

Exploratory clinical development

Luc Van Bortel, Floris Vanmolkot en Griet Van Lancker

- 2.1 Inleiding – 9**
- 2.2 Preklinische studies (wat nodig is vóór de eerste toediening bij de mens) – 9**
 - 2.2.1 Is het niet-klinische veiligheidsprogramma voldoende voorspellend voor ernstige bijwerkingen bij de mens? – 9
 - 2.2.2 Het preklinische veiligheidsprogramma – 11
- 2.3 Bepaling van de eerste doseringen bij de mens – 13**
 - 2.3.1 Bepaling van de eerste dosis – 13
 - 2.3.2 Bepaling van de maximale dosis – 15
- 2.4 De eerste studies bij de mens – 15**
 - 2.4.1 Het studiedesign – 15
 - 2.4.2 De studiepopulatie – 16
 - 2.4.3 De dosisstappen – 16
 - 2.4.4 De stopcriteria – 16
 - 2.4.5 Het opvolgen van ongewenste gebeurtenissen (adverse events; AE's) – 17
 - 2.4.6 De onderzoeksunit – 17
 - 2.4.7 Voorbeelden van FIM-studies in de praktijk – 17
- 2.5 Proof of concept- en fase-II-onderzoek – 18**
- 2.6 Maatregelen om exploratory development te versnellen – 19**
 - 2.6.1 De gecombineerde SAD/MAD-studie – 19
 - 2.6.2 Het adaptief design – 19
 - 2.6.3 Biomarkers – 19
 - 2.6.4 Toevoegen van een cohort patiënten aan een FIM-studie – 19
 - 2.6.5 Fase-0-studies: exploratieve klinische studies – 20

2.7 Interactie studies – 20

2.8 De veiligheid van de proefpersoon borgen – 20

2.8.1 AE-reporting – 20

2.8.2 SAE-reporting – 21

2.8.3 Biologicals en IMP's met een nieuw werkingsmechanisme – 21

2.9 Speciale groepen – 21

2.9.1 Kinderen – 21

2.9.2 Cytotoxische IMP's – 22

2.10 Kernpunten – 23

2.11 Samenvatting – 23

Websites – 23

2.1 Inleiding

Geneesmiddelen kunnen gunstige, maar ook schadelijke effecten bij patiënten teweegbrengen. Voordat een geneesmiddel op de markt wordt toegelaten, wordt het onder streng gecontroleerde omstandigheden bij de mens uitgetest. Nieuwe geneesmiddelen die onderzocht worden, worden *investigational medicinal products* (IMP's) genoemd.

Het geneesmiddelenonderzoek kent verschillende fasen. *Exploratory clinical development*, ook het vroege fase klinisch onderzoek genoemd, wordt voorafgegaan door *preclinical development* (preklinisch onderzoek bij dieren, cellen of weefsels) en wordt gevolgd door *confirmatory clinical development*. In de fase van *exploratory clinical development* worden testdoses van het IMP aan vrijwilligers (gezonde proefpersonen of patiënt-vrijwilligers) gegeven, terwijl in de fase van *confirmatory clinical development* patiënten een behandeling met het IMP krijgen (■ tabel 2.1). De *exploratory clinical development* omvat studies die klassiek fase-I- en fase-II-studies genoemd worden.

De regelgevende instanties hebben richtlijnen uitgevaardigd om de betrouwbaarheid en veiligheid van de klinische ontwikkeling van geneesmiddelen te bevorderen. Deze instanties zijn de *European Medicines Agency* (EMA), de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) en de Japanse *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA). Ze publiceren eigen richtlijnen of gezamenlijke als *International Conference on Harmonisation* (ICH). Elk klinisch geneesmiddelenonderzoek dient volgens de regels van *good clinical practice* (GCP) te verlopen. Deze regelgeving is terug te vinden op de ICH-website.

