Administrera”first-in-human”-dosen

Inledning

Övergång från icke-kliniska tester till kliniska studier av människor är ett viktigt steg i utvecklingen av ett läkemedel.Innan du tar detta steg måste tidigare data studeras och noggranna beslut fattas – inte minst beträffande den första dos som ges till patienter.

För flera innovativa läkemedelsprodukter är det tillräckligt att uppskatta en säker startdos.En sådan uppskattning kanske dock inte är tillräckligt prediktiv beträffande allvarliga biverkningar från vissa kandidatföreningar.Riskfaktorer och lindrande åtgärder måste bedömas och diskuteras innan några kliniska prövningar med ”first-in-human” börjar. Dessa riskfaktorer bör övervägas för varje läkemedel separat.

Riskfaktorer

Riskfaktorer kan relatera till läkemedlets verkningsmekanism.Det är därför relevant att bedöma:

- tidigare exponering av människor för relaterade substanser,
- läkemedlets struktur **och**
- evidens av potentiell toxicitet från djurmodeller.

Andra risköverväganden kan vara:

- målets beskaffenhet,
- intensitetseffekter **och**
- dos/respons-sambandet.

Det finns vissa riskfaktorer som kräver särskild

uppmärksamhet.Ett exempel:

- metaboliska vägar,
- genetiska skillnader mellan relevanta djurarter och människor.

Överväganden vid etablering av first-in-human-dosen.

Den kliniska startdosen beror på olika faktorer, t.ex. farmakodynamik, särskilda aspekter av kandidatföreningen och de kliniska prövningarna föreslagna upplägg.Övriga viktiga faktorer när first-in-human-dosen etableras är:

- Alla relevanta icke-kliniska data, t.ex.:
  - farmakologiska studier över dos/respons-samband,
  - farmakologisk/toxikologisk profil **och**
  - farmakokinetiska studier.
- Nivån utan observerade biverkningar (NOAEL)
  - Nivån där en organism kan exponeras utan signifikant ökad frekvens eller allvarlighetsgrad för biverkningar.Detta är den viktigaste informationen att överväga.

Metoder för dosadministrering

Det finns två klassiska metoder för att uppskatta first-in-human-dosen i kliniska prövningar, fas I:

1. Baserat på etablerad NOAEL i toxicitetsstudier och genom att beräkna individuell tillväxt kan first-in-human-dosen bestämmas med tillämpning av relevant säkerhetsfaktor.
2. För många biotekniskt framtagna läkemedel och när riskfaktorerna är identifierade etableras first-in-human-dosen med standarden för minimalt förväntad biologisk effektnivå (MABEL, Minimal Anticipated

Biological Effect Level) och tillämpning av relevant säkerhetsfaktor.För att uppskatta MABEL övervägs alla relevanta icke-kliniska data.

Säkerhetsfaktorn ställs in genom att uppskatta riskkriterierna, som att den aktiva ingrediensen är ny, dess biologiska potens, dess verkningsmekanism, artens specificitetsgrad och dosresponsen.

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) gav ut en riktlinje under 2007, som bestod av strategier för att identifiera och minska risker för kliniska first-in-human-prövningar med prövningsläkemedel med hög risk.[1]

Dosadministrering i exploratoriska kliniska prövningar

Om man tidigt får åtkomst till humandata kan det förbättra insikt i mänsklig fysiologi/farmakologi, kunskap om en kandidatförenings egenskaper samt terapeutiskt mål som är relevant för sjukdomen.Konceptet explorativa kliniska prövningar (fas 0) har utvecklats för att tillfredsställa detta behov.Till explorativa prövningar används andra metoder än vid traditionella kliniska prövningar:sådana prövningar måste utföras före eller tidigt i fas I, innebära begränsad human exponering, har inget behandlingsmässigt syfte och avser inte att undersöka klinisk tolerabilitet.

Därför kan explorativa kliniska prövningar startas med ett annat, icke-kliniskt stöd. I sådana fall kan faktorerna som övervägs under uppskattning av den kliniska startdosen (och maximumdosen) skilja sig.

[glossary_exclude]Ytterligare

resurser

- European Medicines Agency (2023). *Scientific advice and protocol assistance*. Retrieved 18 February, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-advice-and-protocol-assistance#ema-inpage-item-63019
- International Conference on Harmonisation (2009).*Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals.M3(R2).Step 4* Geneva:ICH.Retrieved 28 July, 2015, from https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2__Guideline.pdf
- National Institutes of Health (2015).*Principles and guidelines for reporting preclinical research*.Bethesda, MD:NIH.Retrieved 28 July, 2015, from http://www.nih.gov/about/reporting-preclinical-research.htm
- Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). *EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. London: European Medicines Agency. Retrieved 18 February, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf[/glossary_exclude]

[glossary_exclude]Referenser

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). *EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. London:

European Medicines Agency. Retrieved 18 February, 2024, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf[/glossary_exclude]

Bilagor

A2-2.02.6-V1.2