

Η προγνωστική αξία των μη κλινικών δοκιμών

Εισαγωγή

Από τα πρώτα στάδια της διαδικασίας ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων, τα δεδομένα που συλλέγονται σε μη κλινικές μελέτες είναι ζωτικής σημασίας για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη δραστηριότητα και την ασφάλεια, για παράδειγμα, όσον αφορά τον σχεδιασμό της διαχείρισης κινδύνου, τον μετριασμό των κινδύνων, τους όρους και τις προδιαγραφές της άδειας κυκλοφορίας, τη χρήση του φαρμάκου στην αγορά και την παρακολούθηση της ασφάλειας μετά την κυκλοφορία (φαρμακοεπαγρύπνηση).

Οι πληροφορίες που συλλέγονται κατά τη διάρκεια μη κλινικών μελετών συμβάλλουν σημαντικά στις αποφάσεις που λαμβάνονται:

- για κλινικές δοκιμές,
- για τη διαχείριση και τον μετριασμό των κινδύνων,
- για τις αιτήσεις χορήγησης άδειας κυκλοφορίας,
- για τη συνταγογράφηση ενός φαρμάκου σε έναν ασθενή,
- για μελέτες που διενεργούνται μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά ή μελέτες παρακολούθησης,
- και πολλά άλλα.

Το ακόλουθο πλαίσιο απεικονίζει τις ανάγκες και τους παράγοντες που θεωρούνται ζωτικής σημασίας κατά τη διαδικασία ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων. Οι μη κλινικές πληροφορίες διαδραματίζουν βασικό ρόλο στον προσδιορισμό αυτών των αναγκών και παραγόντων. Το άρθρο αυτό διερευνά τον σημαντικό ρόλο των μη κλινικών μελετών ως σημαντικού προγνωστικού παράγοντα για τις κλινικές μελέτες σε ανθρώπους-ασθενείς.

Τα βασικά στοιχεία για την επιτυχή ανάπτυξη φαρμάκων – το

«Πλαίσιο των πέντε Κ» (Five R Framework)» ¹

- **Κατάλληλος στόχος**
 - Ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του στόχου του φαρμάκου και της νόσου
 - Διαθέσιμοι και προγνωστικοί βιοδείκτες
- **Κατάλληλος ιστός**
 - Επαρκής βιοδιαθεσιμότητα και έκθεση ιστών
 - Ορισμός των φαρμακοδυναμικών βιοδεικτών
 - Σαφής κατανόηση της προκλινικής και κλινικής φαρμακοκινητικής και φαρμακοδυναμικής
 - Κατανόηση των αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα (αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων)
- **Κατάλληλη ασφάλεια**
 - Σαφή περιθώρια ασφαλείας
 - Κατανόηση των δευτερευόντων φαρμακολογικών κινδύνων
 - Κατανόηση των αντιδραστικών μεταβολιτών, της γονοτοξικότητας και των αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα
 - Κατανόηση των επικίνδυνων παρενεργειών και άλλων υποχρεώσεων
- **Κατάλληλοι ασθενείς**
 - Προσδιορισμός του πληθυσμού ασθενών που αποκρίνονται καλύτερα
 - Ορισμός της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τον συγκεκριμένο πληθυσμό
- **Κατάλληλες εμπορικές προοπτικές**
 - Κόστος-όφελος έναντι μελλοντικού προτύπου περίθαλψης
 - Έμφαση στην πρόσβαση στην αγορά

Από τις εργαστηριακές μελέτες και

τις μελέτες σε ζώα στις μελέτες σε ασθενείς

Μια υποψήφια ένωση δεν μπορεί να χορηγηθεί σε ανθρώπους-ασθενείς πριν συλλεχθούν επαρκή υποστηρικτικά στοιχεία σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της και την επίδραση που αναμένεται να έχει. Οι μη κλινικές μελέτες προσκομίζουν τα εν λόγω υποστηρικτικά στοιχεία συμπεριλαμβάνοντας σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες, όπως την «απόδειξη της ιδέας», ένα προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα, την επαρκή παρακολούθηση της ασφάλειας και τα κατάλληλα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού.

