Impostare la dose iniziale negli esseri umani

Introduzione

La progressione dagli studi non clinici agli studi clinici sull'uomo è un passo importante nello sviluppo di un farmaco. Prima di compierlo occorre considerare i dati precedenti e prendere decisioni ponderate, non ultima quella sulla prima dose da somministrare ai pazienti.

Per molti prodotti farmaceutici innovativi, è sufficiente una stima della dose iniziale sicura. Tuttavia, una stima di questo genere può non essere abbastanza predittiva delle gravi reazioni indesiderate di alcuni composti candidati. I fattori di rischio e le misure di attenuazione devono essere valutati e discussi prima dell'avvio di eventuali studi clinici iniziali sugli esseri umani; questi fattori di rischio dovrebbero essere considerati farmaco per farmaco.

Fattori di rischio

I fattori di rischio potrebbero riguardare la modalità di azione del farmaco, quindi è importante valutare i seguenti fattori:

- precedente esposizione umana a sostanze correlate,
- struttura del farmaco, **e**
- prove di potenziale tossicità su modelli animali.

Altre considerazioni dei rischi includono:

- la natura del target,
- gli effetti di intensità, **e**
- il rapporto dose-risposta.

Alcuni fattori di rischio possono richiedere un’attenzione particolare. Ad esempio:

- vie metaboliche,
- differenze genetiche in specie animali rilevanti e negli esseri umani.

Considerazioni per fissare la dose iniziale negli esseri umani

La dose clinica iniziale dipende da vari fattori, tra cui la farmacodinamica, aspetti particolari del composto candidato e il disegno degli studi clinici proposto. Quando viene stabilita la dose iniziale negli esseri umani, altri importanti fattori da prendere in considerazione sono:

- Tutti i dati non clinici importanti, tra cui:
    - Studi farmacologici di “dose-risposta”
    - Profilo farmacologico/tossicologico, **e**
    - Studi di farmacocinetica.
- Livello di effetti avversi non rilevati (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL)
    - Il livello di esposizione di un organismo in cui non si verificano aumenti significativi di frequenza o gravità di qualsiasi effetto avverso. Si tratta dell’informazione più importante da considerare.

Approcci all’impostazione della dose

Esistono due approcci classici alla stima della dose iniziale negli esseri umani negli studi clinici di Fase I:

1. In base al NOAEL fissato negli studi di tossicità e tenendo presente la crescita individuale, la dose

iniziale negli esseri umani può essere determinata applicando il relativo fattore di sicurezza.
2. Nel caso di molti farmaci derivati da biotecnologie e quando sono stati identificati i fattori di rischio, la prima dose negli esseri umani viene determinata utilizzando il livello minimo atteso di effetto biologico (MABEL, Minimal-Anticipated-Biological-Effect-Level) e applicando il relativo fattore di sicurezza. Per stimare MABEL, si prendono in considerazione tutti i dati non clinici pertinenti disponibili.

Il fattore di sicurezza viene fissato considerando i criteri di rischio, come la novità del principio attivo, la sua potenza biologica, la sua modalità di azione, il grado di specificità per specie e la risposta alla dose.

Nel 2007 il comitato per i prodotti medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ha emesso una linea guida comprendente le strategie per identificare e mitigare i rischi negli studi clinici iniziali sugli esseri umani con prodotti medicinali sperimentali ad alto rischio.[1]

Impostazione della dose in studi clinici esplorativi

L'accesso precoce ai dati umani può accrescere la conoscenza della fisiologia/farmacologia umana, delle caratteristiche di un composto candidato e della rilevanza del target terapeutico rispetto alla malattia. Per soddisfare questa esigenza è stato sviluppato il concetto di studi clinici esplorativi (Fase 0). Gli studi esplorativi comprendono approcci diversi rispetto agli studi clinici tradizionali: devono essere condotti prima della Fase I o all'inizio di questa fase, comportano un'esposizione limitata degli esseri umani, non hanno fini terapeutici e non sono progettati per studiare la

tollerabilità clinica.

Date queste caratteristiche, gli studi clinici esplorativi possono essere avviati con un diverso supporto, non clinico; in questi casi, i fattori considerati durante la stima dell'avvio clinico (e del massimale) possono essere diversi.

[glossary_exclude]Risorse aggiuntive

- Agenzia europea per i medicinali (2023). *Scientific advice and protocol assistance*. Scaricato il 18 febbraio 2024 da 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* Ginevra: ICH. Scaricato il 28 luglio 2015 da 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. Scaricato il 28 luglio 2015 da 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]Riferimenti bibliografici

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]

Allegati

- Presentazione: Sviluppo non clinico

  Size: 394,828 bytes, Format: .pptx

  Presentazione sullo sviluppo non clinico dei farmaci. Questa presentazione si occupa degli obiettivi di sviluppo non clinico, attività di background (inclusa la fabbricazione del principio attivo necessario), tipi di studio non clinico, specifiche sulla creazione di modelli animali, considerazioni sulle tempistiche e sulla durata e risultati non clinici che potrebbero interrompere lo sviluppo di un composto candidato.