Dit hoofdstuk beoogt inzicht te geven in wat nodig is voordat een eerste testdosis van een IMP aan de mens kan worden toegediend, hoe de *exploratory clinical development* verloopt en welke maatregelen de klinische ontwikkeling van geneesmiddelen kunnen versnellen. Verder wordt ingegaan op de ontwikkeling in speciale groepen en het borgen van de veiligheid van de proefpersonen die aan het geneesmiddelenonderzoek deelnemen.

Het is niet mogelijk om binnen het bestek van dit hoofdstuk alle aspecten van de vroege fase van geneesmiddelenonderzoek te behandelen. Voor meer gedetailleerde beschrijvingen en richtlijnen wordt verwezen naar de richtlijnen op de website van de ICH. Dit hoofdstuk behandelt de ontwikkeling van IMP's met uitsluiting van gen- en celtherapie. De inhoud van dit hoofdstuk is voornamelijk gebaseerd op de volgende drie richtlijnen:

1. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals.
2. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products.
3. Guidance for Industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers.

2.2 Preklinische studies (wat nodig is vóór de eerste toediening bij de mens)

2.2.1 Is het niet-klinische veiligheidsprogramma voldoende voorspellend voor ernstige bijwerkingen bij de mens?

■ Factoren die het risico kunnen verhogen

1. Het werkingsmechanisme.
Grijpt het IMP enkel op de bedoelde receptor aan, of daarnaast ook nog op andere receptoren? Met receptor wordt in deze context elk aangrijpingspunt (*target*) van een IMP

■ Tabel 2.1 Fasen van klinisch geneesmiddelenonderzoek.

	fase	doel	proefpersoon	registratie
exploratory clinical development	I	bepalen MTD*	gezonde vrijwilliger of patiënt	voor
	II	bepalen effectdosis en AE's**	patiënt	voor
confirmatory clinical development	III	bepalen effect behandeling en AE's	patiënt	voor
	IV	postmarketing surveillance/ zeldzame AE's	patiënt	na
* MTD: maximaal tolereerbare dosis				
** AE: adverse event				

bedoeld. En wat zijn de directe en indirecte gevolgen (zoals feedbackmechanismen) van deze acties? Hoe steil is de dosis-responscurve en is deze lineair? Een voorbeeld van een verhoogd risico: de activatie van de receptor leidt tot verschillende (pleiotrope) effecten. Dit is vaak het geval in het immuunsysteem. Cytokinevrijstelling na receptoractivatie is onvoldoende gecontroleerd door fysiologische feedbackmechanismen. Verder zijn de volgende overwegingen nog van nut bij de risico-inschatting. Is er al ervaring bij de mens met een IMP met eenzelfde werkingsmechanisme? Werd bij een vergelijkbaar IMP ernstige diertoxiciteit vastgesteld? Heeft het IMP een sterkere receptorbinding dan het vergelijkbaar IMP waarmee al meer ervaring werd opgedaan?

- 2. De aard van de receptor.
Hierbij kunnen verschillende aspecten een rol spelen, zoals de structuur en weefselverdeling van de receptor, de expressie van de receptor en de regulering ervan, de biologische functie met inbegrip van 'downstream'-effecten, de interindividuele variabiliteit, receptorpolymorfisme en de weerslag daarvan op het farmacologische effect van het IMP.
- 3. Hoe representatief zijn de gebruikte proefdiermodellen voor effecten bij de mens?
De relevantie van een proefdier en/of proefdiermodel is groter naarmate er een duidelijkere overeenkomst is met de mens op het gebied van structurele homologie en verdeling van de receptor, de signaaltransductie en de aard van het farmacologisch effect. Een vergelijkbare in-vitrorespons staat niet altijd garant voor een goede in-vivo voorspelbaarheid. Als er geen relevant proefdier bestaat, kan gebruikgemaakt worden van homologe eiwitten of transgene dieren die de menselijke receptor tot expressie brengen. De relevantie en beperkingen van proefdiermodellen dienen zorgvuldig te worden overwogen en gedocumenteerd.

