

# Stabilirea primei doze pentru oameni

## Introducere

Trecerea de la testarea non-clinică la studiile clinice pe oameni este un pas important în procesul de dezvoltare a medicamentelor. Înainte de acest pas, datele anterioare trebuie analizate, iar deciziile trebuie cântărite cu grijă – inclusiv cea privind prima doză administrată pacienților.

Pentru numeroase produse medicinale inovatoare, estimarea unei doze sigure de pornire este suficientă. Este, însă, posibil ca o astfel de estimare să nu permită predicții suficient de precise ale reacțiilor adverse grave cauzate de anumiți compuși candidat. Sunt necesare evaluarea și discutarea factorilor de risc și măsurilor de reducere a riscurilor înainte de începerea oricărui studii clinice pe oameni; factorii de risc trebuie analizați pentru fiecare medicament în parte.

## Factorii de risc

Factorii de risc pot fi legați de modul de acțiune al medicamentului. Prin urmare, trebuie luate în calcul următoarele aspecte:

- expunerea anterioară a oamenilor la substanțele înrudite,
- structura medicamentului **și**
- dovezile privind potențiala toxicitate furnizate de studiile pe animale.

Printre alte considerații legate de riscuri se numără:

- natura țintei,
- efectele de intensitate și
- raportul doză-reacție.

Există anumiți factori de risc care pot necesita atenție specială. De exemplu:

- căile metabolice,
- diferențele genetice între speciile de animale aplicabile și oameni.

## **Considerații privind stabilirea primei doze pentru oameni**

Doza clinică de pornire depinde de diferiți factori, inclusiv cei farmacodinamici, de caracteristicile compusului candidat și de structura propusă a studiilor clinice. Printre ceilalți factori importanți care trebuie luați în calcul la stabilirea primei doze pentru oameni se numără:

- Toate datele non-clinice relevante, inclusiv
  - Studiile farmacologice ale raportului doză-reacție,
  - Profilul farmacologic/toxicologic și
  - Studiile de farmacocinetică.
- Nivelul efectelor adverse neobservate (non-observed adverse effect level – NOAEL)
  - Nivelul de expunere al unui organism la care nu există nicio creștere semnificativă a frecvenței sau gravității oricăror efecte adverse. Acestea sunt cele mai importante informații care trebuie luate în calcul.

## **Abordări ale stabilirii dozei**

Există două abordări clasice ale estimării primei doze pentru oameni în studiile clinice din Faza I:

1. Pe baza nivelului NOAEL stabilit în urma studiilor de toxicitate și luând în calcul creșterea individuală, prima doză pentru oameni poate fi determinată prin aplicarea factorului de siguranță corespunzător.
2. În cazul a numeroase medicamente obținute prin biotehnologie și acolo unde factorii de risc au fost identificați, prima doză pentru oameni este stabilită pe baza standardului nivelului minim anticipat de efect biologic (Minimal Anticipated Biological Effect Level – MABEL) și prin aplicarea factorului de siguranță corespunzător. Pentru estimarea MABEL, sunt luate în considerare toate datele non-clinice relevante.

Factorul de siguranță este stabilit pe baza criteriilor aplicabile riscurilor, cum ar fi noutatea ingredientului activ, puterea biologică și modul de acțiune ale acestuia, diferențelor de reacție între diferitele specii și raportul doză-reacție.

Comitetul pentru Produse Medicinale de Uz Uman (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) a emis în 2007 un set de recomandări care conține strategii de identificare și reducere a riscurilor pentru primele studii clinice pe oameni care implică produse medicinale investigaționale de mare risc.<sup>1</sup>

## **Stabilirea dozei în studiile clinice exploratorii**

Accesul timpuriu la date privind subiecții umani poate oferi informații suplimentare privind fiziologia/farmacologia umană, caracteristicile compusului candidat și relevanța țintei terapeutice pentru boală. Conceptul de „studiu clinic exploratoriu” (Faza 0) a fost dezvoltat pentru a răspunde acestei nevoi. Studiile exploratorii utilizează abordări diferite de cele ale studiilor clinice convenționale: aceste studii trebuie efectuate înainte de Faza I sau în prima

perioadă a acesteia, implică o expunere limitată a subiecților umani, nu au nicio intenție terapeutică și nu au rolul de a examina tolerabilitatea clinică.

De aceea, studiile clinice exploratorii pot fi inițiate pe baza unor argumente non-clinice diferite; în aceste situații, factorii luați în calcul în timpul estimării dozei clinice de pornire (și a celei maxime) pot diferi.

## [glossary\_exclude] Resurse suplimentare

- 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](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). *EMA/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-guidel>

ine/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1\_en.pdf[/glossary\_exclude]

## [glossary\_exclude]Referințe

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (2017). *EMA/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\[/glossary\\_exclude\]](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)

## Atașamente

A2-2.02.6-V1.2