUFA VI). Η επανέγκριση του PDUFA το 2017 έχει ισχύ έως τον Σεπτέμβριο του 2022. Οι τιμές των τελών αλλάζουν κάθε χρόνο. Ενδεικτικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 10 τα τέλη (σε χιλιάδες δολάρια) για την IND διαδικασία για τα πρωτότυπα φάρμακα και τα βιολογικά φάρμακα για τα έτη 2014-2017. [124]

Πίνακας 10: Κόστος αίτησης IND σε χιλιάδες δολάρια για πρωτότυπα και βιολογικά φάρμακα για τα έτη 2014-2017

Αίτηση IND	ΕΤΟΣ 2014	ΕΤΟΣ 2015	ΕΤΟΣ 2016	ΕΤΟΣ 2017
Πρωτότυπα φάρμακα	\$459,0	\$550,3	\$600,4	\$619,2
Βιολογικά φάρμακα	\$602,3	\$428,9	\$476,9	\$396,0

Βάσει του PDUFA υπάρχουν δύο εξαιρέσεις όπου δεν χρειάζεται να κατατεθεί τέλος χρήσης. Πρώτον, για αιτήσεις που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν για το ίδιο φαρμακευτικό προϊόν, από τον ίδιο άνθρωπο, αν έχουν ήδη πληρωθεί από τον αιτούντα, αν έχουν ήδη γίνει δεκτές, ή αν δεν έχουν εγκριθεί ή αποσυρθεί (χωρίς να

περιλαμβάνεται η αιτία παραίτησης). Δεύτερον, για κάποιο ορφανό φάρμακο ανθρωπίνης χρήσης, το οποίο έχει χαρακτηριστεί ως φάρμακο για μια σπάνια ασθένεια ή πάθηση σύμφωνα με το άρθρο 526 του νόμου FD&C δεν υπόκειται σε τέλος χρήσης, εκτός εάν η αίτηση για ανθρώπινο φάρμακο περιλαμβάνει ένδειξη για μια άλλη σπάνια ασθένεια ή πάθηση. [125]

7. Προοπτικές βελτίωσης των διαδικασιών των προ-κλινικών δοκιμών για πιο γρήγορη μετάβαση στις κλινικές δοκιμές στη νόσο Alzheimer.

Παρά τα δισεκατομμύρια δολάρια που έχουν επενδυθεί σε κλινικές δοκιμές για την ανάπτυξη νέων θεραπειών για την AD, δεν έχουν αναπτυχθεί εγκεκριμένες θεραπείες που να σταματούν ή να καθυστερούν τη νόσο, παρά μόνο αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 1.[126] Δυστυχώς, ενώ εκατοντάδες φάρμακα, διαφόρων κατηγοριών έχουν δείξει προ-κλινική αποτελεσματικότητα στη βελτίωση της γνωστικής δυσλειτουργίας και των σοβαρών συμπτωμάτων της ασθένειας σε ζωικά μοντέλα, κανένα μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό για τη βελτίωση της γνωστικής ικανότητας σε κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Έτσι, τα συγκεκριμένα φάρμακα ενώ παίρνουν έγκριση για την πραγματοποίηση των κλινικών δοκιμών, συνήθως δεν εγκρίνεται η κυκλοφορία τους στην αγορά καθώς δεν επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητά τους, κυρίως κατά τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών φάσης III.[127]

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μεγάλα βήματα προόδου στην κατανόηση της πολύπλοκης βιολογίας της AD, με τον εντοπισμό πολλών πιθανών στόχων για μελλοντική ανάπτυξη φαρμάκων και την εύρεση νέων κρίσιμων βιοδεικτών που σχετίζονται με τη νόσο. Το πεδίο, όμως, χρειάζεται νέους ειδικούς φαρμακευτικούς στόχους με μεγαλύτερο θεραπευτικό δυναμικό, βελτιωμένα ζωικά μοντέλα και αξιόπιστους βιοδείκτες που θα οδηγούν στην έγκαιρη υπόδειξη της αποτελεσματικότητας ή της έλλειψης αυτής νωρίτερα κατά την κλινική ανάπτυξη.[15] Η τεχνολογία προχωράει και τα βιοθεραπευτικά επόμενης γενιάς (Next generation biotherapeutics - NGBs) περιλαμβάνουν κυτταρικές θεραπείες, γονιδιακές θεραπείες και θεραπείες νουκλεοτιδίων.[27]

Αναλυτικότερα, οι προ-κλινικές δοκιμές σε ζωικά μοντέλα αποτελούν κρίσιμο σημείο στην ανακάλυψη και ανάπτυξη φαρμάκων. Η έλλειψη μετάφρασης της αποτελεσματικότητας των προ-κλινικών δεδομένων στις κλινικές δοκιμές υποδηλώνει εν μέρει πιθανά ζητήματα με τα ζωικά μοντέλα και τις προ-κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιούνται, αλλά και έλλειψη επιστημονικής αυστηρότητας και

αναπαραγωγιμότητας κατά την διάρκεια των δοκιμών. Παραδοσιακά, ο προ-κλινικός έλεγχος των υπό δοκιμή φαρμάκων για την AD χρησιμοποιούσε ως κύρια βιοδοκιμή συμπεριφορικά αποτελέσματα σε μοντέλα επιμύων. Δυστυχώς όμως πολλές φορές παρερμηνεύτηκαν τα αποτελέσματα αυτά μη λαμβάνοντας υπόψη παρενέργειες υπερκινητικότητας και γνωστικών συμπεριφορών στα γηράσκοντα ζώα και κακό προσδιορισμό της φαρμακοκινητικής συμπεριφοράς στο ζωικό μοντέλο. Σε αυτά τα πειράματα συχνά δεν αναφέρονταν με διαφάνεια κρίσιμες λεπτομέρειες του πειραματικού σχεδιασμού, συμπεριλαμβανομένων της τυχαιοποίησης των μεθόδων, τη χρήση κατάλληλων ελέγχων και στατιστικά σημαντική δειγματοληψία. Επιπλέον, οι δοκιμές έχουν διεξαχθεί κυρίως σε νεαρά ζώα και συχνά περιορίζονται μόνο σε ένα φύλο, συνεπώς τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο αξιόπιστα. [127]