■ **Kwaliteitsaspecten**

- 1. De bepaling van de sterkte (*potency*) van het IMP.
Methoden die gebruikt worden om de sterkte van een IMP te bepalen moeten relevant, betrouwbaar en gevalideerd zijn. Dit is vooral belangrijk wanneer biologische activiteit wordt gemeten in 'arbitraire' eenheden. Hiervoor is representatief referentiemateriaal nodig. Het ontbreken van een bioassay om de functionele en biologische activiteit van een biologisch IMP te meten moet steeds omstandig gerechtvaardigd worden.
- 2. De kwalificatie van het gebruikte IMP.

Het geproduceerde IMP moet representatief zijn voor wat aan de mens zal worden toegediend. Bijzondere aandacht zal daarbij worden geschonken aan mogelijke actieve en/of toxische onzuiverheden. Het wijzigen van het fabricageproces van een IMP kan bijkomende preklinische studies noodzakelijk maken.

3. De betrouwbaarheid van zeer kleine doses.

Bij zeer kleine doses moet men zich steeds afvragen of de werkelijk toegediende dosis wel overeenkomt met de geplande dosis. Door herhaalde verdunningen kunnen onnauwkeurigheden of fouten zich opstapelen. Wanneer een IMP zich aan de wand van een infuusleiding hecht, kan dit leiden tot een overschatting van de veiligheid van een initiële, kleine dosis. Daarom moet de geschiktheid (compatibiliteit) van het verpakkingsmateriaal en de toedieningssystemen voor het IMP steeds worden getest.

2.2.2 Het preklinische veiligheidsprogramma

■ Farmacokinetiek en -dynamiek

Voordat de eerste dosis bij de mens kan worden toegediend, dient standaard farmacokinetiek en -dynamiek onderzocht te worden in alle proefdieren die in het veiligheidsprogramma worden gebruikt. Farmacodynamiek dient onderzocht te worden in vitro in systemen van dierlijke of menselijke oorsprong en in vivo in proefdieren. Een voldoende aantal opklimmende doses moet worden gebruikt om te bepalen vanaf welke dosis het IMP farmacologisch actief wordt en om een niet-lineaire dosis-responsrelatie te detecteren.

Farmacokinetische 'bloomstelling' (*exposure*, dit is de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (AUC) binnen een bepaalde periode, bijvoorbeeld 24 uur) dient zeker bepaald te worden wanneer uit farmacodynamisch onderzoek blijkt dat het IMP toxische effecten kan hebben. Dit is voor de overgrote meerderheid van de IMP's het geval.

■ Veiligheidsfarmacologie

De standaardset veiligheidsmetingen behelst onderzoek naar de effecten op volgende stelsels: cardiovasculair, pulmonaal en centraal zenuwstelsel. Eventueel zijn bijkomende studies nodig. Wanneer het IMP een effect heeft op het immuunsysteem, zijn bijkomende in-vitrostudies met humaan materiaal nodig om potentieel onverwachte effecten te detecteren.

■ Toxicologische studies

Waar farmacologische studies het beoogde effect van het IMP onderzoeken, gaan toxicologische studies op zoek naar mogelijk schadelijke effecten van het IMP. Evenals farmacologische studies worden ook toxicologische studies verricht in vitro op dierlijke en humane cellen en weefsels en in vivo in relevante proefdieren. Bij gebrek aan een relevant proefdier zal men ook hier zijn toevlucht nemen tot homologe eiwitten en transgene proefdieren die humane celsystemen tot expressie brengen. Men dient er zich van bewust te zijn dat proefdiermodellen voor ziekten bij de mens vaak hun beperkingen hebben. Zo kan toediening aan een proefdier van een IMP dat geheel of gedeeltelijk uit een humaan peptide bestaat aanleiding geven tot de vorming van antilichamen gericht tegen het IMP. Daardoor zal de dosis-effectrelatie na herhaalde IMP-toediening aan het proefdier geen voorspellende waarde meer hebben voor het effect bij de mens.

