Determinación de la dosis del primer ensayo clínico en el ser humano

Introducción

El paso de los estudios preclínicos a los estudios clínicos con seres humanos es una parte importante del proceso de desarrollo de un fármaco. Antes de dar este paso, se deben revisar los datos previos y tomar decisiones meditadas, sobre todo en el caso de la primera dosis que se va a administrar a los pacientes.

El cálculo de una dosis inicial segura es suficiente para muchos fármacos novedosos. No obstante, este cálculo puede no ser lo bastante predictivo en caso de reacciones adversas graves provocadas por determinados compuestos. Los factores de riesgo y las medidas de atenuación se deben evaluar y analizar antes de iniciar los primeros ensayos clínicos en el ser humano. Estos factores de riesgo se deben contemplar para cada fármaco de forma individual.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo pueden estar relacionados con el mecanismo de acción del fármaco. Por lo tanto, es importante evaluar lo siguiente:

- Exposición previa de seres humanos a sustancias relacionadas
- Estructura del fármaco
- Pruebas de modelos animales de la posible toxicidad

Otros aspectos relacionados con los riesgos:

- Naturaleza de la diana
- Intensidad de los efectos
- Relación entre la dosis y la respuesta

Hay determinados factores de riesgo que pueden requerir una atención especial. Por ejemplo:

- Vías metabólicas
- Variaciones genéticas en especies animales relevantes y seres humanos

Consideraciones para determinar la dosis del primer ensayo clínico en el ser humano

La dosis clínica inicial depende de diversos factores, como la farmacodinámica, los aspectos concretos del compuesto de interés y el diseño propuesto para los ensayos clínicos. Otros factores importantes para determinar la dosis del primer ensayo clínico en el ser humano:

- Todos los datos preclínicos relevantes:
    - Estudios de dosis-respuesta farmacológicos
    - Perfil farmacológico/toxicológico
    - Estudios de farmacocinética
- Dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL)
    - Se trata del grado de exposición de un organismo con el que no se produce un aumento significativo de la frecuencia o la gravedad de los efectos adversos. Esta es la información más importante que se debe tener en cuenta.

Métodos de determinación de la

dosis

Hay dos métodos clásicos para calcular la dosis de los primeros ensayos clínicos en el ser humano (ensayos clínicos de fase I):

1. De acuerdo con la NOAEL de los estudios de toxicidad y teniendo en cuenta la evolución individual, la dosis de los primeros ensayos clínicos en el ser humano se puede determinar mediante la aplicación del factor de seguridad correspondiente.
2. En el caso de muchos fármacos derivados de la biotecnología y una vez identificados los factores de riesgo, la dosis de los primeros ensayos clínicos en el ser humano se determina mediante la dosis biológica mínima prevista (MABEL) y la aplicación del factor de seguridad correspondiente. Para calcular la MABEL, se deben tener en cuenta todos los datos preclínicos relevantes.

El factor de seguridad se establece teniendo en cuenta los criterios de riesgo, como la novedad que supone el principio activo, su potencia biológica, su mecanismo de acción, el grado de especificidad de las especies y la relación entre dosis y respuesta.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) presentó un conjunto de directrices en 2007 con estrategias para identificar y mitigar los riesgos de los primeros ensayos clínicos en el ser humano con medicamentos en investigación de alto riesgo[1].

Determinación de la dosis en los ensayos clínicos exploratorios

El acceso temprano a datos de seres humanos puede mejorar la percepción de la fisiología y la farmacología, el conocimiento

de las características del compuesto de interés y la relevancia de la diana terapéutica para la enfermedad. El concepto de «ensayos clínicos exploratorios» (fase 0) se ha desarrollado para satisfacer estas necesidades. Los ensayos exploratorios incluyen enfoques distintos de aquellos de los ensayos clínicos tradicionales. Estos ensayos se realizan antes de la fase I o en los inicios de esta fase, implican una exposición limitada de los seres humanos, no tienen como objetivo un efecto terapéutico y no se usan para determinar la tolerabilidad clínica.

Como tales, los ensayos clínicos exploratorios se pueden iniciar con distintos datos preclínicos. En estos casos, los factores tenidos en cuenta durante la determinación de la dosis clínica inicial (y máxima) pueden variar.

[glossary_exclude]Otros 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. Recopilado el 28 de julio de 2015 de 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. Recopilado el 28 de julio de 2015 de 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]Referencias

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