Επομένως, οι μη κλινικές μελέτες σε κύτταρα (*in vitro*) και ζώα (*in vivo*) πρέπει:

- να αποδεικνύουν τη δραστηριότητα της υποψήφιας ένωσης,
- να παρέχουν γνώσεις σχετικά με το προφίλ ασφαλείας της υποψήφιας ένωσης, για παράδειγμα μελέτες με αντικείμενο τη διερεύνηση της μέγιστης ανεκτής δόσης, και
- να εκτιμήσουν την επίδραση της υποψήφιας ένωσης που δεν μπορεί να μελετηθεί σε ανθρώπους, για παράδειγμα, την επίδραση της ένωσης στα έμβρυα ή στις έγκυες γυναίκες.

Προεκβολή με βάση τις μελέτες σε ζώα για χρήση σε ανθρώπους

Η προεκβολή με βάση τις πληροφορίες που συλλέγονται σε εργαστηριακές μελέτες και μελέτες σε ζώα για τη χρήση ενός φαρμάκου σε ανθρώπους απαιτεί επαγγελματική κρίση. Χρήσιμοι κανόνες για τις διαδικασίες προεκβολής έχουν συνταχθεί και περιγράφονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της Επιτροπής για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CHMP)² του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) και της Διεθνούς Διάσκεψης για την Εναρμόνιση (ICH)³. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες καθορίζουν τους τύπους των μελετών που πρέπει να πραγματοποιηθούν πριν από τη

διεξαγωγή κλινικών δοκιμών.

Τυχόν ζητήματα που σχετίζονται με το μη κλινικό πρόγραμμα μιας υποψήφιας ένωσης μπορεί να αποτελέσουν αιτία για την υποβολή ενστάσεων κατά την αξιολόγηση της αίτησης άδειας κυκλοφορίας (AAK) στο πλαίσιο του ελέγχου από τη ρυθμιστική αρχή. Τέτοιες περιπτώσεις καταλήγουν στη διατύπωση ερωτημάτων σχετικά με τη συνάφεια των μη κλινικών μοντέλων που χρησιμοποιούνται για την προτεινόμενη ένδειξη που προορίζεται να θεραπεύσει η υποψήφια ένωση σε ανθρώπους. Προκειμένου να αποφευχθούν αυτά τα ζητήματα, οι μη κλινικές μελέτες πρέπει να σχεδιάζονται προσεκτικά, ώστε οι προσδοκίες που δημιουργούνται από τις εργαστηριακές μελέτες και τις μελέτες σε ζώα να μπορούν να λειτουργήσουν ως ικανοποιητικοί προγνωστικοί παράγοντες.

Η έκταση και το πεδίο εφαρμογής του μη κλινικού προγράμματος που πρέπει να έχει ολοκληρωθεί ικανοποιητικά πριν από την έναρξη των κλινικών δοκιμών ποικίλλει ανάλογα με τους ακόλουθους παράγοντες:

- τον τύπο και τη σοβαρότητα της στοχευόμενης νόσου,
- το μέγεθος και τη δυναμική του πληθυσμού που προορίζεται να θεραπεύσει η υποψήφια ένωση,
- τη φάση της κλινικής δοκιμής (φάση I, II, III, φάση IV μετά την κυκλοφορία στην αγορά) και
- την αναμενόμενη δόση και διάρκεια της θεραπείας σε ανθρώπους.

