

# Studi di Fase I

## Introduzione

Gli studi di Fase I sono di solito i primi studi su un farmaco condotti su esseri umani, noti come studi “first-in-human” (o anche “first-in-man”). Di solito sono studi di farmacologia su esseri umani. Prima che gli studi di Fase I inizino, il farmaco sarà studiato in modo esauriente ed esteso in laboratorio e studi animali, noti come studi preclinici.

## Domande chiave per gli studi di Fase I.

Gli studi di Fase I cercano di rispondere alle seguenti domande circa un nuovo farmaco:

- Il farmaco è sicuro in esseri umani? A quali livelli? (Tolleranza)
- In che modo l'organismo agisce sul farmaco? (Farmacocinetica (PK))
- In che modo il farmaco agisce sull'organismo? (Farmacodinamica (PD))
- Che interazioni si verificano? (Interazioni farmaco-farmaco, interazioni con cibo e bevande ecc.)
- Il farmaco è attivo?

## Le caratteristiche degli studi di Fase I

### Localizzazione

Gli studi clinici di Fase I sono spesso condotti in cliniche ambulatoriali dedicate dove i partecipanti possono essere

osservati da personale esperto e a tempo pieno. Gli studi first-in-human sono preferibilmente svolti in un singolo centro, con tutte le disposizioni di sicurezza nel caso di gravi reazioni avverse. Queste disposizioni di sicurezza comprendono accesso immediato alle attrezzature e staff per un'emergenza acuta e pronta disponibilità di strutture di Unità di terapia intensiva. Le disposizioni sono delineate nelle "Linee guida sulle strategie per identificare e mitigare i rischi per studi clinici first-in-human con prodotti medicinali sperimentali (Londra, 19 luglio 2007; Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/28367/07)".

## **Partecipanti**

Gli studi di Fase I vengono condotti di solito in volontari sani, poiché gli obiettivi degli Studi di Fase I sono generalmente non terapeutici. Una minoranza di studi di Fase I viene condotta in pazienti poiché alcuni prodotti medicinali sperimentali (come i trattamenti anti-cancro) sono troppo tossici da somministrare a partecipanti sani.

## **Compenso**

I partecipanti in studi di Fase I possono essere compensati in conformità con le leggi locali. La compensazione in termini di pagamento ai partecipanti non deve essere mai correlata al rischio e l'ammontare del compenso deve essere revisionato da un comitato etico e dichiarato nel documento di consenso informato firmato dai partecipanti dello studio.

## **Rischio**

Invece di analisi estese ed esaurienti, gli effetti collaterali che il prodotto medicinale sperimentale può avere su esseri umani non possono essere completamente noti prima di studi first-in-human. Come esito di tale incertezza, gli studi di Fase I possono comportare rischi significativi. Il rischio potenziale è identificato da modelli animali, esposizione precedente degli esseri umani ai farmaci con relative modalità

di azione, la natura del target e altre considerazioni.

## **La mitigazione dei rischi in studi di Fase I**

Possono esservi rischi significativi associati alla partecipazione a studi di Fase I. L'Agenzia europea dei farmaci ha redatto delle linee guida sull'identificazione e la mitigazione dei rischi per i partecipanti a studi first-in-human. (EMA/CHMP/SWP/28367/07)

Fattori fondamentali da considerare al fine di mitigare i rischi sono i seguenti:

- Popolazione dello studio
- Centri dello studio
- Prima dose
- Via e frequenza di somministrazione
- Numero di partecipanti per dose (coorte)
- Sequenza e intervallo tra le dosi dei partecipanti entro la stessa coorte
- Incrementi progressivi della dose
- Transizione alla successiva coorte relativa alla dose
- Regole riguardanti l'interruzione
- Dose massima tollerata (Maximum Tolerated Dose, MTD)

## **Aspetti relativi alla qualità.**

Riguardo alla caratterizzazione fisica e chimica, l'attività biologica e, inoltre, la caratterizzazione biologica di prodotti biologici, i requisiti sono gli stessi per tutti i prodotti medicinali sperimentali. Gli aspetti relativi alla qualità non devono, di per sé, essere fonte di rischio per gli studi first-in-human. Tuttavia, tali attributi riguardanti la qualità vanno presi in considerazione in una valutazione del rischio precedente uno studio first-in-human.

Devono essere presi in considerazione i seguenti punti specifici:

- La determinazione della dose iniziale sicura (forza e potenza).
- Qualifica del materiale utilizzato.
- Affidabilità di dosi di dimensioni molto piccole.

A2-5.03.2-V1.1