Cerințe non-clinice înainte de primele studii pe oameni

Introducere

Înainte de administrarea unui compus candidat unor subiecți umani ca parte a studiilor clinice din Faza I (primele studii pe oameni), acesta trebuie să treacă prin teste riguroase de siguranță și eficacitate în cadrul unor studii non-clinice.

Conferința Internațională pentru Armonizare (International Conference on Harmonisation – ICH) a stabilit cerințele care trebuie îndeplinite de către programul non-clinic înainte ca un compus candidat să poată fi administrat subiecților umani.[1] Modulul ICH 3 (testarea non-clinică) implică efectuarea următoarelor studii:

- studii de farmacologie,
- studii de genotoxicitate generală,
- studii toxicocinetice și farmacocinetice non-clinice **și**
- studii de toxicitate cu doză repetată.

Pot fi necesare anumite studii non-clinice, în funcție de situație și de îndeplinirea anumitor condiții, ca de exemplu:

- evaluarea potențialului de carcinogenicitate,
- fototoxicitatea, imunotoxicitatea, toxicitatea juvenilă la animale etc.
- produsele derivate prin biotehnologie (criteriu emis la subiectul ICH S6[2])
- boli fatale sau grave – cum ar fi infecția rezistentă cu HIV sau boli congenitale cu deficiențe enzimatice, pentru care nu există în prezent o terapie eficientă,
- medicamentele care utilizează modalități terapeutice inovatoare (de exemplu siRNA sau adjuvanți utilizați

pentru vaccinuri), în cazul cărora studiile non-clinice pot fi scurtate, amânate, omise sau adăugate în cadrul programului non-clinic.

Obiectivele programului non-clinic de evaluare a siguranței includ, mai exact, caracterizarea efectelor toxice, identificarea organelor-țintă, clarificarea dependenței dozei, raportul dintre toxicitate și expunere și posibila reversibilitate.

Tabelul de mai jos prezintă programul non-clinic standard care trebuie finalizat înainte de începerea programului clinic.

Programul non-clinic standard înainte de primele studii clinice pe oameni. În această fază, nu sunt necesare, în general, studiile cu doză unică, studiile de letalitate și studiile reproductive. Tabel adaptat pe baza ICH (2009) M3(R2).

Tipul studiului	**Obiectivul studiului**
Studii farmacologice de bază privind siguranța	Evaluarea efectelor asupra sistemului cardiovascular, funcției respiratorii și sistemului nervos central (SNC).
Studii principale de farmacodinamică	Studii *in vivo* și/sau *in vitro* care evaluează modul de acțiune/efectele compusului candidat asupra țintei.
Studii toxicocinetice și farmacocinetice	Datele colectate în timpul studiilor *in vitro* asupra metabolismului și a legării proteinelor în sânge pentru animale și oameni. Datele de expunere sistemică rezultate din studiile de toxicologie.
Studii de toxicitate acută	Studii de toxicitate cu doză unică asupra a două specii de mamifere – acestea pot, însă, fi efectuate în timpul studiilor care definesc doza maximă tolerată la speciile utilizate pentru testarea toxicității.

Tipul studiului	Obiectivul studiului
Studii de toxicitate cu doză repetată	Durata acestora variază în funcție de durata, indicația terapeutică și domeniul de aplicare al programului clinic propus. Durata minimă este de două săptămâni pentru două specii (dintre care una nu va fi o specie de rozătoare).
Alte studii aplicabile	De exemplu, investigarea fototoxicității (provocarea unei reacții la nivelul pielii în cazul expunerii la lumină)

Studiile de toxicitate cu doză repetată pe animale sunt concepute pentru a include o expunere similară sau mai lungă decât durata prevăzută a studiilor clinice pe oameni (a se vedea tabelul de mai jos). Așa cum s-a arătat anterior, studiile de toxicitate cu doză repetată pe două specii (dintre care una nu este o specie de rozătoare) cu o durată minimă de două săptămâni ar susține, în general, orice studiu clinic cu durata de până la două săptămâni. Studiile clinice cu durată mai mare trebuie susținute de studii de toxicitate cu doză repetată având o durată cel puțin echivalentă. În genera, studiile de șase luni pe rozătoare și cele de nouă luni pe alte specii susțin tratamentul în cadrul unor studii clinice cu durata mai mare de șase luni.

Durata recomandată a studiilor de toxicitate cu doză repetată care susțin desfășurarea studiilor clinice. Tabel adaptat pe baza ICH (2009) M3(R2).

Durata maximă a studiului clinic	**Durata minimă recomandată a studiilor de toxicitate cu doză repetată care susțin desfășurarea studiilor clinice**	
	Rozătoare	Alte specii
Până la 2 săptămâni	2 săptămâni[a]	2 săptămâni[a]
Între 2 săptămâni și 6 luni	Aceeași cu cea a studiului clinic[b]	Aceeași cu cea a studiului clinic[b]

Durata maximă a studiului clinic	Durata minimă recomandată a studiilor de toxicitate cu doză repetată care susțin desfășurarea studiilor clinice	
Peste 6 luni	6 luni[b,c]	9 luni[b,c,d]
[a] În Statele Unite ale Americii, ca alternativă la studiile de două săptămâni, studiile extinse de toxicitate cu doză unică pot susține studiile cu doză unică pe subiecți umani.[b] În anumite situații, pot fi inițiate studii clinice cu durata de peste trei luni, cu condiția existenței unor date obținute printr-un studiu de 3 luni pe rozătoare și un studiu de 3 luni pe alte specii. În funcție de situație, această prelungire poate fi susținută de date cronice, din viața reală și obținute prin necropsie.[c] Pot exista situații în care populația principală este cea pediatrică, iar studiile existente pe animale au identificat probleme legate de dezvoltare. În aceste cazuri, testarea toxicității pe termen lung la animalele tinere poate fi necesară.[d] În U.E., studiile cu durată de șase luni pe alte specii decât rozătoarele sunt considerate acceptabile. Acolo unde au fost efectuate studii cu durată mai lungă, nu este indicată efectuarea unui studiu suplimentar de șase luni.		

Recomandările privind durata studiilor de toxicitate cu doză repetată necesare pentru susținerea unei cereri de autorizație de punere pe piață (CAPP) sunt indicate în tabelul de mai jos.

Durata minimă recomandată a studiilor de toxicitate cu doză repetată care susțin punerea pe piață Tabel adaptat pe baza ICH (2009) M3(R2).

Durata tratamentului indicat	Rozătoare	Alte specii
Până la 2 săptămâni	1 lună	1 lună
Între 2 săptămâni și 1 lună	3 luni	3 luni
Între 1 și 3 luni	6 luni	6 luni

Durata tratamentului indicat	Rozătoare	Alte specii
Peste 3 luni	6 luni[a]	9 luni[a,b]
[a] Pot exista situații în care populația principală este cea pediatrică, iar studiile existente pe animale au identificat probleme legate de dezvoltare. În aceste cazuri, testarea toxicității pe termen lung la animalele tinere poate fi necesară.[b] În U.E., studiile cu durată de șase luni pe alte specii decât rozătoarele sunt considerate acceptabile. Acolo unde au fost efectuate studii cu durată mai lungă, nu este indicată efectuarea unui studiu suplimentar de șase luni.		

Referințe

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

Atașamente

A2 2.02.3 V1.2