

# Valg af første dosis til brug på mennesker

## Introduktion

Fremdriften fra non-kliniske test til kliniske undersøgelser på mennesker er et vigtigt skridt i udviklingen af et lægemiddel. Før man tager dette skridt, skal man tage stilling til tidligere data og træffe velovervejede beslutninger – ikke mindst i forhold til den første dosis, der skal gives til patienterne.

For mange innovative lægemidler er det tilstrækkeligt at estimere en sikker startdosis. Et sådant estimat er dog muligvis ikke i tilstrækkelig grad prædiktivt i forhold til alvorlige uønskede hændelser for visse kandidatstoffer. Risikofaktorer og afhjælpningsforanstaltninger skal vurderes og diskuteres, før der påbegyndes nogen form for kliniske forsøg med første dosis til brug på mennesker. Disse risikofaktorer skal overvejes for hvert enkelt lægemiddel.

## Risikofaktorer

Risikofaktorer kan være relateret til lægemidlets virkemåde. Det er derfor relevant at vurdere:

- tidligere human eksponering for relaterede stoffer,
- lægemidlets struktur **og**
- beviser for potentiel toksicitet fra dyremodellerne.

Andre overvejelser i forhold til risiko er:

- målets opbygning,
- intensitetseffekterne **og**
- forholdet mellem dosis og virkning.

Der er nogle risikofaktorer, der kan kræve særlig opmærksomhed. For eksempel:

- metaboliseringsveje
- og genetiske forskelle på relevante dyrearter og mennesker.

## **Overvejelser i forhold til at fastlægge den første dosis til brug på mennesker**

Den kliniske startdosis afhænger af forskellige faktorer, bl.a. farmakodynamik, bestemte aspekter af kandidatstoffet og det fremlagte design til de kliniske forsøg. Her er nogle af de andre vigtige faktorer, som man kan overveje, når den første dosis til brug på mennesker skal fastlægges:

- Alle relevante non-kliniske data, herunder
  - Farmakologiske dosis-virkning-undersøgelser,
  - Farmakologisk/toksikologisk profil **og**
  - Farmakokinetiske undersøgelser.
- Niveau uden observerede negative effekter (NOAEL)
  - Det eksponeringsniveau for en organisme, hvor der ikke er nogen signifikant stigning i hyppigheden eller alvorligheden af uønskede hændelser. Det er de vigtigste oplysninger, man skal overveje.

## **Tilgange til valg af dosis**

Der er to klassiske tilgange til at estimere den første dosis til brug på mennesker i kliniske fase I-forsøg:

1. Ud fra den etablerede NOAEL i toksicitetsundersøgelser og under hensyntagen til individuel vækst kan den første dosis til brug på mennesker fastlægges med anvendelse af den relevante sikkerhedsfaktor.

2. I forbindelse med mange lægemidler, der kommer fra bioteknologi – og når der er identificeret risikofaktorer – vælges den første dosis til brug på mennesker ved hjælp af det forventede biologiske minimumseffektniveau (MABEL – minimal anticipated biological effect level) og anvendelsen af den relevante sikkerhedsfaktor. For at estimere MABEL tages alle relevante non-kliniske data, der er tilgængelige, med i overvejelserne.

Sikkerhedsfaktoren vælges ved at tage højde for risikokriterierne, f.eks. brugen af en ny aktiv ingrediens, dens biologiske styrke, dens virkemåde, graden af artsspecificitet og forholdet mellem dosis og virkning.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) offentliggjorde retningslinjer i 2007 med strategier til at identificere og afhjælpe risici ved kliniske forsøg med første dosis til brug på mennesker med højrisikable forsøgslægemidler.<sup>1</sup>

## **Valg af dosis i indledende kliniske forsøg**

Tidlig adgang til data fra mennesker kan give bedre indsigt i menneskers fysiologi/farmakologi, viden om et kandidatstofs karakteristika og relevansen af det terapeutiske mål for sygdommen. Begrebet “indledende kliniske forsøg” (fase 0) er blevet udviklet for at opfylde dette behov. Indledende forsøg består af andre tilgange end traditionelle kliniske forsøg: disse forsøg skal udføres før eller tidligt i fase I, indebærer begrænset human eksponering, har ikke behandlingsmæssigt sigte og er ikke beregnet til at undersøge klinisk tolerabilitet.

Som sådan kan indledende kliniske forsøg godt påbegyndes med forskellige former for non-klinisk støtte. I disse tilfælde

kan de faktorer, der overvejes under estimeringen af den kliniske startdosis (og maksimale dosis), variere.

## [glossary\_exclude]Flere ressourcer

- 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](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). *EMA/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](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]Referencer

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (2017).

*EMA/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\[/glossary\\_exclude\]](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])

## **Bilag**

A2-2.02.6-V1.2