

Μη κλινικές απαιτήσεις πριν από τις πρώτες μελέτες σε ανθρώπους

Εισαγωγή

Προτού μια υποψήφια ένωση χορηγηθεί σε ανθρώπους στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών φάσης I (πρώτη δοκιμή σε ανθρώπους), πρέπει να υποβληθεί σε αυστηρές δοκιμές ασφάλειας και δραστηριότητας στο πλαίσιο μη κλινικών μελετών.

Η Διεθνής Διάσκεψη για την Εναρμόνιση (ICH) έχει καθορίσει τις απαιτήσεις που πρέπει να πληροί το μη κλινικό πρόγραμμα πριν από τη χορήγηση μιας υποψήφιας ένωσης σε ανθρώπους.¹ Η ενότητα 3 της ICH (μη κλινικές δοκιμές) απαιτεί τη διεξαγωγή των ακόλουθων μελετών:

- φαρμακολογικές μελέτες,
- γενικές μελέτες τοξικότητας,
- τοξικοκινητικές και μη κλινικές φαρμακοκινητικές μελέτες και
- μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Ορισμένες επιπλέον μη κλινικές μελέτες διεξάγονται κατά περίπτωση σύμφωνα με συγκεκριμένες προϋποθέσεις, όπως για παράδειγμα:

- αξιολογήσεις του καρκινογόνου δυναμικού
- φωτοτοξικότητα, ανοσοτοξικότητα, τοξικότητα σε νεαρά ζώα κλπ.
- προϊόντα βιοτεχνολογίας (κατευθυντήρια οδηγία που εκδόθηκε στο πλαίσιο του θέματος S6 ² της ICH)
- απειλητικές για τη ζωή ή σοβαρές ασθένειες, όπως η ανθεκτική λοίμωξη HIV ή οι συγγενείς ενζυμικές

ανεπάρκειες που δεν έχουν υφιστάμενη αποτελεσματική θεραπεία

- φάρμακα που χρησιμοποιούν καινοτόμες θεραπευτικές μεθόδους (π.χ. siRNA ή ανοσοενισχυτικά εμβολίων), όπου οι μη κλινικές μελέτες μπορούν να συντομευθούν, να αναβληθούν, να παραλειφθούν ή να προστεθούν στο μη κλινικό πρόγραμμα.

Οι στόχοι του μη κλινικού προγράμματος αξιολόγησης της ασφάλειας περιλαμβάνουν, πιο συγκεκριμένα, τον χαρακτηρισμό της τοξικής επίδρασης, τον προσδιορισμό των οργάνων-στόχων, την αποσαφήνιση της εξάρτησης από τη δόση, τη σχέση των τοξικοτήτων με την έκθεση και την πιθανή αναστρεψιμότητα.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει το τυποποιημένο πρόγραμμα μη κλινικής μελέτης που πρέπει να ολοκληρωθεί πριν από την έναρξη του κλινικού προγράμματος.

Τυποποιημένο πρόγραμμα μη κλινικής μελέτης πριν από τις πρώτες κλινικές δοκιμές σε ανθρώπους. Σε αυτή τη φάση, δεν απαιτούνται μελέτες για εφάπαξ δόση και την αναπαραγωγή ούτε δεδομένα για τη θνησιμότητα. Πίνακας προσαρμοσμένος από ICH (2009) M3(R2).

Τύπος μελέτης	Στόχος της μελέτης
Κύριες μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας	Αξιολόγηση των επιπτώσεων στο καρδιαγγειακό, αναπνευστικό και κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).
Μελέτες πρωτογενούς φαρμακοδυναμικής	Μελέτες <i>in vivo</i> ή/και <i>in vitro</i> , για την αξιολόγηση του τρόπου δράσης/την επίδραση της υποψήφιας ένωσης στον στόχο.
Μελέτες φαρμακοκινητικής και τοξικοκινητικής	Δεδομένα που συγκεντρώθηκαν κατά τη διάρκεια μελετών <i>in vitro</i> για δεδομένα μεταβολισμού και δέσμησης πρωτεϊνών στο αίμα για ζώα και ανθρώπους. Δεδομένα συστημικής έκθεσης από τοξικολογικές μελέτες.

Τύπος μελέτης	Στόχος της μελέτης
Μελέτες οξείας τοξικότητας	Μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης σε δύο είδη θηλαστικών, ωστόσο μπορούν να ολοκληρωθούν κατά τη διάρκεια μελετών που καθορίζουν τη μέγιστη ανεκτή δόση στα είδη που χρησιμοποιούνται για δοκιμές τοξικότητας.
Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων	Η διάρκεια ποικίλλει ανάλογα με τη θεραπευτική ένδειξη και το πεδίο εφαρμογής του προτεινόμενου προγράμματος κλινικής μελέτης. Ελάχιστη διάρκεια για δύο εβδομάδες σε δύο είδη (εκ των οποίων το ένα δεν είναι τρωκτικό).
Άλλες μελέτες που εγείρουν ανησυχίες	Για παράδειγμα, η διερεύνηση της φωτοτοξικότητας (που προκαλεί αντίδραση του δέρματος όταν εκτίθεται στο φως)

Οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να περιλαμβάνουν παρόμοια ή μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης από την προβλεπόμενη στο πλαίσιο κλινικής δοκιμής σε ανθρώπους (βλ. παρακάτω πίνακα). Όπως φαίνεται, οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε δύο είδη (ένα μη τρωκτικό) για ελάχιστη διάρκεια δύο εβδομάδων θα υποστήριζαν γενικά οποιαδήποτε κλινική δοκιμή διάρκειας έως δύο εβδομάδων. Οι κλινικές δοκιμές μεγαλύτερης διάρκειας πρέπει να υποστηρίζονται από μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων τουλάχιστον ισοδύναμης διάρκειας. Εξάμηνες μελέτες σε τρωκτικά και εννιάμηνες μελέτες σε μη τρωκτικά υποστηρίζουν γενικά τη θεραπεία για περισσότερο από έξι μήνες σε κλινικές δοκιμές.