Σε μια προσπάθεια βελτίωσης της μετάφρασης των δεδομένων από τις προ-κλινικές στις κλινικές δοκιμές, ο «πυρήνας» προ-κλινικών δοκιμών (Preclinical Testing Core-PTC) της κοινοπραξίας «Μοντέλο Ανάπτυξης Οργανισμών για την όψιμη έναρξη της νόσου Αλτσχάιμερ» (Model Organism Development for Late-Onset Alzheimer's Disease (MODEL-AD consortium) έχει καθιερώσει μια στρατηγική αυστηρού προσυμπρωματικού ελέγχου με κρίσιμα σημεία συνέχισης ή όχι (go/no go) των προ-κλινικών ελέγχων ώστε να υπάρχει αμερόληπτη αξιολόγηση στην επιλογή των υποψηφίων φαρμάκων για κλινικές δοκιμές. Αυτό περιλαμβάνει τη θέσπιση αυστηρών και τυποποιημένων πρωτοκόλλων, τα οποία εφαρμόζουν βέλτιστες πρακτικές για τον προ-κλινικό έλεγχο των φαρμακευτικών ενώσεων δίνοντας σημαντική προτεραιότητα στα φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά δεδομένα έναντι των γνωστικών-συμπεριφορικών μετρήσεων ως κύρια εξέταση στα μοντέλα τρωκτικών. Όλα τα αναλυμένα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των αρνητικών και θετικών ευρημάτων, πρέπει να αναφέρονται σε μια βάση δεδομένων για την καλύτερη και ευκολότερη πρόσβαση των ερευνητών.[127]

Επιπλέον, η χρήση πολλών τύπων βιοδεικτών, σε διάφορα στάδια κατά την ανάπτυξη των φαρμάκων, σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά επιτυχίας στις κλινικές δοκιμές. Παρά τη σημασία τους, κανένας βιοδείκτης δεν έχει πιστοποιηθεί από τον FDA, ενώ η χρήση τους σε δοκιμές για ενίσχυση της γνωστικής λειτουργίας ή σε φάρμακα που στοχεύουν σε νευροψυχιατρικά συμπτώματα είναι σπάνια. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια ταχεία εξέλιξη των βιοδεικτών σε δείγμα αίματος και μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στον έλεγχο και τη διάγνωση των ασθενών. Παραδείγματα τέτοιων βιοδεικτών για την AD είναι η πρωτεΐνη πλάσματος βήτα αμυλοειδούς (Αβ) 42/40, η πρωτεΐνη πλάσματος p-tau-181, η πρωτεΐνη πλάσματος p-tau 217 και η πρωτεΐνη πλάσματος NfL [27] Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται περισσότεροι

βιοδείκτες και μέθοδοι αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας στους συμμετέχοντες στην κλινική δοκιμή που μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη διαδικασία ανάπτυξης ενός φαρμάκου για την AD.[93]

Πίνακας 11: Ο ρόλος των σημαντικότερων βιοδεικτών στην ανάπτυξη φαρμάκων για την AD [93]

Καθοριστικός ρόλος	Βιοδείκτης/ Μέθοδος αξιολόγησης αποτελεσματικότητας στους συμμετέχοντες
Προσδιορισμός μελέτης πληθυσμού	Παρουσία μεταλλάξεων της πρεσενιλίνης 1 (PS1), της πρεσενιλίνης 2 (PS2) ή της πρόδρομης πρωτεΐνης αμυλοειδούς (APP) ApoE-4 με TOMM40 Τρισωμία 21
Επιβεβαίωση διάγνωσης	Απεικόνιση αμυλοειδούς CSF AD signature
Πρόγνωση και παρακολούθηση πορείας	Κατά την ήπια γνωστική διαταραχή (MCI), οι φορείς ApoE-4 εξελίσσονται πιο γρήγορα
Παραγωγή αμυλοειδούς (συσχέτιση με στόχο)	Κινητική με Σήμανση με Σταθερά Ισότοπα (SILK) Μείωση της δραστηριότητας του BACE με αναστολέα BACE Μείωση του πεπτιδίου Αβ στο CSF με αναστολέα BACE ή αναστολέα γ-σεκρετάσης
Επίδραση της θεραπείας στο κύκλωμα του εγκεφάλου και της λειτουργίας του νευρωνικού δικτύου	fMRI EEG
Επίδραση θεραπείας σε ενδιάμεσους στόχους	Απεικόνιση αμυλοειδούς Αμυλοειδές CSF tau PET p-tau CSF
Τροποποιήσεις ασθένειας	Μέσω MRI απεικόνιση ατροφίας Συνολική πρωτεΐνη tau σε CSF FDG PET

	Neurofilament light polypeptide
Διαστρωμάτωση για ανάλυση των δοκιμών	Γονότυπος ApoE-4
Παρακολούθηση παρενεργειών	Απεικόνιση Ανωμαλιών που σχετίζονται με το Αμυλοειδές (ARIA) Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας· Εξετάσεις αίματος Ηλεκτροκαρδιογραφήματα

Ακόμη, είναι πολύ σημαντικό να αποδεικνύεται πως οι λειτουργικές και γνωστικές αλλαγές που συμβαίνουν στα ζωικά μοντέλα συνδέονται αφ' ενός με αλλαγές των ανάλογων μοριακών βιοδεικτών, και αφ' ετέρου εξαρτώνται από τις διάφορες δόσεις που χορηγούνται και επηρεάζουν τον βιολογικό στόχο ενδιαφέροντος. Έτσι, θα υπάρχουν αξιόπιστα μοριακά δεδομένα και όχι απλώς συμπτωματολογικά, τα οποία θα μπορούν να οδηγήσουν σε πιο επιτυχημένες κλινικές δοκιμές.[128] Ο Πίνακας 12 συνοψίζει τις διαδικασίες που πρέπει να ακολουθηθούν κατά τις προ-κλινικές μελέτες, ώστε να υπάρχει γρηγορότερη και μεγαλύτερη επιτυχία κατά την κλινική μετάφραση.[129]

Πίνακας 12: Απαραίτητες διαδικασίες για τη βελτίωση της μετάβασης από τις προ-κλινικές στις κλινικές δοκιμές [129]

Προτάσεις βελτίωσης προ-κλινικών δοκιμών
<ul style="list-style-type: none"> • Ανάπτυξη ζωικών μοντέλων επόμενης γενιάς βασισμένων σε πρόσφατα ανθρώπινα δεδομένα για την διερεύνηση της AD • Καθιέρωση τυποποιημένης και αυστηρής διαδικασίας για την ανάπτυξη και το χαρακτηρισμό των ζωικών μοντέλων και διασφάλιση της ευρείας και ταχείας διαθεσιμότητά τους σε όλους τους ερευνητές • Ευθυγράμμιση των παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών των ζωικών μοντέλων AD με τα αντίστοιχα κλινικά στάδια της νόσου με χρήση κατάλληλων μεταφράσιμων βιοδεικτών • Καθιέρωση κατευθυντήριων γραμμών για αυστηρές προ-κλινικές δοκιμές σε ζωικά μοντέλα και αναφορά θετικών και αρνητικών ευρημάτων σε ενιαίο σύστημα δεδομένων

