

KIVIKOSKI, TITTA: Paljonko on tarpeeksi? Roflumilastin kliinisen kehitysvaiheen tutkimukset

Biolääketiede
Farmakologia, lääkekehitys ja lääkehoito
Elokuu 2015

Kun lääkettä kehitetään, on sen teho ja turvallisuus arvioitava kliinisissä tutkimuksissa. Alustavaa tietoa saadaan prekliinisissä tutkimuksissa esimerkiksi eläinkokeilla. Faasin 1 tutkimuksissa selvitetään lääkkeen akuutteja haittavaikutuksia yleensä muutamalla kymmenellä terveellä vapaaehtoisella. Sekä tehoa että turvallisuutta tutkitaan faasissa 2 useimmiten 100-300 potilaalla, minkä jälkeen tietoa kerätään aiempaa laajemmalla potilasaineistolla faasissa 3. Lisätietoa saadaan vielä tarvittaessa faasissa 4, kun lääkettä tutkitaan sen ollessa markkinoilla. Kliinisen kehitysvaiheen tutkimussuunnitelman pitää sisältää arviointi potilaiden lukumäärästä ja sen perustelut. Tarvittavaa potilasmäärää määritetään tilastollisesti otoskoonlaskentakaavojen avulla yleensä ensisijaisen tulosmuuttujan mukaan. Lukumäärään vaikuttavat lisäksi esimerkiksi taloudelliset ja eettiset seikat, potilaiden saatavuus sekä lääkekohtaiset seikat, kuten lääkehoidon kesto ja hoidettavan taudin vakavuus.

Roflumilasti on keuhkohtaumataudin hoitoon käytettävä lääke. Roflumilastin aikaansaama fosfodiesteri-4-entsyymin esto johtaa solunsisäisen syklisen adenosinimonofosfaatin pitoisuuden suurenemiseen keuhkohtaumatautiin liittyvissä rakenne- ja tulehdussoluissa, jolloin tulehdusreaktio ja bronkusbstruktkio vähenevät. Roflumilastin on todettu parantavan keuhkojen toimintaa ja vähentävän taudin pahenemisvaiheita potilailla, joiden keuhkohtaumatautiin liittyy krooninen bronkiitti. Hoitovasteessa ei havaittu heikkenemistä. Lääkkeen aikaansaama muutos potilaiden tilassa ei ole suuri, mutta sen on kuitenkin katsottu merkitsevästi lieventävän taudin oireita. Roflumilastin metaboliitin, roflumilasti-N-oksidin, vaikutus on samanlainen, minkä vuoksi myös sillä on olennainen osa hoitovasteen synnyssä. Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat ruoansulatuskanavan oireet, painonlasku ja päänsärky.

Roflumilastin tehoa ja turvallisuutta selvittäviä kliinisiä tutkimuksia tehtiin 114, ja niissä oli mukana yhteensä yli 24 000 tutkittavaa henkilöä, joista yli 14 000 altistettiin lääkkeelle. Tärkeimmissä tutkimuksissa, jotka olivat kaksi vuoden kestäväää pivotaalitutkimusta ja kaksi puolen vuoden lisätutkimusta, oli yhteensä hieman alle 4800 potilasta, joista noin puolet sai hoidossa roflumilastia ja loput lumelääkettä. Potilasmäärät ovat huomattavan suuria siihen nähden, että ohjeistojen vähimmäisvaatimus tutkimuslääkkeelle altistuneiden kokonaismäärästä on noin 1500. Kun otoskoko on sopiva, vältetään turhat tutkimukset, mikä on sekä taloudellisesti kannattavaa että eettisesti hyväksyttävää. Kliiniset tutkimukset ovat lääkeyritykselle kalliita, ja mitä suurempi määrä potilaita on tutkimuksissa mukana, sitä enemmän potilaat ja sairausvakuutukset maksavat lääkkeestä. Lisäksi potilaita on syytä rekrytoida tutkimuksiin ja altistaa tutkimuslääkkeelle vain tilanteessa, jossa tutkimus on suunniteltu huolellisesti ja sen voidaan odottaa tuottavan hyödyllistä tietoa. Vaikka potilaiden määrän arvioiminen on tärkeä osa tutkimussuunnitelmaa, määritykseen ei ole olemassa perusteellisia käyttöaihekohtaisia ohjeistuksia, minkä vuoksi potilasmäärät voivat vaihdella huomattavasti tutkimuksittain.