De toxicologische studies dienen bij minimaal twee soorten zoogdieren uitgevoerd te worden, waarvan er één geen knaagdier is. Opklimmende doses worden in deze proefdieren getest

■ **Tabel 2.2** Minimumduur van toxicologische studies in proefdieren vereist om een studie van een bepaalde duur bij de mens uit te voeren.

duur van de studie bij de mens	vereiste minimumduur van de toxicologische studie in het proefdier	
	<i>knaagdier</i>	<i>niet-knaagdier</i>
≤ 2 weken	2 weken	2 weken
2 weken-6 maanden	zelfde duur als klinische studie	zelfde duur als klinische studie
> 6 maanden	6 maanden	9 maanden

met als doel de maximaal tolereerbare dosis (MTD) te vinden. De dosisescalatie mag stoppen indien bij het vijftigvoud van de geschatte C_{max} en AUC voor klinisch gebruik nog steeds geen belangrijke bijwerkingen optreden.

■ **Tabel 2.2** geeft de minimumduur van de toxicologische proefdierstudies (met herhaalde doses) die vereist is om een studie van bepaalde duur bij de mens uit te voeren.

■ **Andere studies**

1. Lokale verdraagbaarheidstests. Deze zijn afhankelijk van de bedoelde therapeutische toedieningswijze. Bij parenterale toedieningen wordt de lokale verdraagbaarheid ter hoogte van de injectieplaats onderzocht.
2. Genotoxiciteitsstudies. Voor enkelvoudige doses volstaat een assay voor genmutatie. Vooraleer herhaalde doses aan de mens worden toegediend, dient een uitgebreidere set van tests te worden verricht.
3. Carcinogeniciteitsstudies. Deze zijn enkel nodig vóór de eerste toedieningen bij de mens indien er een belangrijke verdenking op carcinogeniciteit voor dat IMP bestaat.
4. Reproductieve toxiciteitsstudies. Effecten op de voortplantingsorganen bij de mannelijke en vrouwelijke proefdieren worden onderzocht in de meerdaagse toxicologische studies. Deze geven beperkte preliminaire informatie over mogelijke effecten op zaad- en eicellen. Mannen maken continu miljoenen nieuwe zaadcellen aan. Van de meeste IMP's wordt verwacht dat ze geen of slechts een beperkte invloed op de kwaliteit van de zaadcellen hebben. Aangezien aangetaste zaadcellen normaal minder snel bewegen, valt het te verwachten dat de aangetaste zaadcellen niet als eerste de eicel zullen bevruchten. Daarom wordt het ethisch verantwoord geacht dat vruchtbare mannen aan vroegefasestudies deelnemen. Bij belangrijke beïnvloeding van de zaadcel wordt de mannelijke vrijwilliger gevraagd tijdelijk anticonceptie te gebruiken. De eicellen van de vrouw zijn al van bij de geboorte in de ovaria aanwezig en kunnen door een IMP beschadigd worden. Als deze beschadiging zich niet herstelt, kan dit bij bevruchting tot ernstige afwijkingen van de vrucht leiden, mogelijk jaren na het contact met het IMP. Daarom en omwille van het risico op zwangerschap met schade aan embryo of foetus kunnen in Europa en Japan, in de Verenigde Staten ligt dat anders, vrouwen die nog zwanger kunnen worden slechts aan vroegefasestudies deelnemen als: 1) het een kortdurende (tot twee weken) studie betreft met intensieve controle van het risico op zwangerschap; of 2) de ziekte voornamelijk bij vrouwen voorkomt en de doelstellingen van de studie niet behaald kunnen worden zonder inclusie van vruchtbare vrouwen (ook in deze situatie moeten adequate contraceptieve maatregelen genomen worden). In alle regio's geldt dat bij gunstige

■ Tabel 2.3 Bepalen van de startdosis op basis van de NOAEL*.

stap 1	bepaal de NOAEL's (mg/kg) in de twee soorten proefdieren van de toxiciteitsstudies
stap 2	zet elke proefdier-NOAEL om in een HED**
stap 3	neem de HED van de representatiefste species
stap 4	deel de gekozen HED door een veiligheidsfactor
stap 5	overweeg om de startdosis verder te verlagen op basis van verschillende factoren
* NOAEL: no observed adverse effect level	
** HED: human equivalent dose	

preliminaire reproductieve toxiciteitsstudies een beperkt aantal vrouwen (tot 150) met adequate anticonceptie aan vroegefasestudies met een duur tot maximaal drie maanden kan deelnemen.

