Καθορισμός δόσης για πρώτη χορήγηση στον άνθρωπο

Εισαγωγή

Η μετάβαση από τις μη κλινικές δοκιμές στις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους αποτελεί σημαντικό βήμα στην ανάπτυξη ενός φαρμάκου. Πριν από αυτό το βήμα πρέπει να εξεταστούν τυχόν προηγούμενα δεδομένα και να ληφθούν προσεκτικές αποφάσεις, και όχι μόνο σε σχέση με την πρώτη δόση που θα χορηγηθεί στους ασθενείς.

Για πολλά καινοτόμα φαρμακευτικά προϊόντα, η εκτίμηση μιας ασφαλούς αρχικής δόσης είναι αρκετή. Ωστόσο, μια τέτοια εκτίμηση μπορεί να μην προβλέπει επαρκώς τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες για ορισμένες υποψήφιες ενώσεις. Οι παράγοντες κινδύνου και τα μέτρα για τον μετριασμό του πρέπει να αξιολογούνται και να συζητούνται πριν από την έναρξη οποιασδήποτε κλινικής δοκιμής για πρώτη χορήγηση ενός φαρμάκου στον άνθρωπο. Οι εν λόγω παράγοντες κινδύνου πρέπει να εξετάζονται για κάθε φάρμακο ξεχωριστά.

Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου μπορεί να σχετίζονται με τον τρόπο δράσης του φαρμάκου. Επομένως, είναι σημαντικό να αξιολογηθούν τα εξής:

- Προηγούμενη έκθεση του ανθρώπου σε συναφείς ουσίες
- Δομή του φαρμάκου, **και**
- Τεκμήρια πιθανής τοξικότητας από ζωικά μοντέλα

Άλλες πράγματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη σχετικά με τους κινδύνους είναι:

- Η φύση του στόχου
- Οι επιδράσεις έντασης, **και**
- Η σχέση δόσης-απόκρισης

Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή. Για παράδειγμα:

- Μεταβολικές οδοί
- Γενετικές διαφορές σε σχετικά είδη ζώων και στον άνθρωπο

Πράγματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη για τον καθορισμό της πρώτης δόσης στον άνθρωπο

Η κλινική αρχική δόση εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοδυναμικής, των ιδιαίτερων πτυχών της υποψήφιας ένωσης και του προτεινόμενου σχεδιασμού των κλινικών δοκιμών. Ορισμένοι άλλοι σημαντικοί παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τον καθορισμό της πρώτης δόσης στον άνθρωπο είναι:

- Όλα τα σχετικά μη κλινικά δεδομένα, όπως
    - Φαρμακολογικές μελέτες δόσης-απόκρισης
    - Φαρμακολογικό/τοξικολογικό προφίλ, **και**
    - Μελέτες φαρμακοκινητικής
- Το επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιδράσεις (NOAEL)
    - Το επίπεδο έκθεσης ενός οργανισμού στο οποίο δεν παρατηρείται σημαντική αύξηση της συχνότητας ή της σοβαρότητας τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτή είναι η πιο σημαντική πληροφορία που πρέπει να εξεταστεί.

Προσεγγίσεις για τον καθορισμό της

δόσης

Υπάρχουν δύο κλασικές προσεγγίσεις για τον υπολογισμό της πρώτης δόσης που θα χορηγηθεί στον άνθρωπο σε κλινικές δοκιμές φάσης Ι:

1. Με βάση το καθορισμένο επίπεδο NOAEL σε μελέτες τοξικότητας και λαμβάνοντας υπόψη την ατομική ανάπτυξη, η πρώτη δόση στον άνθρωπο μπορεί να προσδιοριστεί με την εφαρμογή του σχετικού συντελεστή ασφάλειας.
2. Στην περίπτωση πολλών φαρμάκων βιοτεχνολογικής προέλευσης και όταν έχουν εντοπιστεί παράγοντες κινδύνου, η πρώτη δόση στον άνθρωπο καθορίζεται με τη χρήση του προτύπου ελάχιστου επιπέδου αναμενόμενης βιολογικής δράσης (MABEL, minimal anticipated biological effect level) και την εφαρμογή του σχετικού συντελεστή ασφάλειας. Για τον υπολογισμό του ελάχιστου επιπέδου αναμενόμενης βιολογικής δράσης λαμβάνονται υπόψη όλα τα σχετικά διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα.

Ο συντελεστής ασφάλειας καθορίζεται λαμβάνοντας υπόψη τα κριτήρια των κινδύνων, όπως η καινοτομία του δραστικού συστατικού, η βιολογική του ισχύς, ο τρόπος δράσης του, ο βαθμός ιδιαιτερότητας με βάση το είδος και η σχέση δόσης-απόκρισης.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εξέδωσε το 2007 μια κατευθυντήρια γραμμή, η οποία περιλαμβάνει στρατηγικές για τον εντοπισμό και τον μετριασμό των κινδύνων για κλινικές δοκιμές πρώτης χορήγησης στον άνθρωπο με ερευνώμενα φάρμακα υψηλού κινδύνου. [1]

Καθορισμός δόσης σε διερευνητικές κλινικές δοκιμές

Η έγκαιρη πρόσβαση σε ανθρώπινα δεδομένα μπορεί να βελτιώσει την κατανόησή μας όσον αφορά την ανθρώπινη

φυσιολογία/φαρμακολογία, την επίγνωση των χαρακτηριστικών μιας υποψήφιας ένωσης και τη συνάφεια του θεραπευτικού στόχου με την ασθένεια. Η έννοια των «διερευνητικών κλινικών δοκιμών» (φάση 0) αναπτύχθηκε για να ικανοποιήσει αυτήν την ανάγκη. Οι διερευνητικές δοκιμές ακολουθούν διαφορετικές προσεγγίσεις από τις παραδοσιακές κλινικές δοκιμές: οι δοκιμές αυτές πρέπει να διεξάγονται πριν ή στις αρχές της φάσης Ι, περιλαμβάνουν περιορισμένη έκθεση στον άνθρωπο, δεν έχουν θεραπευτική πρόθεση και δεν αποσκοπούν στην εξέταση της κλινικής ανοχής.

Ως εκ τούτου, οι διερευνητικές κλινικές δοκιμές μπορεί να ξεκινήσουν με διαφορετική, μη κλινική υποστήριξη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψη κατά τον υπολογισμό της αρχικής (και μέγιστης) δόσης μπορεί να διαφέρουν.

[glossary_exclude]Περαιτέρω πόροι

- Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (2023). *Scientific advice and protocol assistance*. Ανακτήθηκε στις 18 Φεβρουαρίου, 2024, από τη διεύθυνση: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-advice-and-protocol-assistance#ema-inpage-item-63019
- Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση (2009). *Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals. M3(R2). Step 4* Γενεύη: ICH. Ανακτήθηκε στις 28 Ιουλίου, 2015, από τη διεύθυνση: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2__Guideline.pdf
- Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας (2015). *Principles and guidelines for reporting preclinical research*. Bethesda, MD: NIH. Ανακτήθηκε στις 28 Ιουλίου, 2015, από τη διεύθυνση:http://www.nih.gov/about/reporting-preclinical-research.htm
- Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (2007).

EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. Λονδίνο: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. Ανακτήθηκε στις 28 Ιουλίου, 2015, από τη διεύθυνση:http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf[/glossary_exclude]

[glossary_exclude]Παραπομπές:

1. Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (2007). *EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1 Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*. Λονδίνο: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. Ανακτήθηκε στις 18 Φεβρουαρίου, 2024, από τη διεύθυνση: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]

Συνημμένα

A2-2.02.6-V1.2