# Wybór pierwszej dawki stosowanej u ludzi

## Wprowadzenie

Przejście od badań nieklinicznych do klinicznych z udziałem ludzi jest ważnym krokiem w procesie badań nad lekiem. Przed podjęciem tego kroku należy uwzględnić dane i podjąć rozważne decyzje dotyczące nie tylko wielkości dawki podawanej pacjentom.

Ważne jest ustalenie bezpiecznej dawki początkowej dla wielu nowoczesnych leków. Jednak takie ustalenie może w niewystarczający sposób przewidywać wystąpienie poważnych działań niepożądanych badanych składników. Czynniki ryzyka i środki ograniczające ryzyko należy ocenić i omówić przed rozpoczęciem pierwszych badań z udziałem ludzi. Czynniki ryzyka należy rozważyć osobno dla każdego leku.

## Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka mogą być zależne od sposobu działania leku. Dlatego ważne jest, aby dokonać oceny:

- poprzednich danych o narażeniu ludzi na podobne substancje,
- struktury leku, **a także**
- dowodów na potencjalną toksyczność z badań z udziałem zwierząt.

Należy również rozważyć ryzyko pod względem:

- charakteru grupy docelowej,
- intensywności efektów **oraz**
- zależności dawka-odpowiedź.

Istnieją pewne czynniki ryzyka, którym należy poświęcić szczególną uwagę. Na przykład:

- szlaki metaboliczne,
- różnice genetyczne między zwierzętami i ludźmi.

# Zagadnienia dotyczące ustalania dawki w pierwszych badaniach klinicznych z udziałem ludzi

Wielkość klinicznej dawki początkowej zależy od wielu czynników, zarówno farmakodynamicznych, szczególnych cech badanej substancji, jak i projektu badania klinicznego. Inne ważne czynniki wymagające uwzględnienia przy określaniu dawki w pierwszych badaniach klinicznych z udziałem ludzi:

- wszystkie odpowiednie dane niekliniczne, w tym
  - badania farmakologiczne dotyczące odpowiedzi na dawkę,
  - profil farmakologiczny/toksykologiczny **oraz**
  - badania farmakokinetyki.
- Poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (NOAEL)
  - Oznacza poziom ekspozycji organizmu, dla którego nie występuje istotny wzrost częstości lub ciężkości działań niepożądanych. Jest to najważniejsza informacja do rozpatrzenia.

# Sposoby ustalania dawki

Istnieją dwa klasyczne sposoby ustalania dawki w pierwszych badaniach z udziałem ludzi w fazie I badań klinicznych.

1. Opierając się na wyznaczonych w badaniach toksykologicznych poziomach niewywołujących dających się zaobserwować działań niepożądanych i biorąc pod uwagę

jednostkowy wzrost, można wyznaczyć dawkę stosowaną w pierwszych badaniach z udziałem ludzi może być wyznaczona z zachowaniem odpowiedniego współczynnika bezpieczeństwa.

2. W przypadku wielu leków uzyskanych metodami biotechnologicznymi i przy zidentyfikowanych czynnikach ryzyka wielkość dawki w pierwszych badaniach z udziałem ludzi jest określana za pomocą najniższej przewidywanej dawki wywołującej skutki biologiczne (MABEL) i z zastosowaniem odpowiedniego współczynnika bezpieczeństwa. Aby wyznaczyć wartość deskryptora MABEL, należy wziąć pod uwagę wszystkie dostępne dane niekliniczne.

Współczynnik bezpieczeństwa jest ustalany po uwzględnieniu kryteriów ryzyka, takich jak innowacyjność składnika aktywnego, jego potencjał biologiczny, mechanizm działania, stopień specyficzności gatunkowej i zależności dawka-odpowiedź.

Komitet ds. produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CHMP) wydał w 2007 r. wskazówki dotyczące sposobów identyfikacji i zmniejszenia ryzyka w pierwszych badaniach klinicznych z udziałem ludzi leku o wysokim ryzyku.[1]

# Ustalanie dawki w eksploracyjnych badaniach klinicznych

Wczesny dostęp do danych dotyczących ludzi może poszerzyć wiedzę o fizjologii/farmakologii u ludzi, właściwościach badanej cząsteczki i trafności celu terapeutycznego danej choroby. Eksploracyjne badania kliniczne (faza 0) zapewniają uzyskanie tych danych. Eksploracyjne badania kliniczne stosują inne podejście niż w przypadku tradycyjnych badań klinicznych: wykonuje się je przed lub w początkach trwania fazy I, obejmują ograniczone narażenie człowieka, nie mają celu

terapeutycznego i nie są przeznaczone do badania tolerancji klinicznej.

Eksploracyjne badania kliniczne mogą rozpocząć się z innym niekliniczny wsparciem. W takich przypadkach czynniki rozpatrywane w trakcie szacowania dawki początkowej (i maksymalnej) badania mogą być inne.

# [glossary_exclude]Inne materiały i zasoby


- European Medicines Agency (2023). *Scientific advice and protocol assistance*. Pobrano 18 lutego 2024 r. ze strony 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. Pobrano 28 lipca 2015 r. ze strony 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. Pobrano 28 lipca 2015 r. ze strony 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]Piśmiennictwo


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]


# Załączniki

- Prezentacja: Rozwój niekliniczny
  Size: 396,742 bytes, Format: .pptx
  Prezentacja dotycząca nieklinicznego opracowania leków. W tej prezentacji przedstawiono cele rozwoju nieklinicznego, działania na zapleczu (w tym produkcję niezbędnej substancji czynnej), rodzaje badań nieklinicznych, specyfikę modeli zwierzęcych, uwagi dotyczące terminów i czasu trwania oraz wyniki badań nieklinicznych mogące przerwać prace nad substancją „kandydującą”.
- Prezentacja: Rozwój niekliniczny
  Size: 396,742 bytes, Format: .pptx
  Prezentacja dotycząca nieklinicznego opracowania leków. W tej prezentacji przedstawiono cele rozwoju nieklinicznego, działania na zapleczu (w tym produkcję niezbędnej substancji czynnej), rodzaje badań nieklinicznych, specyfikę modeli zwierzęcych, uwagi

dotyczące terminów i czasu trwania oraz wyniki badań nieklinicznych mogące przerwać prace nad substancją „kandydującą”.

A2-2.02.6-V1.2