Επιπλέον, μια συνεχής πρόκληση για τη γρήγορη έναρξη και διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών είναι ο αργός ρυθμός επιλογής των συμμετεχόντων εθελοντών. Ο μέσος

χρόνος που απαιτείται για την επιλογή τους υπερβαίνει την διάρκεια της περιόδου θεραπείας σε όλες σχεδόν τις δοκιμές, με αποτέλεσμα οι περισσότερες κλινικές δοκιμές να χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να ολοκληρωθούν, από αυτόν που αρχικά αναμενόταν. Τα τελευταία πέντε χρόνια, παρά τις προσπάθειες των χορηγών, δεν έχει παρατηρηθεί καμία τάση μείωσης αυτού του χρόνου. Επομένως, η μείωση αυτού του χρόνου επιλογής θα οδηγήσει σε πιο άμεση έναρξη των κλινικών δοκιμών.[15]

Τέλος, έχει παρατηρηθεί πως πολλές φαρμακευτικές εταιρείες αποσύρονται από την ανάπτυξη φαρμάκων για το ΚΝΣ καθώς τα τρέχοντα κίνητρα είναι ανεπαρκή για να διατηρήσουν οι εταιρείες το ενδιαφέρον τους και να αποδεχτούν τους κινδύνους της ανάπτυξης των συγκεκριμένων φαρμάκων. Επομένως, πρέπει να δοθούν νέα κίνητρα, συμπεριλαμβανομένων της απαλλαγής από τα τέλη που απαιτούνται για τις αιτήσεις έγκρισης κλινικών δοκιμών και κυκλοφορίας στην αγορά, καθώς και εκτεταμένη αποκλειστικότητα στην αγορά (marketing exclusivity).[15] Στην Εικόνα 11 συνοψίζονται τα κρίσιμα σημεία για την επιτυχημένη μετάφραση από τις προ-κλινικές στις κλινικές δοκιμές για ένα υποψήφιο φάρμακο για την AD.[93]



Εικόνα 11: Κρίσιμα σημεία για την επιτυχημένη μετάφραση από τις προ-κλινικές στις κλινικές δοκιμές, κατά τη διαδικασία ανάπτυξης ενός φαρμάκου για την AD.

8. Συζήτηση

Η νόσος Alzheimer είναι μια από τις κύριες αιτίες άνοιας σε μεγάλο αριθμό ηλικιωμένων ανθρώπων σε όλο τον κόσμο. Παρόλο που οι ακριβείς λόγοι που οδηγούν στη νόσο δεν έχουν αποσαφηνιστεί, υπάρχουν διάφορες υποθέσεις που

εξηγούν την παθογένεια της AD. Η AD χαρακτηρίζεται από φλοιϊκή ατροφία, φλεγμονή στον εγκέφαλο, εκτεταμένη καταστροφή νευρώνων/νευροεκφυλισμό, απώλεια συνάψεων, μείωση συναπτικής λειτουργίας και εμφάνιση χαρακτηριστικών δομών, όπως αυτών των αμυλοειδών πλακών και των νευροϊνιδικών συμπλεγμάτων. Στη σοβαρή μορφή της νόσου, οι ασθενείς με AD δεν μπορούν να εκτελέσουν ούτε τις πιο απλές σωματικές εργασίες και πρέπει να εξαρτώνται από κάποιον άλλο για σχεδόν όλες τις καθημερινές τους δραστηριότητες.

Επί του παρόντος δεν υπάρχει θεραπεία για την AD. Τα εγκεκριμένα φάρμακα, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της AD σήμερα, είναι τρεις αναστολείς χολινεστεράσης (δονεπεζίλη, ριβαστιγμίνη και γαλανταμίνη) και ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα *N*-μεθυλ-*D*-ασπαρτικού οξέος (μεμαντίνη). Τα φαρμακευτικά σκευάσματα που εμπεριέχουν τις τέσσερις παραπάνω ουσίες χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της AD, χωρίς να αναστέλλουν την εξέλιξη της νόσου, βελτιώνοντας σε κάποιο βαθμό τα ελλείμματα μνήμης των ασθενών με AD. Το 2021, πήρε έγκριση από τον FDA, αλλά όχι από τον EMA, ένα ανθρωπινό μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης γ1 (IgG1), η αντουκανουμάμπη, η οποία στοχεύει στην απομάκρυνση των αμυλοειδών πλακών. Ωστόσο, δεν έχει γίνει αποδεκτό από το ευρύ επιστημονικό και ιατρικό κοινό λόγω της ασαφούς θετικής του επίδρασης.

Η διαδικασία ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, με πολλά στάδια, διαρκεί πολλά χρόνια και απαιτεί σημαντικούς οικονομικούς πόρους. Η ανάπτυξη ενός φαρμάκου για την AD παρουσιάζει επιπλέον προκλήσεις, καθώς απαιτείται η διεύθυνση του φαρμάκου στον εγκέφαλο και παρουσιάζονται δυσκολίες στην αναγνώριση του στόχου, στη μείωση της τοξικότητας και στην εύρεση αξιόπιστου ζωικού μοντέλου για την αποτελεσματική μετάφραση των αποτελεσμάτων στον άνθρωπο. Αυτό οδηγεί στην πρόωρη διακοπή των κλινικών δοκιμών λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας. Επομένως είναι επιτακτική ανάγκη η εύρεση και τεκμηρίωση βιοδεικτών κατά τις προ-κλινικές δοκιμές, οι οποίοι μεταβάλλονται σύμφωνα με τις δόσεις του υποψηφίου φαρμάκου και όχι βάσει συμπτωματολογικών δεδομένων.

Κατά την ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου, απαιτούνται δύο διαδικασίες αίτησης έγκρισης στους ρυθμιστικούς φορείς. Η πρώτη είναι για την έναρξη των κλινικών δοκιμών μετά την ολοκλήρωση του προ-κλινικού σταδίου και η δεύτερη είναι μετά την ολοκλήρωση όλων των κλινικών δοκιμών για την τελική έγκριση κυκλοφορίας του φαρμάκου στην αγορά. Όσον αφορά την αίτηση έναρξης κλινικών δοκιμών, στην Ευρώπη υποβάλλεται από τον αιτούντα στην αρμόδια εθνική επιτροπή και την

επιτροπή δεοντολογίας κάθε κράτους μέλους, ενώ στην Αμερική κατατίθεται για αξιολόγηση στον FDA.

