Determinação da primeira dose em seres humanos

Introdução

A passagem dos estudos não clínicos para os estudos clínicos em seres humanos é um passo importante do processo de desenvolvimento de um medicamento. Antes de se dar este passo, devem rever-se os dados prévios e tomar decisões cuidadosas – principalmente no caso da primeira dose a administrar nos doentes.

O cálculo de uma dose inicial segura é suficiente para muitos medicamentos inovadores. No entanto este cálculo pode não ser suficientemente preditivo de reações adversas graves provocadas por determinados compostos candidatos. Os fatores de risco e as medidas de mitigação devem ser avaliadas e discutidas antes de se iniciarem os primeiros ensaios clínicos em seres humanos. Estes fatores de risco devem ser contemplados para cada medicamento individualmente.

Fatores de risco

Os fatores de risco podem estar relacionados com o mecanismo de ação do medicamento. Como tal, é importante avaliar o seguinte:

- exposição prévia de seres humanos a substâncias relacionadas
- estrutura do medicamento, **e**
- evidência da possível toxicidade em modelos animais.

Outros aspetos relacionados com os riscos incluem:

- a natureza do alvo,

- intensidade dos efeitos, **e**
- relação entre a dose e a resposta.

Existem determinados fatores de risco que podem requerer uma atenção especial. Por exemplo:

- vias metabólicas,
- diferenças genéticas em espécies animais relevantes e seres humanos.

Considerações para determinar a primeira dose em seres humanos

A dose clínica inicial depende de vários fatores, como a farmacodinâmica, os aspetos particulares do composto candidato e o desenho proposto para os ensaios clínicos. Outros fatores importantes a considerar quando se determinar a primeira dose em seres humanos, incluem:

- Todos os dados não clínicos relevantes, incluindo
    - Estudos farmacológicos de dose-resposta,
    - Perfil farmacológico/toxicológico, **e**
    - Estudos farmacocinéticos.
- Nível de efeitos adversos não observados (NOAEL)
    - É o nível de exposição de um organismo com o qual não se observa um aumento significativo da frequência ou gravidade dos efeitos adversos. Esta é a informação mais importante a ter em consideração.

Métodos para determinação da dose

Existem dois métodos clássicos para calcular a primeira dose em seres humanos nos ensaios clínicos de Fase I:

1. Com base no NOAEL estabelecido nos estudos de toxicidade e tendo em consideração a evolução individual, a

primeira dose em seres humanos pode ser determinada através da aplicação do factor de segurança correspondente.

2. No caso de muitos medicamentos derivados da biotecnologia e após identificação dos fatores de risco, a primeira dose em seres humanos é determinada utilizando o Nível Mínimo de Efeito Biológico Esperado (MABEL) e a aplicação do fator de segurança correspondente. Para calcular o MABEL, são tidos em consideração todos os dados não clínicos relevantes disponíveis.

O fator de segurança é estabelecido tendo em consideração os critérios de risco, como a inovação do principio ativo, a sua potência biológica, o seu mecanismo de ação, o grau de especificidade das espécies e a relação entre a dose e a resposta.

O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) emitiu uma diretriz em 2007, contendo estratégias para identificar e mitigar os riscos dos primeiros ensaios clínicos em seres humanos com medicamentos experimentais de alto risco.[1]

Determinação da dose em ensaios clínicos exploratórios

O acesso precoce a dados em seres humanos pode melhorar a perceção da fisiologia e da farmacologia humana, o conhecimento das características do composto candidato e a relevância do alvo terapêutico para a doença. O conceito de “ensaios clínicos exploratórios” (Fase 0) foi desenvolvido para satisfazer esta necessidade. Os ensaios exploratórios incluem abordagens diferentes das dos ensaios clínicos tradicionais. estes ensaios são realizados antes da Fase I ou no início desta fase, envolvem uma exposição limitada dos seres humanos, não têm nenhum efeito terapêutico como objetivo

e não se destinam a determinar a tolerabilidade clínica.

Como tal, os ensaios clínicos exploratórios podem ser iniciado com diferentes dados não clínicos. Nestes casos, os fatores tidos em consideração durante a determinação da dose clínica inicial (e máxima) podem variar.

[glossary_exclude]Outros recursos

- 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
- 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). *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*. 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]

[glossary_exclude]Referências

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

Anexos

A2-2.02.6-V1.2