Συνιστώμενη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων για την υποστήριξη της διεξαγωγής κλινικών δοκιμών.

Πίνακας προσαρμοσμένος από ICH (2009) M3(R2).

Μέγιστη διάρκεια της κλινικής δοκιμής	Συνιστώμενη ελάχιστη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων για την υποστήριξη κλινικών δοκιμών	
	Τρωκτικά	Μη τρωκτικά
Μέχρι 2 εβδομάδες	2 εβδομάδες ^α	2 εβδομάδες ^α
Μεταξύ 2 εβδομάδων και 6 μηνών	Το ίδιο με την κλινική δοκιμή ^β	Το ίδιο με την κλινική δοκιμή ^β
Περισσότερο από 6 μήνες	6 μήνες ^{β,γ}	9 μήνες ^{β,γ,δ}

^α Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ως εναλλακτική λύση στις μελέτες δύο εβδομάδων, οι παρατεταμένες μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης μπορούν να υποστηρίξουν τις δοκιμές μίας δόσης σε ανθρώπους.^β Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορούν να ξεκινήσουν κλινικές δοκιμές μεγαλύτερης διάρκειας από τρεις μήνες, υπό την προϋπόθεση ότι διατίθενται δεδομένα από μία τρίμηνη μελέτη σε τρωκτικά και μία τρίμηνη μελέτη σε μη τρωκτικά. Κατά περίπτωση, η επέκταση αυτή μπορεί να υποστηριχθεί από δεδομένα χρόνιας τοξικότητας, ζώντων οργανισμών και νεκροψίας

^γ Ενδέχεται να υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο παιδιατρικός πληθυσμός είναι ο πρωταρχικός πληθυσμός και οι υφιστάμενες μελέτες σε ζώα να έχουν εντοπίσει ενδείξεις για αναπτυξιακά προβλήματα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, μπορεί να είναι κατάλληλες οι μακροχρόνιες δοκιμές τοξικότητας σε νεαρά ζώα.^δ Στην ΕΕ, μελέτες εξάμηνης διάρκειας σε μη τρωκτικά θεωρούνται αποδεκτές. Ωστόσο, όταν έχουν διεξαχθεί μελέτες με μεγαλύτερη διάρκεια, δεν είναι σκόπιμο να διεξαχθεί πρόσθετη μελέτη έξι μηνών.

Οι συστάσεις για τη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων που απαιτούνται για την υποστήριξη μιας αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας (AAK) παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Συνιστώμενη διάρκεια των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων

δόσεων για την υποστήριξη της κυκλοφορίας. Πίνακας
προσαρμοσμένος από ICH (2009) M3(R2).

Διάρκεια της ενδεικνυόμενης θεραπείας	Τρωκτικό	Μη τρωκτικό
Μέχρι 2 εβδομάδες	1 μήνας	1 μήνας
Περισσότερες από 2 εβδομάδες έως 1 μήνα	3 μήνες	3 μήνες
Περισσότερο από 1 μήνα έως 3 μήνες	6 μήνες	6 μήνες
Περισσότεροι από 3 μήνες	6 μήνες ^α	9 μήνες ^{α,β}
^α Ενδέχεται να υπάρχουν περιπτώσεις όπου ο παιδιατρικός πληθυσμός είναι ο πρωταρχικός πληθυσμός και οι υφιστάμενες μελέτες σε ζώα έχουν εντοπίσει στοιχεία για αναπτυξιακά προβλήματα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ενδείκνυται η διενέργεια μακροχρόνιων δοκιμών τοξικότητας σε νεαρά ζώα. ^β Στην ΕΕ οι μελέτες εξαμήνης διάρκειας σε μη τρωκτικά είναι αποδεκτές. Ωστόσο, όταν έχουν διεξαχθεί μελέτες με μεγαλύτερη διάρκεια, δεν είναι σκόπιμο να διεξαχθεί πρόσθετη μελέτη έξι μηνών.		

Παραπομπές :

1. Διεθνής διάσκεψη για την εναρμόνιση (2009). Κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με τις μη κλινικές μελέτες ασφάλειας για τη διεξαγωγή κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους και την άδεια κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων M3(R2). Step 4 Γενεύη: ICH. Ανακτήθηκε στις 11 Ιουλίου, 2021, από τη διεύθυνση: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf
2. International Conference on Harmonisation (2011). *Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals S6(R1)*. Step 4 version. Γενεύη: ICH. Ανακτήθηκε στις 11 Ιουλίου, 2021, από τη διεύθυνση:

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

Συνημμένα

A2 2.02.3 V1.2