Η διαδικασία αίτησης στην Ευρώπη ονομάζεται διαδικασία CTA και στην Αμερική διαδικασία IND. Οι αιτούντες πρέπει να ενοποιήσουν όλα τα δεδομένα CMC, τα φαρμακολογικά και προ-κλινικά τοξικολογικά δεδομένα, και την κλινική ανάπτυξη που πρόκειται να ακολουθήσουν για ένα πιθανό νέο φάρμακο σε έναν ενιαίο φάκελο για την αξιολόγηση της πιθανής ασφάλειας και αποτελεσματικότητάς του σε ανθρώπους, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη κάθε απαραίτητη προφύλαξη για την προστασία της ασφάλειας των συμμετεχόντων εθελοντών της κλινικής μελέτης.

Αν και τόσο η διαδικασία CTA όσο και η διαδικασία IND απαιτούν το ίδιο σύνολο βασικών δεδομένων για την υποστήριξη της έναρξης κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους, η τεκμηρίωση που απαιτείται για την ανασκόπηση από τις αντίστοιχες ρυθμιστικές αρχές και η διαδικασία για την εξέταση και την έγκριση της αίτησης διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο διαδικασιών. Η διαδικασία CTA περιλαμβάνει περισσότερα έγγραφα από την IND, και απαιτεί περισσότερο χρόνο προετοιμασίας. Στην Ευρώπη, ο φάκελος αίτησης πρέπει να περιέχει και έγγραφα που αφορούν τους εθελοντές, στοιχεία που δεν είναι απαραίτητα για την διαδικασία έγκρισης στην Αμερική. Οι κλινικές δοκιμές που πρόκειται να διεξαχθούν στην ΕΕ καταχωρούνται αναγκαστικά στο EudraCT, ενώ αυτές που γίνονται στα πλαίσια μιας αίτησης IND καταχωρούνται στο clinicaltrials.gov. Η διαδικασία IND έχει καλά καθορισμένα χρονοδιαγράμματα ανασκόπησης (30 ημέρες). Αντίθετα, στην διαδικασία CTA μπορεί να υπάρξει σημαντική διακύμανση στη διαδικασία έγκρισης μεταξύ των εθνικών ρυθμιστικών αρχών και των επιτροπών δεοντολογίας κάθε κράτους μέλους (π.χ. παράλληλη έναντι διαδοχικής εξέτασης). Κατά την διαδικασία IND, δεν υπάρχει κόστος ή χρονική καθυστέρηση για τροποποιήσεις ή προσθήκες νέων πρωτοκόλλων (δεδομένο ότι υπάρχουν ήδη αρκετά προκλινικά δεδομένα και πληροφορίες CMC στην αρχική αίτηση IND), ενώ σημαντικές τροποποιήσεις πρωτοκόλλων στην Ευρώπη απαιτούν επιπλέον έγκριση CTA και τα νέα πρωτόκολλα απαιτούν νέα-ξεχωριστή διαδικασία CTA (αίτηση-έγκριση). Κατά την διαδικασία IND υπάρχει κίνδυνος για κλινική αναστολή, εάν κριθεί απαραίτητο από τον FDA, ενώ αντίθετα η αίτηση CTA είτε εγκρίνεται (ίσως με υποχρεωτικές αλλαγές) είτε απορρίπτεται. Όσον αφορά τα παράβολα των δύο διαδικασιών, στην Ευρώπη καθορίζονται από το κάθε κράτος μέλος, ενώ στην Αμερική ορίζονται από τον FDA. Το κόστος στην Αμερική είναι πολύ μεγαλύτερο συγκριτικά με την Ευρώπη. Επιπλέον, ισχύουν διαφορετικά παράβολα για το αν το υπό δοκιμή φάρμακο είναι πρωτότυπο και δεν έχει εγκριθεί ξανά ή περιέχει συστατικά που έχουν

ήδη εγκριθεί. Στην πρώτη περίπτωση τα παράβολα είναι ακριβότερα συγκριτικά με τη δεύτερη.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, είτε ένας χορηγός επιλέξει την διαδικασία CTA είτε την IND, τα δεδομένα που απαιτούνται για την υποστήριξη της έναρξης μιας κλινικής δοκιμής ενός νέου φαρμάκου σε ανθρώπους πρέπει να είναι επαρκή και απαιτούνται σημαντικός χρόνος και πόροι για να καταστεί δυνατή η επιτυχής υποβολή της αίτησης και η έγκρισή της από τους ρυθμιστικούς φορείς. Η διαδικασία IND μπορεί να πραγματοποιηθεί πιο εύκολα συγκριτικά με την διαδικασία CTA, καθώς η αίτηση είναι μια και οι κλινικές δοκιμές μπορούν να πραγματοποιηθούν ταυτόχρονα σε όλες τις Πολιτείες των ΗΠΑ. Η αίτηση γίνεται μία φορά και οποιαδήποτε τροποποίηση καταχωρείται στην αρχική αίτηση. Αντίθετα, η διαδικασία CTA μπορεί να είναι πιο περίπλοκη, καθώς η αίτηση κατατίθεται στην εθνική αρχή και την επιτροπή δεοντολογίας κάθε κράτους μέλους στο οποίο πρόκειται να πραγματοποιηθεί η κλινική δοκιμή. Με τον καινούριο κανονισμό που τίθεται σε εφαρμογή η διαδικασία τείνει να απλοποιηθεί και να γίνει πιο κεντρική και διαφανής, όμως ακόμα περιλαμβάνει αρκετές γραφειοκρατικές δυσκολίες για τους αιτούντες. Όσον αφορά το κόστος, φαινομενικά στις ΗΠΑ το κόστος είναι πολύ μεγαλύτερο από την Ευρώπη. Όμως, τα τέλη είναι συγκεκριμένα και κατατίθενται από το χορηγό μια φορά στην αρχή, χωρίς κάποια επιπλέον υποχρέωση από τον χορηγό προς τον FDA μέχρι την έναρξη των κλινικών δοκιμών. Αντίθετα, τα ευρωπαϊκά κόστη κατατίθενται στους αρμόδιους φορείς, κάθε φορά που ο αιτών υποβάλλει κάποιο καινούριο πρωτόκολλο. Επομένως, ένας χορηγός δεν μπορεί να είναι σίγουρος για το τελικό κόστος των κλινικών δοκιμών μέχρι την ολοκλήρωσή τους. Ακόμη, στην ΕΕ είναι σύνηθες να ζητείται επιστημονική συμβουλή από τους χορηγούς, το κόστος της οποίας είναι αρκετά υψηλό.

