

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