

From bench to bedside

När blir en kemisk substans ett läkemedel?

Efter första selektionen av en läkemedelskandidat och en grundlig farmakologisk and toxikologisk utvärdering i pre-klinisk fas kan klinisk utveckling starta. Klinisk utveckling kan indelas i tre faser, där alla deltagare är frivilliga försökspersoner. I Fas I studier är det generellt tal om friska frivilliga (undantaget t ex onkologi), medan i Fas II och III är det patienter i studiegrupperna. Efter godkännande av ett läkemedel kan det finnas krav eller önskemål om ytterligare studier, vilka ibland kallas för Fas IV. Generellt jämförs läkemedelskandidaten mot placebo i alla faser. I Fas III/IV görs ofta även jämförelser med 'gold standard' behandling.

Läkemedelsprövningar är idag väl kontrollerade, omfattande och mycket kostsamma. Enligt J of Health Economics är utvecklingskostnaden för ett nytt läkemedel mellan 10 och 25 miljarder kronor. Detta faktum tillsammans med att de flesta utvecklingsprojekt aldrig når marknaden – är en bidragande faktor till den ofta höga kostnaden för nya läkemedel. Utvecklingstiden estimeras ofta till 10-15 år från preklinisk fas till godkännande.

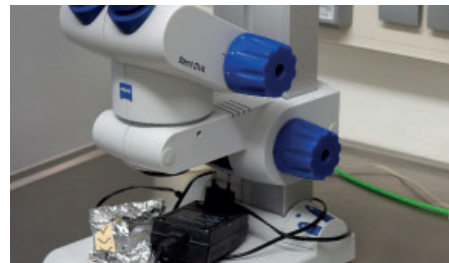
Fas I – Ett fåtal friska personer får testsubstansen för första gången i eskalerande doser, först i enkel dosering, sedan i upprepad dosering. Målet är att bedöma säkerhet och tolerans, oftast även utvärdera farmakokinetiken. Ca 30-40% av läkemedel som nått hit fallerar i denna fas.

Fas II – En relativt liten och homogen grupp patienter får substansen. Det är strikta inklusions- och exklusionskriterier. Kan vara av 'Proof of Concept' (Fas IIa) och/

eller "Dose-range finding" (Fas IIb) typ där effektivitet på en definierad sjukdomsbild undersöks och lämplig dos för Fas III sätts om möjligt. Ytterligare kontroll av eventuella biverkningar. Ca 60-70% av läkemedel som når hit fallerar i denna fas.

Fas III – Slutgiltigt testning av effektiviteten av tilltänkta marknadsdosen i en större, mer heterogen patientgrupp, oftast under en längre tid än i Fas II. Även mer ovanliga biverkningar kan detekteras här. Om allt går väl inlämnas en ansökan om godkännande och registrering som läkemedel baserat på en eller flera Fas III försök. Ca 30-40% av alla läkemedel fallerar i denna fas.

Fas IV – Nu finns substansen som läkemedel på marknaden. Detta kan involvera studier baserat på myndighetskrav eller för marknadsföringssyften. Även pediatrika/geriatriska studier genomförs ofta i denna fas om det är relevant.



Andra kliniska studier – under Fas II/III utföres även s.k. klinisk farmakologi studier, vilket kan inkludera t ex interaktionsstudier med andra läkemedel, utvärdering i patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion, ibland beroende av läkemedelsklass.

Virtuella kliniska studier – detta är fortfarande i sin linda, men fler och fler försök görs för att ersätta eller understötta kliniska studieresultat med resultat från tester med 'virtuella patienter' och/eller det som kallas 'digitala tvillingar'.

Faktagranskning: Ola Sternebring, läkemedelsforskare.