Τέλος, όσον αφορά την νόσο AD είναι επιτακτική ανάγκη να αναπτυχθούν αποτελεσματικά φάρμακα σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Γι' αυτό το λόγο πρέπει να δοθούν κίνητρα για μεγαλύτερες επενδύσεις στη σχετική έρευνα από φαρμακευτικές εταιρείες και να βρεθούν νέες και καινοτόμες μέθοδοι για τη ανάπτυξη νέων φαρμάκων, ειδικά για το στάδιο των προχωρημένων προ-κλινικών δοκιμών. Η χρήση κατάλληλων βιοδεικτών και ζωικών μοντέλων θα συμβάλει τόσο στην πιο άμεση μετάφραση των προ-κλινικών δεδομένων στις κλινικές δοκιμές, όσο και στην τελική έγκριση νέων θεραπειών από τις ρυθμιστικές αρχές. Μια τέτοια εξέλιξη θα προσελκύσει περισσότερους χορηγούς και θα οδηγήσει περισσότερη χρηματοδότηση στην έρευνα για την AD.

9. Βιβλιογραφία

- [1] S. Khan, K. H. Barve, and M. S. Kumar, “Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer’s Disease,” *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 18, no. 11, pp. 1106–1125, 2020, doi: 10.2174/1570159x18666200528142429.
- [2] J. A. Soria Lopez, H. M. González, and G. C. Léger, “Alzheimer’s disease,” *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 167, pp. 231–255, 2019, doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.
- [3] “Alzheimer’s Disease Statistics - Alzheimer’s News Today.” <https://alzheimersnewstoday.com/alzheimers-disease-statistics/> (accessed Feb. 02, 2022).
- [4] A. A. Report, “2021 Alzheimer’s disease facts and figures,” *Alzheimer’s Dement.*, vol. 17, no. 3, pp. 327–406, 2021, doi: 10.1002/alz.12328.
- [5] “EU unprepared to tackle Alzheimer’s disease as new treatments progress – EURACTIV.com.” <https://www.euractiv.com/section/health-consumers/news/eu-unprepared-to-tackle-alzheimers-disease-as-new-treatments-progress/> (accessed Feb. 02, 2022).
- [6] C. A. Lane, J. Hardy, and J. M. Schott, “Alzheimer’s disease,” *Eur. J. Neurol.*, vol. 25, no. 1, pp. 59–70, 2018, doi: 10.1111/ene.13439.
- [7] W. J. Deardorff and G. T. Grossberg, *Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer’s dementia and vascular dementia*, 1st ed., vol. 165. Elsevier B.V., 2019.
- [8] “Alzheimer’s Stages - Early, Middle, Late Dementia Symptoms | alz.org.” <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages> (accessed Feb. 02, 2022).
- [9] Z. Breijyeh and R. Karaman, “Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease :,” *Molecules*, vol. 25, no. 24, p. 5789, 2020.
- [10] B. D. James and D. A. Bennett, “Causes and Patterns of Dementia: An Update in the Era of Redefining Alzheimer’s Disease,” *Annu. Rev. Public Health*, vol. 40, pp. 65–84, 2019, doi: 10.1146/annurev-publhealth-040218-043758.
- [11] M. Nistor *et al.*, “Alpha- and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain,” *Neurobiol. Aging*, vol. 28,

- no. 10, pp. 1493–1506, 2007, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.023.
- [12] S. Muralidar, S. V. Ambi, S. Sekaran, D. Thirumalai, and B. Palaniappan, “Role of tau protein in Alzheimer’s disease: The prime pathological player,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 163, pp. 1599–1617, 2020, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.327.
- [13] M. Vaz and S. Silvestre, “Alzheimer’s disease: Recent treatment strategies,” *Eur. J. Pharmacol.*, vol. 887, no. May, p. 173554, 2020, doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173554.
- [14] D. E. Moss, “Improving anti-neurodegenerative benefits of acetylcholinesterase inhibitors in alzheimer’s disease: Are irreversible inhibitors the future?,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 10, 2020, doi: 10.3390/ijms21103438.
- [15] J. L. Cummings, D. P. Goldman, N. R. Simmons-Stern, and E. Ponton, “The costs of developing treatments for Alzheimer’s disease: A retrospective exploration,” *Alzheimer’s Dement.*, no. July, pp. 1–9, 2021, doi: 10.1002/alz.12450.
- [16] “Donepezil - StatPearls - NCBI Bookshelf.”
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/> (accessed Feb. 02, 2022).
- [17] R. Khoury, J. Rajamanickam, and G. T. Grossberg, “An update on the safety of current therapies for Alzheimer’s disease: focus on rivastigmine,” *Ther. Adv. Drug Saf.*, vol. 9, no. 3, pp. 171–178, 2018, doi: 10.1177/2042098617750555.
- [18] E. Joe and J. M. Ringman, “Cognitive symptoms of Alzheimer’s disease: Clinical management and prevention,” *BMJ*, vol. 367, pp. 1–14, 2019, doi: 10.1136/bmj.l6217.
- [19] W. J. Deardorff and G. T. Grossberg, “A fixed-dose combination of memantine extended-release and donepezil in the treatment of moderate-to-severe Alzheimer’s disease,” *Drug Des. Devel. Ther.*, vol. 10, pp. 3267–3279, Oct. 2016, doi: 10.2147/DDDT.S86463.
- [20] K. Lao, N. Ji, X. Zhang, W. Qiao, Z. Tang, and X. Gou, “Drug development for Alzheimer’s disease: review,” *J. Drug Target.*, vol. 27, no. 2, pp. 164–173, 2019, doi: 10.1080/1061186X.2018.1474361.
- [21] “FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer’s Drug | FDA.”

- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug> (accessed Feb. 02, 2022).
- [22] “Aducanumab - StatPearls - NCBI Bookshelf.”
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573062/> (accessed Feb. 02, 2022).
- [23] “Biogen and Eisai launch initiatives to help patients with Alzheimer’s disease access ADUHELM™ | News Release : 2021 | Eisai Co., Ltd.”
<https://www.eisai.com/news/2021/news202142.html> (accessed Feb. 02, 2022).
- [24] A. Mullard, “News in focus More Alzheimer’s drugs head for FDA review : what scientists are watching,” *Nature*, vol. 599, no. November, pp. 544–545, 2021.
- [25] EMA, “Refusal of the marketing authorisation for Aduhelm (aducanumab),” no. December, 2021, [Online]. Available: www.ema.europa.eu.
- [26] P. Belluck, “Many Alzheimer’s Experts Say Use of Aduhelm Should Be Sharply Limited,” *New York Times*, no. September, 2021.
- [27] J. Cummings, G. Lee, K. Zhong, J. Fonseca, and K. Taghva, “Alzheimer’s disease drug development pipeline: 2021,” *Alzheimer’s Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–24, 2021, doi: 10.1002/trc2.12179.
- [28] “Efficacy and Safety Trial of Verubecestat (MK-8931) in Participants With Prodromal Alzheimer’s Disease (MK-8931-019) - Study Results - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01953601> (accessed Feb. 03, 2022).
- [29] “A Study of Lanabecestat (LY3314814) in Participants With Mild Alzheimer’s Disease Dementia - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02783573> (accessed Feb. 03, 2022).
- [30] “An Efficacy and Safety Study of Lanabecestat (LY3314814) in Early Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02245737> (accessed Feb. 03, 2022).
- [31] “A Safety and Tolerability Study of JNJ-54861911 in Participants With Early Alzheimer’s Disease - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02260674> (accessed Feb. 03, 2022).