5. Immunotoxiciteitsstudies. Alle IMP's moeten hierop onderzocht worden in de standaard toxicologische studies. Eventueel zijn bijkomende studies nodig.
6. Fototoxiciteitsstudies. Voor elk IMP moet initieel een schatting gemaakt worden van het fototoxisch potentieel op basis van de fotochemische eigenschappen en de farmacologische/chemische klasse. Bij significant risico op fototoxiciteit moeten in klinische studies de nodige protectieve maatregelen worden genomen.

2.3 Bepaling van de eerste doseringen bij de mens

2.3.1 Bepaling van de eerste dosis

De eerste dosis bij de mens van een nieuw IMP wordt bepaald op basis van de resultaten van de farmacologische en toxicologische studies in proefdieren. De verschillende stappen om tot de startdosis te komen zijn beschreven in ■ tabel 2.3. In een eerste stap wordt de maximaal tolereerbare dosis (MTD) bepaald in twee soorten zoogdieren waarvan er minstens één een niet-knaagdier is. De MTD is de hoogst geteste dosis waarbij geen belangrijke bijwerkingen optreden. Belangrijke bijwerkingen kunnen tekenen van toxiciteit uit in-vivo-onderzoek zijn, macroscopische of microscopische afwijkingen, tekenen van toxiciteit in surrogaatmarkers (zoals gestoorde leverenzymen), of ook een te sterk farmacologisch effect. Deze MTD uit toxiciteitsstudies wordt de NOAEL genoemd, de *no observed adverse effect level*. Als de belangrijke bijwerking een omkeerbare en opvolgbare bijwerking is, dan mag de NOAEL gelegd worden bij de daarop volgende hogere dosis met een belangrijke bijwerking. Een voorbeeld van een opvolgbare belangrijke bijwerking is een stijging van de bloeddruk. Zo'n stijging is meestal omkeerbaar, treedt geleidelijk aan op en is op te volgen.

Omwille van speciesverschillen in kinetiek dienen de NOAEL's van de proefdieren te worden omgezet naar huamaanequivalente doses (*human equivalent dose*; HED). Dit gebeurt door doseringen te normeren op basis van lichaamsoppervlak (mg/m^2) in plaats van lichaamsgewicht (mg/kg). Deze omzetting wordt voor enkele frequent gebruikte proefdieren beschreven in ■ tabel 2.4.

■ **Tabel 2.4** Omzetting van proefdierdosis (PDD; mg/kg) naar humaanequivalente dosis (HED; mg/kg).

species	omzetting mg/kg → mg/m ² : vermenigvuldig dosis met factor	omzetting PDD (mg/kg) → HED (mg/kg): deel PDD door factor
mens	37	
muis	3	12,3
hamster	5	7,4
rat	6	6,2
cavia	8	4,6
konijn	12	3,1
hond	20	1,8
aap	12	3,1

In een aantal gevallen kan toch een mg/kg-conversie in plaats van een mg/m²-conversie worden toegepast. Dit is bijvoorbeeld het geval indien de NOAEL's in alle geteste proefdieren bij dezelfde dosis in mg/kg optreden.

In stap 3 wordt de HED van de representatiefste proefdiersoort gekozen. In de praktijk is het vaak niet eenvoudig tot onmogelijk om te weten wat de representatiefste proefdiersoort is. In dat geval wordt uit veiligheidsoverwegingen de laagste HED van de twee proefdiersoorten gekozen.

Deze gekozen HED wordt in stap 4 vervolgens door een veiligheidsfactor gedeeld. De standaardveiligheidsfactor is 10. Deze veiligheidsfactor kan verhoogd of verlaagd worden op basis van beschikbare informatie, beschreven in het volgende kader.

