# Framställa ett läkemedel.Steg 6:Fas I – mekanismvalidering

## Inledning

Det tar över 12 år och kostar i genomsnitt över 1 miljard euro att genomföra all nödvändig forskning och utveckling innan ett nytt läkemedel är tillgängligt för användning av patienter.

Läkemedelsutveckling är ett högriskprojekt.Majoriteten av de substanser (omkring 98 procent) som utvecklas lyckas inte nå marknaden som nya läkemedel.Detta beror främst på att granskningen av nyttan och riskerna (negativa biverkningar) som upptäcks under utvecklingen medför att de inte kan konkurrera med de läkemedel som redan finns tillgängliga för patienter.

Utvecklingen av ett nytt läkemedel kan delas in i tio olika steg.Följande artikel behandlar steg 6:Mekanismvalidering – kliniska fas I-studier.

## Steg 6:Mekanismvalidering – kliniska fas I-studier

Att bestämma om man ska starta den första kliniska studien är ett stort beslut.Allteftersom en kandidatförening fortsätter genom utvecklingsprocessen ökar antalet aktiviteter som ingår i processen samtidigt som de blir allt komplexare och kostnaderna blir högre.

Innan en klinisk studie kan startas måste en ansökan om klinisk prövning (CTA) lämnas in.Ansökan måste innehålla

följande viktiga dokument:

- dokumentation om prövningsläkemedlet (Investigational Medicinal Product Dossier; IMPD), inklusive ADME och studier för att observera effekten (på målet), information om toxikologisk säkerhet samt information om hur läkemedlet tillverkas
- studieprotokollet, som beskriver detaljerna för hur studien ska genomföras och resultaten utvärderas
- prövarhandboken (Investigator’s Brochure; IB), med en sammanfattning av informationen som förklarar för läkarna som genomför studien (prövarna) hur studieläkemedlet verkar i kroppen (farmakologin).Detta ger prövarna möjlighet att förklara studien för de frivilliga försökspersonerna eller patienterna och få ett informerat samtycke (se nedan).

Ansökan om den kliniska prövningen måste skickas in till den nationella behöriga myndigheten för godkännande.Under denna process ansöker man även om ett yttrande från etikkommittén.

Säkerheten har högsta prioritet. Därför kan en studie på människor inte påbörjas förrän företagets interna granskningskommitté, den externa etikkommittén och den externa tillsynsmyndigheten har gett sitt godkännande.

# Volontärstudier (kallas även explorativa studier, studier för mekanismvalidering eller fas I-studier)

Med hjälp av dessa studier kan läkarna och forskarna ta reda på om läkemedlet är säkert för människor.Här undersöker man även om läkemedlet fungerar på samma sätt i människor som det fungerar i djur.Dessa studier ger information om hur läkemedlet verkar – vilket kallas verkningsmekanism.Studierna

syftar också till att upptäcka eventuella sekundära effekter av läkemedlet.

Omkring 20–100 frivilliga försökspersoner ingår i fas 1 av de kliniska studierna.Dessa studier genomförs vanligtvis på speciella fas 1-enheter där de frivilliga försökspersonerna rekryteras och studierna äger rum.Läkarna som genomför studierna kallas prövare och de är kvalificerade för att utföra kliniska prövningar och fastställa studieresultatet.

Den första kliniska studien utförs vanligen på friska manliga frivilliga försökspersoner.Detaljerna för den kliniska studien måste beskrivas i studieprotokollet och måste innefatta

- bakgrunden till sjukdomen (det ouppfyllda behovet)
- icke-klinisk information
- detaljerad information om den kliniska studien (exakt vad som ska göras och när)
- hur informationen ska användas och analyseras.

All information från studien samlas i ett dokument som kallas fallregistreringsformulär (Case Record Form; CRF).

Även här finns ett stort antal riktlinjer och bestämmelser som kallas god klinisk sed (GCP) för att skydda säkerheten för deltagarna i studien.

Studieprotokollet innehåller också ett avsnitt om statistik, som beskriver de statistiska test som används för att analysera resultaten.Dessa anvisningar måste fastställas innan studien startar, så att det är känt hur information ska samlas in och användas när studien avslutas.

Två mycket viktiga faktorer är

- informerat samtycke (säkerställa att deltagarna förstår vad som ska göras och samtycker till att delta i studien)
- granskning och yttrande av en etikkommitté.

Etikkommittén är en fristående grupp som vanligtvis består av läkare, forskare, sjuksköterskor och icke-experter (lekmän).De granskar studieprotokollet (särskilt formuläret för informerat samtycke) och säkerställer att det överensstämmer med de etiska föreskrifterna från kommittén innan studien genomförs.Säkerheten har högsta prioritet. För att garantera säkerheten för deltagarna i en klinisk studie krävs ett internt godkännande från företaget, ett positivt yttrande från den externa etikkommittén och ett godkännande från den nationella behöriga myndigheten.Reglerna för fas I-studier blev ännu strängare efter ett ovanligt fall 2006 där frivilliga försökspersoner drabbades av allvarliga biverkningar efter användning av ett immunmodulerande läkemedel för behandling av kronisk B-cellsleukemi och reumatoid artrit.

Eftersom säkerheten prioriteras startar den första kliniska studien med en mycket låg dos av läkemedlet:

- En engångsdos av läkemedlet används för varje frivillig försöksperson.
- När det har visat sig att inga säkerhetsproblem har uppstått med denna första dos kan studien fortsätta med en något högre dos.
- Dosen ökas sedan ytterligare (”doseskalering”) tills den tillåtna maxdosen för studien har uppnåtts.

Detta beskrivs i studieprotokollet.

Studieresultaten kan sedan analyseras och alla säkerhetsmätningar utvärderas.Detta innefattar

- farmakokinetiken – vad kroppen gör med läkemedlet.Nivåerna av läkemedlet i blodet kan mätas för att fastställa absorption, distribution, metabolism och utsöndring (ADME).
- farmakodynamik – vad läkemedlet gör med kroppen (effekten).Studien kan till exempel mäta effekten av ett

läkemedel på vissa blodkroppar.

Denna typ av studie kallas SAD-studie (Single Ascending Dose; engångsdosering med doseskalering).Den följs vanligen av en MAD-studie (Multiple Ascending Dose; upprepad dosering med doseskalering) som, vilket namnet antyder, innefattar flera doser per frivillig försöksperson.

Förutom SAD- och MAD-studierna behövs även andra fas I-studier.Exempel:

- för att undersöka effekten av livsmedel
- för att undersöka effekten av andra läkemedel som ges samtidigt
- för att undersöka effekten av andra sjukdomar, vilka kan innebära att en annan dos av läkemedlet behövs (till exempel hos patienter med njursjukdom).

# Referenser

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

# Bilagor

A2-1.02.5-v1.1