- [32] “A Study of CNP520 Versus Placebo in Participants at Risk for the Onset of Clinical Symptoms of Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131453> (accessed Feb. 03, 2022).
- [33] “A 24-Month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elenbecestat (E2609) in Participants With Early Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02956486> (accessed Feb. 03, 2022).
- [34] “Effect of LY450139 on the Long Term Progression of Alzheimer’s Disease - Study Results - ClinicalTrials.gov.” <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00594568> (accessed Feb. 03, 2022).
- [35] “Effects of LY450139, on the Progression of Alzheimer’s Disease as Compared With Placebo - Study Results - ClinicalTrials.gov.” <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00762411> (accessed Feb. 03, 2022).
- [36] “A Study of Semagacestat for Alzheimer’s Patients - Study Results - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01035138> (accessed Feb. 03, 2022).
- [37] “A Multicenter, Double Blind, Placebo-Controlled, Safety and Tolerability Study of BMS-708163 in Patients With Prodromal Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00890890> (accessed Feb. 03, 2022).
- [38] “Efficacy Study of MPC-7869 to Treat Patients With Alzheimer’s - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00105547> (accessed Feb. 03, 2022).
- [39] “Efficacy and Safety Study of ELND005 as a Treatment for Agitation and Aggression in Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01735630> (accessed Feb. 03, 2022).
- [40] “Open-Label Extension of the Phase III Study With Tramiprosate (3APS) in Patients With Mild to Moderate Alzheimer’s Disease - No Study Results

- Posted - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00314912> (accessed Feb. 03, 2022).
- [41] “Randomized Safety, Tolerability and Pilot Efficacy of AN-1792 in Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00021723> (accessed Feb. 03, 2022).
- [42] “A Study of CAD106 and CNP520 Versus Placebo in Participants at Risk for the Onset of Clinical Symptoms of Alzheimer’s Disease - Study Results - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02565511#evnt> (accessed Feb. 03, 2022).
- [43] “Study Evaluating Safety, Tolerability, And Immunogenicity Of ACC-001 In Subjects With Mild To Moderate Alzheimer’s Disease - Study Results - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00479557> (accessed Feb. 03, 2022).
- [44] “Safety and Immunogenicity of Repeated Doses of ABvac40 in Patients With a-MCI or Vm-AD - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03461276> (accessed Feb. 03, 2022).
- [45] “Study With Lu AF20513 in Patients With Mild Alzheimer’s Disease (AD) or Mild Cognitive Impairment (MCI) Due to AD - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03819699> (accessed Feb. 03, 2022).
- [46] “UB-311 | ALZFORUM.” <https://www.alzforum.org/therapeutics/ub-311> (accessed Feb. 03, 2022).
- [47] “Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity and Efficacy of UB-311 in Mild Alzheimer’s Disease (AD) Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551809#outcomemeasures> (accessed Feb. 03, 2022).
- [48] “Bapineuzumab | ALZFORUM.”
<https://www.alzforum.org/therapeutics/bapineuzumab> (accessed Feb. 03, 2022).
- [49] “Bapineuzumab in Patients With Mild to Moderate Alzheimer’s Disease (ApoE4 Non-Carrier) - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00574132#outcomemeasures> (accessed Feb. 03, 2022).
- [50] “A Study of Solanezumab (LY2062430) in Participants With Prodromal Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760602> (accessed Feb. 03, 2022).
- [51] “A Donanemab (LY3002813) Prevention Study in Participants With Alzheimer’s Disease (TRAILBLAZER-ALZ 3) - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05026866> (accessed Feb. 03, 2022).
- [52] “Donanemab | ALZFORUM.”
<https://www.alzforum.org/therapeutics/donanemab> (accessed Feb. 03, 2022).
- [53] “A Study of Crenezumab Versus Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety in Participants With Prodromal to Mild Alzheimer’s Disease (AD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03114657> (accessed Feb. 03, 2022).
- [54] “Gantenerumab | ALZFORUM.”
<https://www.alzforum.org/therapeutics/gantenerumab> (accessed Feb. 03, 2022).
- [55] “A Study of Gantenerumab in Participants With Prodromal Alzheimer’s Disease - Study Results - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01224106#all> (accessed Feb. 03, 2022).
- [56] “Dominantly Inherited Alzheimer Network Trial: An Opportunity to Prevent Dementia. A Study of Potential Disease Modifying Treatments in Individuals at Risk for or With a Type of Early Onset Alzheimer’s Disease Caused by a Genetic Mutation. Master Protocol DIAN-TU001 - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01760005> (accessed Feb. 03, 2022).
- [57] “Lecanemab | ALZFORUM.” <https://www.alzforum.org/therapeutics/lecanemab> (accessed Feb. 03, 2022).
- [58] “A Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03887455> (accessed Feb. 03, 2022).
- [59] “Ponezumab | ALZFORUM.”
<https://www.alzforum.org/therapeutics/ponezumab> (accessed Feb. 03, 2022).
- [60] “Study Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of PF-04360365 in Adults With Probable Cerebral Amyloid Angiopathy - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01821118> (accessed Feb. 03, 2022).
- [61] “Study of Tideglusib in Adolescent and Adult Patients With Myotonic Dystrophy - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02858908> (accessed Feb. 03, 2022).
- [62] “TRx0014 in Patients With Mild or Moderate Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00515333> (accessed Feb. 03, 2022).
- [63] “LMTM | ALZFORUM.” <https://www.alzforum.org/therapeutics/lmtm> (accessed Feb. 03, 2022).
- [64] “Safety and Efficacy Study Evaluating TRx0237 in Subjects With Mild to Moderate Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689246> (accessed Feb. 03, 2022).
- [65] “Davunetide (AL-108) in Predicted Tauopathies - Pilot Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01056965> (accessed Feb. 03, 2022).
- [66] “Davunetide | ALZFORUM.” <https://www.alzforum.org/therapeutics/davunetide> (accessed Feb. 03, 2022).
- [67] “Epothilone D | ALZFORUM.”
<https://www.alzforum.org/therapeutics/epothilone-d> (accessed Feb. 03, 2022).
- [68] “AADvac1 | ALZFORUM.” <https://www.alzforum.org/therapeutics/aadvac1> (accessed Feb. 03, 2022).
- [69] “24 Months Safety and Efficacy Study of AADvac1 in Patients With Mild Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.”
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02579252> (accessed Feb. 03, 2022).
- [70] “ACI-35 | ALZFORUM.” <https://www.alzforum.org/therapeutics/aci-35>