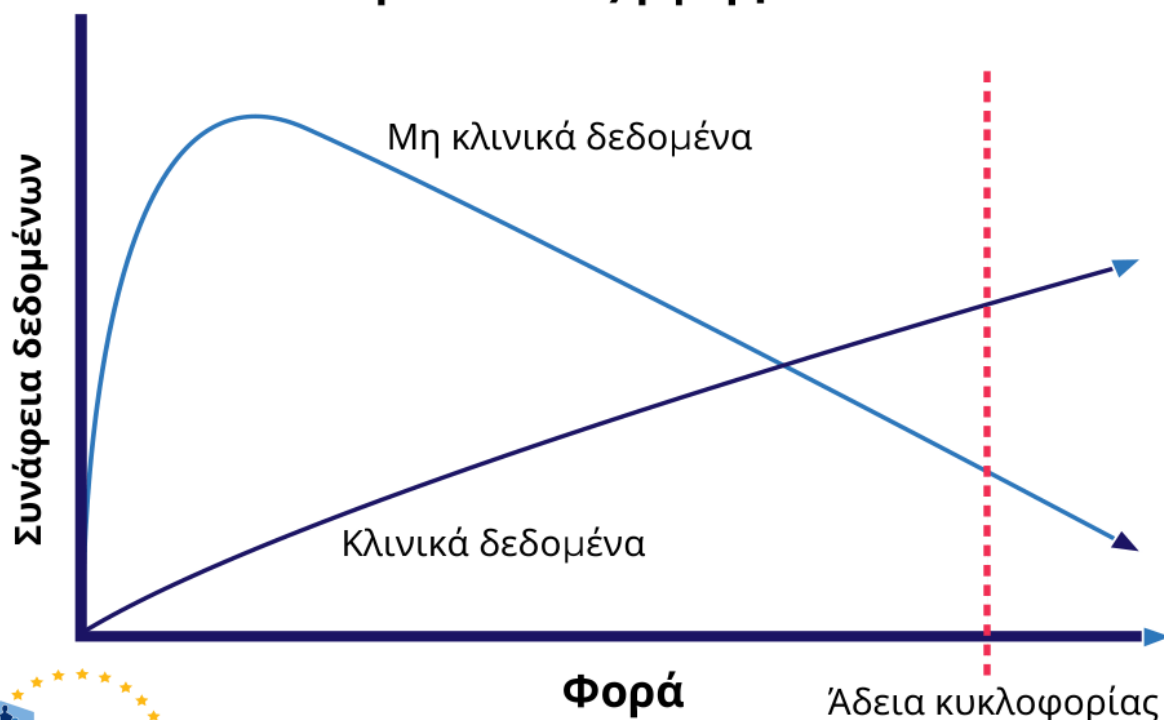
Αυτοί οι παράγοντες χρησιμοποιούνται για να δικαιολογήσουν τα είδη των δοκιμών ή των ζωικών μοντέλων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του μη κλινικού προγράμματος.

Πολλές εταιρείες ζητούν επιστημονικές συμβουλές για μη κλινικές μελέτες από τις ρυθμιστικές αρχές (για παράδειγμα, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) ή τις αρμόδιες εθνικές αρχές). Οι επιστημονικές αυτές συμβουλές βοηθούν την εταιρεία να διασφαλίσει τη διεξαγωγή των κατάλληλων δοκιμών και μελετών, έτσι ώστε να μην υπάρξουν σημαντικές ενστάσεις

σχετικά με τον σχεδιασμό των δοκιμών κατά τη διάρκεια της ΑΑΚ. Η αναζήτηση και η τήρηση των συμβουλών αυτών των οργανισμών αυξάνει την πιθανότητα θετικής έκβασης στο στάδιο της ΑΑΚ. Οι συμβουλές παρέχονται με βάση τις υφιστάμενες επιστημονικές γνώσεις και την τεκμηρίωση που παρέχει η εταιρεία.

Τα μη κλινικά δεδομένα είναι πιο σημαντικά στα πρώτα στάδια της διαδικασίας ανάπτυξης μιας υποψήφιας ένωσης (βλέπε Εικόνα 1). Μέχρι τη στιγμή που ένα φάρμακο θα είναι διαθέσιμο για συνταγογράφηση (μετά τη ΑΑΚ), πολλά από τα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια και τη δραστηριότητα θα αντικατασταθούν από δεδομένα από κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους-ασθενείς. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, για παράδειγμα η επίδραση μιας υποψήφιας ένωσης στην ανάπτυξη του καρκίνου ή στην αναπαραγωγή που συνιστούν ηθικά ζητήματα εμποδίζουν τη συλλογή δεδομένων από ανθρώπους. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η κλινική χρήση των νέων φαρμάκων υπαγορεύεται από τα μη κλινικά δεδομένα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, στο τέλος και αυτό θα πρέπει να αντικατασταθεί από δεδομένα που συλλέγονται για αυτές τις περιπτώσεις, για παράδειγμα στο πλαίσιο της διαχείρισης του κύκλου ζωής μετά την κυκλοφορία στην αγορά και της φαρμακοεπαγρύπνησης.

Συνάφεια μη κλινικών μελετών στην ανάπτυξη φαρμάκων



Προσαρμογή από Nieto-Gutierrez, M. (2011) *Non-clinical assessment requirements*.
Λονδίνο: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων.

Ενώ τα μη κλινικά δεδομένα είναι πολύ πιο σημαντικά στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης ενός φαρμάκου, με την πάροδο του χρόνου η σημασία τους επισκιάζεται από αυτή των κλινικών δεδομένων.

