

# Fas I-prövningar

## Inledning

Fas I-prövningar är i regel de första studierna av ett läkemedel som utförs på människor. Dessa prövningar går också under namnen "first-in-human" och "first-in-man". De är i regel humanfarmakologiska studier. Innan en fas I-prövning börjar har läkemedlet testats noggrant och i stor omfattning i laboratorie- och djurstudier, så kallade icke-kliniska tester.

## Nyckelfrågor för fas I-prövningar

I fas I-studier försöker man svara på följande frågor om ett nytt läkemedel:

- Är läkemedlet säkert för människor? Vid vilka nivåer? (tolerans)
- Vad gör kroppen med läkemedlet? (farmakokinetik (PK))
- Vad gör läkemedlet med kroppen? (farmakodynamik (PD))
- Vilka interaktioner förekommer? (interaktioner med andra läkemedel, mat, dryck osv.)
- Är läkemedlet aktivt?

## Kännetecknen för fas I-prövningar

### Plats

Kliniska fas I-prövningar genomförs ofta på särskilda slutna vårdkliniker där deltagarna kan observeras av erfaren heltidspersonal. "First-in-human"-prövningar ska helst utföras på en och samma plats, med alla tänkbara säkerhetsåtgärder på plats i händelse av oväntade allvarliga biverkningar. Dessa säkerhetsåtgärder innefattar tillgång till utrustning och personal för en akutsituation och tillgång till en driftsklar

intensivvårdsavdelning.Åtgärderna finns nedskrivna i "Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products" (Riktlinje om strategier för att identifiera och minska risker för kliniska first-in-human-prövningar med prövningsläkemedel) (London, 19 juli 2007: Doc.Ref. EMEA/CHMP/SWP/28367/07).

## **Deltagare**

Fas I-prövningar utförs i regel på friska frivilliga personer eftersom målen för fas I-prövningar är icke-terapeutiska i de flesta fall.En liten del av fas I-prövningarna genomförs på patienter eftersom vissa prövningsläkemedel (t.ex. cancerbehandlingar) är för toxiska för att ges till friska deltagare.

## **Ersättning**

Deltagare i fas I-prövningar kan få ersättning i enlighet med lokal lagstiftning.Ersättning i form av betalning till deltagare får aldrig vara kopplad till risk, och ersättningsbeloppet måste granskas av en etikkommitté och anges i det informerade samtyckesdokumentet som signeras av deltagarna före studien.

## **Risk**

Trots omfattande och noggranna icke-kliniska tester kan inte biverkningarna som prövningsläkemedlet kan ha på människor vara helt kända innan en fas I-prövning genomförs.På grund av denna ovisshet kan fas I-prövningar innebära avsevärda risker.Den potentiella risken identifieras i djurmodeller, människors tidigare exponering för läkemedel med liknande verkningsmekanismer, målets beskaffenhet och andra hänsynstaganden.

# Riskminimering i fas I-prövningar

Det kan finnas avsevärda risker kopplade till deltagande i fas I-prövningar. Europeiska läkemedelsmyndigheten har utfärdat riktlinjer om identifiering och minimering av risker för deltagare i fas I-prövningar. (EMA/CHMP/SWP/28367/07)

De viktigaste faktorerna för att minimera riskerna är:

- studiepopulation
- prövningsställen
- första dosen
- administreringsväg och administreringsfrekvens
- antal deltagare per dos (kohort)
- ordningsföljd och intervall för doseringen för deltagare inom samma kohort
- doseskaleringssteg
- övergång till nästa doskohort
- stoppregler
- maximal tolererad dos (MTD)

## **kvalitetsaspekter.**

Kraven är samma för alla prövningsläkemedel när det gäller fysikalisk-kemisk karakterisering, biologisk aktivitet och, dessutom, biologisk karakterisering av biologiska produkter. Kvalitetsattribut ska inte själva utgöra en riskkälla för fas I-prövningar. Men kvalitetsattributen ska övervägas i en riskbedömning som föregår en fas I-prövning.

Särskild hänsyn ska tas till:

- bestämningen av säker startdos (styrka och potens)
- det använda materialets lämplighet
- tillförlitligheten hos mycket små doser.