- (accessed Feb. 03, 2022).
- [71] “A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Tau Targeted Vaccines in Participants With Early Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04445831> (accessed Feb. 03, 2022).
- [72] “Phase 2 Study of BIIB092 in Participants With Early Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03352557> (accessed Feb. 02, 2022).
- [73] “A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABBV-8E12 in Subjects With Early Alzheimer’s Disease - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02880956> (accessed Feb. 02, 2022).
- [74] “A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Semorinemab in Patients With Prodromal to Mild Alzheimer’s Disease - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03289143> (accessed Feb. 03, 2022).
- [75] “A Study of Semorinemab in Patients With Moderate Alzheimer’s Disease - Full Text View - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828747> (accessed Feb. 03, 2022).
- [76] “A Study of LY3303560 in Participants With Early Symptomatic Alzheimer’s Disease - No Study Results Posted - ClinicalTrials.gov.” <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03518073> (accessed Feb. 02, 2022).
- [77] “ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ | Pfizer: Μία από τις Κορυφαίες Βιο-Φαρμακευτικές Εταιρείες Παγκοσμίως.” <https://www.pfizer.gr/el/διαδικασια-αναπτυξησ-0> (accessed Feb. 02, 2022).
- [78] A. B. Deore, J. R. Dhumane, H. V Wagh, and R. B. Sonawane, “The Stages of Drug Discovery and Development Process,” *Asian J. Pharm. Res. Dev.*, vol. 7, no. 6, pp. 62–67, 2019, doi: <http://dx.doi.org/10.22270/ajprd.v7i6.616>.
- [79] H. Lüllmann, K. Mohr, and L. Hein, *Color Atlas of Pharmacology*. 2005.
- [80] F. D. Makurvet, “Biologics vs. small molecules: Drug costs and patient

- access,” *Med. Drug Discov.*, vol. 9, p. 100075, 2021, doi: 10.1016/j.medidd.2020.100075.
- [81] N. Berdigaliyev and M. Aljofan, “An overview of drug discovery and development,” *Future Med. Chem.*, vol. 12, no. 10, pp. 939–947, 2020, doi: 10.4155/fmc-2019-0307.
- [82] J. P. Hughes, S. S. Rees, S. B. Kalindjian, and K. L. Philpott, “Principles of early drug discovery,” *Br. J. Pharmacol.*, vol. 162, no. 6, pp. 1239–1249, 2011, doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x.
- [83] H. Aryaa and M. S. Coumarb, “Target identification and validation,” *Des. Dev. Nov. Drugs Vaccines Princ. Protoc.*, vol. 11, 2021, doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821471-8.00002-7>.
- [84] J. A. Kramer, J. E. Sagartz, and D. L. Morris, “The application of discovery toxicology and pathology towards the design of safer pharmaceutical lead candidates,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 6, no. 8, pp. 636–649, 2007, doi: 10.1038/nrd2378.
- [85] D. Chiodin, E. M. Cox, A. V. Edmund, E. Kratz, and S. H. Lockwood, “Regulatory Affairs 101: Introduction to Investigational New Drug Applications and Clinical Trial Applications,” *Clin. Transl. Sci.*, vol. 12, no. 4, pp. 334–342, 2019, doi: 10.1111/cts.12635.
- [86] K. Strange, “Drug discovery in fish, flies, and worms,” *ILAR J.*, vol. 57, no. 2, pp. 133–143, 2016, doi: 10.1093/ilar/ilw034.
- [87] G. Sandner, A. König, M. Wallner, and J. Weghuber, “Alternative model organisms for toxicological fingerprinting of relevant parameters in food and nutrition,” *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 0, no. 0, pp. 1–18, 2021, doi: 10.1080/10408398.2021.1895060.
- [88] “Good laboratory practice compliance | European Medicines Agency.” <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-laboratory-practice-compliance> (accessed Feb. 02, 2022).
- [89] “Good manufacturing practice | European Medicines Agency.” <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice> (accessed Feb. 02, 2022).

- [90] Ε. Επιτροπή, “ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΚ) αριθ. 842/2001,” *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*, 2001.
- [91] T. Burt *et al.*, “Phase 0/microdosing approaches: time for mainstream application in drug development?,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 19, no. 11, pp. 801–818, 2020, doi: 10.1038/s41573-020-0080-x.
- [92] J. J. Danon, T. A. Reekie, and M. Kassiou, “Challenges and Opportunities in Central Nervous System Drug Discovery,” *Trends Chem.*, vol. 1, no. 6, pp. 612–624, 2019, doi: 10.1016/j.trechm.2019.04.009.
- [93] J. Cummings, H. H. Feldman, and P. Scheltens, “The ‘rights’ of precision drug development for Alzheimer’s disease,” *Alzheimer’s Res. Ther.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–14, 2019, doi: 10.1186/s13195-019-0529-5.
- [94] U. Nitin Kashyap, V. Gupta, and H. V. Raghunandan, “Comparison of drug approval process in united states & europe,” *J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 5, no. 6, pp. 131–136, 2013.
- [95] S. Am, M. Dp, and B. Da, “Regulatory Requirements and Drug Approval Process in India, Europe and US,” *Pharm. Reg Aff.*, vol. 7, no. 2, 2018, doi: 10.4172/2167-7689.1000210.
- [96] M. M. Sifuentes and A. Giuffrida, “Drug Review Differences across the United States and the European Union,” *Pharm. Regul. Aff. Open Access*, vol. 04, no. 04, pp. 8–10, 2015, doi: 10.4172/2167-7689.1000e156.
- [97] “Οδηγία 65/65/ΕΟΚ,” *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*, no. 2, pp. 25–29, 1965.
- [98] EMA, “About us,” no. November, 2019, doi: EMA/338312/2016 αναθ. 3.
- [99] Ε. Επιτροπή, “Ανακοινώσεις για Οδηγία 2001/20/ΕΚ,” *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*, no. Μάρτιος, pp. 1–19, 2010.
- [100] M. Hartmann and F. Hartmann-Vareilles, “The Clinical Trials Directive: How Is It Affecting Europe’s Noncommercial Research,” *PLoS Clin. Trials*, vol. 1, no. 2, p. e13, 2006, doi: 10.1371/journal.pctr.0010013.
- [101] Ε. ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ and ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ, “ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) αριθ. 536/2014,” *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*, no. Μάιος, pp. 1–76, 2014.
- [102] M. Abou-El-Enein and C. K. Schneider, “Deciphering the EU clinical trials