Η Εικόνα 1 δείχνει τη σχετική σημασία των μη κλινικών δεδομένων και τον βαθμό εξάρτησης από αυτά στο πλαίσιο της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων με την πάροδο του χρόνου. Η στήριξη των δεδομένων από μη κλινικές μελέτες είναι μεγαλύτερη από αυτή των κλινικών δεδομένων μέχρι τα μεταγενέστερα στάδια της διαδικασίας ανάπτυξης.

Ιδανικά, όλες οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια των μη κλινικών μελετών που αναφέρθηκαν κατά την περίοδο ανάπτυξης πρέπει να έχουν εξαλειφθεί μέχρι τη στιγμή της έκδοσης της άδειας κυκλοφορίας. Ωστόσο, κατά τη στιγμή της υποβολής και της αξιολόγησης του φακέλου, ενδέχεται να εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές αιτίες ανησυχίας για την ασφάλεια, όπως

για παράδειγμα η καρκινογένεση, η γονοτοξικότητα, οι γονοτοξικές προσμίξεις, η αναπαραγωγική τοξικότητα και η ηπατοτοξικότητα.

Δεοντολογικά ζητήματα

Η αποδοχή της χρήσης ζώων ως μοντέλων για την εκτίμηση των κινδύνων για τον άνθρωπο και της χρήσης αυτών των μοντέλων για τη μίμηση ανθρώπινων ασθενειών καθορίζεται από τη *Διακήρυξη του Ελσίνκι*.⁴ Η *Διακήρυξη του Ελσίνκι* παρέχει την ηθική και επιστημονική αιτιολόγηση για την πρώτη έκθεση των υποψήφιων ενώσεων σε υγιείς εθελοντές. Επιπλέον, η *Διακήρυξη* αναφέρει ότι η βιοϊατρική έρευνα πρέπει να βασίζεται σε επαρκώς εκτελεσμένα εργαστηριακά πειράματα και πειράματα σε ζώα και σε εμπεριστατωμένη γνώση της επιστημονικής βιβλιογραφίας. Η ευημερία των ζώων που χρησιμοποιούνται για την έρευνα πρέπει να γίνεται σεβαστή.

Μη κλινικές μελέτες: Κατάλληλοι προγνωστικοί παράγοντες για μελέτες σε ανθρώπους;

Ιστορικά, οι προκλήσεις για την προγνωστική αξία των μη κλινικών μελετών αφορούσαν τη φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική (δραστικότητα) και τις πτυχές της ασφάλειας σε ανθρώπους που δεν μπορούν εύκολα να προβλεφθούν από μη κλινικές μελέτες. Πολλές νέες τεχνολογίες *in silico* (υπολογιστικά μοντέλα), η φαρμακογονιδιωματική, οι βιοδείκτες και οι καινοτόμοι διερευνητικοί σχεδιασμοί για κλινικές δοκιμές βρίσκονται σε ταχεία ανάπτυξη και έχουν θετική επίδραση στην προγνωστική αξία των μη κλινικών μελετών.

Περαιτέρω πόροι

- Η Διακήρυξη του Ελσίνκι είναι διαθέσιμη στα αγγλικά, ισπανικά και γαλλικά στη διεύθυνση <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (Ανακτήθηκε στις 4, Ιουλίου 2021). Διατίθεται επίσης στα γερμανικά, πορτογαλικά, τσεχικά, ιαπωνικά και ουγγρικά στον σύνδεσμο <https://web.archive.org/web/20160517043747/http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki> (Ανακτήθηκε στις 4 Ιουλίου 2021)

Παραπομπές :

1. Προσαρμοσμένο από Cook, D., Brown, D., Alexander, R., March, R., Morgan, P., Satterthwaite, G., & Pangalos, M. (2014). Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: A five-dimensional framework. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, 419-431. doi:10.1038/nrd4309
2. Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων. (2015) *Non-clinical guidelines*. Ανακτήθηκε στις 24 Ιουλίου, 2015, από τον σύνδεσμο: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&mid=WC0b01ac0580027548
3. International Conference on Harmonisation (2015). *ICH Guidelines*. Ανακτήθηκε στις 24 Ιουλίου, 2015, από τον σύνδεσμο: <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
4. World Medical Association. (2013) *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Ανακτήθηκε στις 4 Ιουλίου, 2021, από τον σύνδεσμο: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
5. Nieto-Guiterrez, M. (2011) *Non-clinical Assessment*

Requirements. Βρυξέλλες: Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων.
Ανακτήθηκε στις 24 Ιουλίου, 2015, από τον σύνδεσμο:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107868.pdf

Συνημμένα

A2-2.02.1-v1.3