Mogelijke argumenten om de standaardveiligheidsfactor aan te passen

Argumenten om de veiligheidsfactor te verhogen:

- een steile dosis-responscurve;
- ernstige toxiciteit boven de NOAEL;
- onmogelijk op te volgen toxiciteit (bijvoorbeeld histopathologische veranderingen);
- toxiciteit die niet voorafgegaan wordt door vroege symptomen;
- sterk variabele biologische beschikbaarheid;
- irreversibele toxiciteit;
- onverklaarde mortaliteit, niet door andere parameters te voorspellen;
- grote interindividuele variabiliteit binnen een species;
- niet-lineaire kinetiek;
- grote variabiliteit in dosis-respons;
- IMP met nieuw werkingsmechanisme;
- proefdiermodellen met beperkte voorspelbaarheid voor de mens.

Argumenten om de veiligheidsfactor te verlagen:

- IMP maakt deel uit van een al bekende klasse medicijnen;
- toxiciteit is goed op te volgen, omkeerbaar en te voorspellen met een vlakke dosis-responsrelatie.

Ten slotte wordt in stap 5 overwogen om de startdosis verder te verlagen. Hierbij wordt geadviseerd om als eerste dosis een dosis te nemen waarvan geen farmacologisch effect verwacht wordt. In het jargon heet het dat deze dosis onder de MABEL ligt. MABEL staat voor *minimum anticipated biological effect level*. Ook hier zal men rekening houden met een veiligheidsfactor gebaseerd op een risicoanalyse die rekening houdt met risicofactoren zoals de mate waarin het een volledig nieuw werkingsmechanisme betreft, de speciesspecificiteit, de dosis-responscurve, de nauwkeurigheid waarmee de MABEL geschat kan worden enzovoort. Het bepalen van de MABEL en de grootte van de veiligheidsfactor erop is vooral belangrijk bij een biologisch IMP of bij een IMP met een nieuw werkingsmechanisme. Bij een dergelijk IMP zal uit veiligheidsoverwegingen de eerste dosis ook slechts aan één persoon tegelijk worden gegeven. Het mogelijke effect zal worden afgewacht voordat het ook aan andere proefpersonen wordt gegeven. Bij bekende werkingsmechanismen wordt een IMP vrijwel tegelijkertijd in een groep proefpersonen getest. Vooral bij agonisten van het immuunsysteem is een grote veiligheidsmarge nodig om SAE's (*serious adverse events*) als gevolg van een cytokinestorm te voorkomen.

2.3.2 Bepaling van de maximale dosis

Als de eerste dosis veilig bleek in een groep proefpersonen (meestal 6-10), worden achtereenvolgens steeds hogere doses gegeven. Elke dosis wordt steeds gevolgd door een uitgebreid veiligheidsrapport vooraleer naar de volgende hogere dosis over te gaan. Hierbij stelt zich ook de vraag hoe hoog het IMP uiteindelijk bij de mens gedoseerd mag worden. Als belangrijke regel geldt dat elke dosis die aan de mens wordt toegediend, niet mag leiden tot hogere plasmaspiegels dan die bereikt zijn bij de laagste NOAEL van de toxiciteitsstudies. Het is wenselijk hierbij een veiligheidsmarge te hanteren indien de toxiciteit bij NOAEL ernstig is. Bovendien moet zolang er geen kinetiek bij de mens bekend is, rekening gehouden worden met de HED. Het is raadzaam om steeds met het worst-case scenario rekening te houden. Dit betekent dat er naast de laagste HED van het proefdier ook rekening gehouden moet worden met een mogelijk grotere biologische beschikbaarheid bij de mens. Dit is vooral belangrijk wanneer de biologische beschikbaarheid in het proefdier laag is.

2.4 De eerste studies bij de mens

De studies waarbij voor het eerst een IMP aan de mens wordt toegediend, worden *first-in-man* (FIM) studies genoemd.

