

Requisiti non clinici prima degli studi iniziali sugli esseri umani

Introduzione

Prima di poter essere somministrato agli esseri umani nel quadro di studi clinici di Fase I (primi studi sugli esseri umani), un composto candidato deve essere sottoposto a rigorosi test di sicurezza e di efficacia in studi non clinici.

La Conferenza Internazionale sull'Armonizzazione (International Conference on Harmonisation, ICH) ha formulato i requisiti che devono essere soddisfatti dal programma non clinico prima che un composto candidato possa essere somministrato a esseri umani.¹ Il modulo 3 di ICH (test non clinici) richiede la conduzione dei seguenti studi:

- studi di farmacologia,
- studi di tossicità generale,
- studi di tossicocinetica e studi non clinici di farmacocinetica, e
- studi di tossicità a dose ripetuta.

Altri studi non clinici aggiuntivi vengono condotti caso per caso in base a condizioni specifiche comprendenti, per esempio:

- valutazioni del potenziale carcinogenico
- fototossicità, immunotossicità, tossicità in animali giovani, ecc.
- prodotti derivati da biotecnologie (linea guida emessa nell'articolo S6² di ICH)

- malattie gravi o potenzialmente mortali, come infezione da HIV resistente o carenze enzimatiche congenite, per cui attualmente non esiste una terapia efficace
- farmaci che utilizzano modalità terapeutiche innovative (per esempio, siRNA o adiuvanti nei vaccini), in cui gli studi non clinici possono essere abbreviati, rimandati, tralasciati o aggiunti al programma non clinico.

Gli obiettivi del programma di valutazione non clinica della sicurezza includono, più specificamente, la caratterizzazione degli effetti tossici, l'identificazione degli organi bersaglio, la chiarificazione della dipendenza dalla dose, il rapporto tra tossicità ed esposizione, e la reversibilità potenziale.

La tabella riportata di seguito mostra il programma non clinico standard che deve essere completato prima che possa iniziare il programma clinico.

Programma di studi non clinici standard prima degli studi iniziali sugli esseri umani. In genere, in questa fase non sono necessari studi su dose singola, dati sulla letalità e studi di tossicità riproduttiva. Tabella adattata da ICH (2009) M3(R2).

Tipo di studio	Scopo dello studio
Studi di base sulla farmacologia della sicurezza	Valutazione degli effetti sui sistemi cardiovascolare, respiratorio e nervoso centrale (SNC).
Studi primari di farmacodinamica	<i>Studi in vivo e/o in vitro</i> , che valutano la modalità d'azione/gli effetti del composto candidato sul target.

Tipo di studio	Scopo dello studio
Studi di farmacocinetica e tossicocinetica	Informazioni raccolte durante studi <i>in vitro</i> su dati vincolanti relativi a proteine metaboliche e del sangue per animali ed esseri umani. Esposizione sistemica da dati provenienti da studi tossicologici.
Studi di tossicità acuta	Studi di tossicità a dose singola in due specie di mammiferi; possono però essere completati durante studi che definiscono una dose massima tollerata nelle specie utilizzate per gli studi di tossicità.
Studi di tossicità a dose ripetuta	Variano in durata, indicazione terapeutica ed estensione del programma clinico proposto. Durata minima di due settimane in due specie (una delle quali non è un roditore).
Altri studi pertinenti	Ad esempio, un esame relativo alla fototossicità (che causa una reazione sulla pelle quando viene esposta alla luce).

Gli studi sulla tossicità a dose ripetuta condotti sugli animali sono disegnati per includere un tempo di esposizione simile o maggiore della durata prevista degli studi clinici sugli esseri umani (vedere la tabella di seguito). Come mostrato, gli studi sulla tossicità a dose ripetuta in due specie (roditori e non roditori) per una durata minima di due settimane dovrebbero in genere supportare uno studio clinico di durata fino a due settimane. Gli studi clinici di maggiore durata dovrebbero essere supportati da studi di tossicità a dose ripetuta di durata almeno equivalente. Generalmente, studi di sei mesi su roditori e studi di nove mesi su non roditori dovrebbero supportare un trattamento di durata superiore a sei mesi negli studi clinici.

Durata raccomandata degli studi di tossicità a dose ripetuta a supporto della conduzione di studi clinici. Tabella adattata da ICH (2009) M3(R2).

Massima durata dello studio clinico	Durata minima raccomandata degli studi di tossicità a dose ripetuta a supporto degli studi clinici	
	Roditori	Non roditori
Fino a 2 settimane	2 settimane ^a	2 settimane ^a
Tra 2 settimane e 6 mesi	Come lo studio clinico ^b	Come lo studio clinico ^b
Più di 6 mesi	6 mesi ^{b,c}	9 mesi ^{b,c,d}

^a Negli Stati Uniti, come alternativa agli studi di due settimane, studi prolungati di tossicità a dose singola possono supportare gli studi a dose singola sull'uomo.^b In alcuni casi, possono essere avviati studi clinici di durata maggiore di tre mesi purché siano disponibili i dati di uno studio di 3 mesi su roditori e di uno studio di 3 mesi su non roditori. Su una base caso per caso, tale estensione può essere supportata da dati cronici, in vivo e necroscopici.^c Possono esserci casi in cui la popolazione pediatrica è la popolazione primaria e gli studi correnti sugli animali hanno identificato problemi di sviluppo. In questi casi, possono essere indicati studi di tossicità in animali giovani.^d Nell'UE studi della durata di sei mesi in animali non roditori sono considerati accettabili. Tuttavia, nei casi in cui siano stati condotti studi di durata maggiore, non è opportuno condurre uno studio ulteriore di sei mesi.

Le raccomandazioni sulla durata degli studi di tossicità a dose ripetuta necessaria per supportare una richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio (Marketing Authorisation Application, MAA) sono mostrate nella tabella di seguito.

Durata raccomandata degli studi di tossicità a dose ripetuta a

supporto della richiesta per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Tabella adattata da ICH (2009) M3(R2).

Durata del trattamento indicato	Roditori	Non roditori
Fino a 2 settimane	1 mese	1 mese
Più di 2 settimane e fino a 1 mese	3 mesi	3 mesi
Più di 1 mese e fino a 3 mesi	6 mesi	6 mesi
Più di 3 mesi	6 mesi ^a	9 mesi ^{a,b}

^a Possono esserci casi in cui la popolazione pediatrica è la popolazione primaria e gli studi correnti sugli animali hanno identificato problemi di sviluppo. In questi casi, possono essere indicati studi di tossicità in animali giovani.^b

Nell'UE studi della durata di sei mesi in animali non roditori sono considerati accettabili. Tuttavia, nei casi in cui siano stati condotti studi di durata maggiore, non è opportuno condurre uno studio ulteriore di sei mesi.

Riferimenti bibliografici

1. International Conference on Harmonisation (2009). *Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals M3(R2). Step 5* Geneva: ICH. Retrieved 11 July, 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-marketing-authorisation_en.pdf
2. International Conference on Harmonisation (2011). *Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1). Step 4* version. Geneva: ICH. Retrieved 27.7.2015,

from:https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf

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.