- regulation,” *Nat. Biotechnol.*, vol. 34, no. 3, pp. 231–233, 2016, doi: 10.1038/nbt.3492.
- [103] FDA, “Investigational New Drug Applications Prepared and Submitted by Sponsor-Investigators Guidance for Industry,” *Fda*, no. May, 2015, [Online]. Available: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
- [104] “Center for Drug Evaluation and Research | CDER | FDA.” <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-drug-evaluation-and-research-cder> (accessed Feb. 02, 2022).
- [105] “Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) | FDA.” <https://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/center-biologics-evaluation-and-research-cber> (accessed Feb. 02, 2022).
- [106] “Institutional Review Boards (IRBs) and Protection of Human Subjects in Clinical Trials | FDA.” <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/institutional-review-boards-irbs-and-protection-human-subjects-clinical-trials> (accessed Feb. 02, 2022).
- [107] G. A. Van Norman, “Drugs and Devices: Comparison of European and U.S. Approval Processes,” *JACC Basic to Transl. Sci.*, vol. 1, no. 5, pp. 399–412, 2016, doi: 10.1016/j.jacbts.2016.06.003.
- [108] N. S. Downing, J. A. Aminawung, N. D. Shah, J. B. Braunstein, H. M. Krumholz, and J. S. Ross, “Regulatory Review of Novel Therapeutics — Comparison of Three Regulatory Agencies,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 24, pp. 2284–2293, 2012, doi: 10.1056/nejmsa1200223.
- [109] K. Chakraborty and K. Yadav, “Drug approval process in US , Europe and India and its regulatory requirements : A Review,” *Int. J. Drug Regul. Aff.*, vol. 6, no. 3, pp. 31–39, 2018, doi: 10.22270/ijdra.v6i3.266.
- [110] “Drug Applications for Over-the-Counter (OTC) Drugs | FDA.” <https://www.fda.gov/drugs/types-applications/drug-applications-over-counter-otc-drugs> (accessed Feb. 02, 2022).
- [111] Ε. ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ and ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ, “Βοήθημα τεκμηρίωσης για Οδηγία 2001/20/ΕΚ,” vol. 2001L0020, no. Αύγουστος, pp. 1–20, 2009.

- [112] “How scientific advice works | European Medicines Agency.”
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance/how-scientific-advice-works>
(accessed Feb. 02, 2022).
- [113] “Regulatory Strategy Considerations For Working With The FDA Vs The EMA, Part 1 | Camargo.” <https://camargopharma.com/resources/blog/regulatory-strategy-considerations-for-working-with-the-fda-vs-the-ema-part-1/> (accessed Feb. 04, 2022).
- [114] “WEBINAR: Comparing CTA Submission (EMA/Health Canada) to IND Applications (FDA) for Phase I Trials - YouTube.”
https://www.youtube.com/watch?v=rS39ZTMF35w&list=WL&ab_channel=AltaSciences (accessed Feb. 04, 2022).
- [115] “Fees payable to the European Medicines Agency | European Medicines Agency.” <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/fees-payable-european-medicines-agency#changes-for-veterinary-medicines-in-2022-section> (accessed Feb. 04, 2022).
- [116] “Module 05 - Clinical trials in the EU - YouTube.”
https://www.youtube.com/watch?v=DWINoPVo-l8&list=WL&index=2&t=1658s&ab_channel=EuropeanMedicinesAgency
(accessed Feb. 04, 2022).
- [117] “National competent authorities (human) | European Medicines Agency.”
<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human> (accessed Feb. 02, 2022).
- [118] “Αποφάσεις Αριθμ. ΔΥΓ3α/Γ.Π 139307/05,” *ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ*, vol. 1098, no. Αύγουστος, pp. 15039–15046, 2006.
- [119] “Fees for clinical trials.” <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/clinical-trials/trials-in-humans/fees/> (accessed Feb. 02, 2022).
- [120] “What Are the Documents Required for Clinical Trial Applications to Regulatory Authorities in Europe? - Sofpromed.”
<https://www.sofpromed.com/what-are-the-documents-required-for-clinical-trial-applications-to-regulatory-authorities-in-europe> (accessed Feb. 02, 2022).
- [121] “Fees - BASG.” <https://www.basg.gv.at/en/about-us/fees> (accessed Feb. 02,

- 2022).
- [122] “Swedish Medical Products Agency | Start.”
<https://www.lakemedelsverket.se/en> (accessed Feb. 02, 2022).
- [123] “Prescription Drug User Fee Amendments | FDA.”
<https://www.fda.gov/industry/fda-user-fee-programs/prescription-drug-user-fee-amendments> (accessed Feb. 02, 2022).
- [124] “Standard Costs (in thousands of dollars) for Components of the Process for the Review of Human Drug Applications | FDA.”
<https://www.fda.gov/industry/prescription-drug-user-fee-amendments/standard-costs-thousands-dollars-components-process-review-human-drug-applications> (accessed Feb. 02, 2022).
- [125] F. and D. A. U.S. Department of Health and Human Services and C. for B. E. and R. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), (CBER), “Assessing User Fees Under the Biosimilar User Fee Amendments of 2017,” vol. 2021, no. January, pp. 1–23, 2020.
- [126] A. A. D. T. Abeysinghe, R. D. U. S. Deshapriya, and C. Udawatte, “Alzheimer’s disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions,” *Life Sci.*, vol. 256, p. 117996, 2020, doi: 10.1016/j.lfs.2020.117996.
- [127] S. J. Sukoff Rizzo *et al.*, “Improving preclinical to clinical translation in Alzheimer’s disease research,” *Alzheimer’s Dement. Transl. Res. Clin. Interv.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–6, 2020, doi: 10.1002/trc2.12038.
- [128] T. Athar, K. Al Balushi, and S. A. Khan, “Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer’s disease,” *Mol. Biol. Rep.*, vol. 48, no. 7, pp. 5629–5645, 2021, doi: 10.1007/s11033-021-06512-9.
- [129] “Model AD |.” <https://www.model-ad.org/> (accessed Feb. 02, 2022).