2.4.1 Het studiedesign

■ Single ascending dose study (SAD)

De klinische ontwikkeling van een IMP begint met enkelvoudige opklimmende doseringen: een SAD-studie, die doorgaans placebogecontroleerd is. Het belangrijkste doel van deze studie is de verdraagbaarheid (veiligheid) van de opeenvolgende doseringen te onderzoeken. Na elke dosisstap worden de veiligheidsmetingen (zie ook ► par. 2.8) nauwkeurig nagekeken en wordt een veiligheidsrapport opgesteld. Hierin wordt geadviseerd/besloten of het veilig is om naar de volgende, hogere dosisstap over te gaan. Na elke dosis blijven de proefpersonen in nauwgezette

2 observatie. De lengte van deze *in house*-observatie is afhankelijk van het tijdstip van de maximale concentratie en de halfwaardetijd van het IMP. Omdat dit bij de mens nog niet bekend is, blijven proefpersonen standaard tot 24 uur na IMP-toediening in de kliniek. Dit kan langer zijn indien uit preklinisch onderzoek verwacht wordt dat er na 24 uur nog hoge plasmaspiegels aanwezig kunnen zijn. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn bij een IMP met een lange halfwaardetijd en een kleine tot afwezige distributiefase.

■ Multiple ascending dose study (MAD)

De studie met enkelvoudige opklimmende doses wordt gevolgd door een studie met meervoudige opklimmende doseringen, de MAD-studie. Een dosering bestaat uit een dosis en een doseerfrequentie. Een MAD-studie duurt meestal tien dagen (tot veertien dagen). Voor een MAD-studie gelden in de regel dezelfde veiligheidsmaatregelen als voor de SAD-studie. Bovendien zal men er op toezien dat een ambulante proefpersoon geen hogere plasmaspiegels heeft dan die in de onderzoeksunit veilig bevonden werden. Hier moet dus met een mogelijke accumulatiefactor rekening gehouden worden. Indien toch hogere plasmaspiegels verwacht worden, dienen deze eerst in de onderzoeksunit getest te worden.

2.4.2 De studiepopulatie

Proefpersonen die aan vroegefaseonderzoek deelnemen, hebben geen therapeutisch voordeel van hun deelname aan de studie. De proefpersonen mogen in de regel geen andere geneesmiddelen gebruiken, dit om interacties met het IMP te vermijden. Bij voorkeur worden in de eerste studies gezonde vrijwilligers geïnccludeerd, opdat interacties met ziektesymptomen worden vermeden. Een uitzondering hierop vormen studies met toxische IMP's en studies bij kinderen. Deze worden besproken in ► par. 2.9.

Proefpersonen mogen niet tegelijkertijd aan verschillende geneesmiddelenstudies deelnemen. Tevens moet er na elke studie een voldoende lange wash-outperiode zijn voordat de proefpersoon opnieuw aan een geneesmiddelenstudie kan deelnemen. Om dit na te gaan wordt de proefpersoon, volgens de regels van de privacywetgeving, in een databank opgenomen.

2.4.3 De dosisstappen

De grootte van de dosisstappen wordt bepaald door de dosiseffect- en de dosistoxiciteitscurve uit het preklinische onderzoek. Des te steiler deze relatiecurves, des te kleiner dient de dosisstap te zijn. Voor veel IMP's stijgt bij hogere doses het risico op niet-lineaire (verzadigings) kinetiek. Hier vallen kleinere dosisstappen te adviseren.

Indien bij een of meer proefpersonen onverwacht belangrijke bijwerkingen voorkomen, kan een kleinere dan geplande dosisstap, of afzien van verdere dosisescalatie al dan niet met herhaling van de al gegeven dosis (*rechallenge*), nodig zijn.

2.4.4 De stopcriteria

Het studieprotocol dient duidelijke stopcriteria te beschrijven. Dit zijn criteria die beschrijven op welk moment in de studie van verdere dosisescalatie moet worden afgezien. FIM-studies worden waar mogelijk in één onderzoekscentrum uitgevoerd. Indien het toch een

Handboek farmaceutische geneeskunde

Out, H.J.; van Meurs, P.A.; van Olden, R.W. (Eds.)

2014, XV, 257 p. 22 illus. in color., Softcover

ISBN: 978-90-368-0264-2