Det prediktiva värdet av icke-klinisk testning

Inledning

Tidigt i processen vid utforskning och utveckling av läkemedel är det viktigt att samla in data från icke-kliniska studier för att kunna fatta effektiva och säkra beslut – t.ex. vid planering av riskhantering, riskminimering, förhållanden och specifikationer för godkännande på marknaden, hur läkemedlet ska användas på marknaden och säkerhetsövervakning efter godkännande för försäljning (farmakovigilans).

Information som samlas in under icke-kliniska studier spelar en viktig roll vid beslutsfattande:

- om kliniska prövningar,
- om riskhantering och riskminimering,
- om ansökningar om godkännande för försäljning,
- om förskrivning av läkemedel till en patient,
- om studier efter godkännande på marknaden eller övervakningsstudier
- och annat.

Följande ramverk illustrerar behov och faktorer som är viktiga vid utforskning och utveckling av läkemedel.Icke-klinisk information spelar en viktig roll när sådana behov och faktorer ska tas fram.I artikeln beskrivs hur viktiga icke-kliniska studier är som prediktor för kliniska studier av människor.

Nycklarna till framgångsrik utveckling av läkemedel – fem-R-regeln[1]

- **Rätt mål**

    - Stark korrelation mellan läkemedlets mål och sjukdomen
    - Tillgängliga och prediktiva biomarkörer
- **Rätt vävnad**
    - Adekvat biotillgänglighet och vävnadsexponering
    - Definition av farmakodynamiska biomarkörer
    - Tydlig förståelse av förklinisk och klinisk farmakokinetik och farmakodynamik
    - Förståelse av interaktioner med andra läkemedel (interaktioner mellan två läkemedel)
- **Rätt säkerhet**
    - Tydliga säkerhetsmarginaler
    - Förståelse av sekundära farmakologirisker
    - Förståelse av reaktiva metaboliter, genotoxicitet och interaktioner med andra läkemedel
    - Förståelse av farliga biverkningar och andra ansvarsområden
- **Rätt patienter**
    - Identifiering av den mest responsiva patientpopulation
    - Definition av nytta/risk-kvoten för den givna populationen
- **Rätt kommersiell potential**
    - Nytta/kostnad kontra framtida standardbehandling
    - Fokusering på marknadsåtkomst

Från laboratorie- och djurstudier till patienter

Ett kandidatförening kan inte administreras på humana patienter förrän det finns tillräckligt mycket stödjande information beträffande säkerhetsprofil och förväntade effekter.Icke-kliniska studier kan ge denna stödjande information genom viktiga prediktorer, t.ex. konceptvalidering, föreslagen doseringsregim, adekvat säkerhetsövervakning och lämpliga inklusions- och

exklusionskriterier.

Icke-kliniska studier av celler (*in vitro*) och djur (*in vivo*) borde därför:

- demonstrera effekten från kandidatföreningen,
- ge kunskap om kandidatföreningens säkerhetsprofil, t.ex. studier som undersöker maximalt tolererad dos samt
- estimera effekter från kandidatföreningen som inte är lämplig för humanstudier – t.ex. föreningens effekter på foster eller gravida kvinnor.

Extrapolering från djur till människor

Extrapolering från information som samlats in vid laboratorie- och djurstudier för human tillämpning av ett läkemedel kräver professionell bedömning.Användbara regler för extrapoleringsprocesser har utvecklats och beskrivits i riktlinjerna för CHMP (Committee for Human Medicinal Products)[2] för Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) och ICH (International Conference on Harmonisation)[3].I dessa riktlinjer specificeras vilken typ av studier som krävs innan kliniska prövningar kan utföras.

Otillräckliga icke-kliniska program för en kandidatförening kan orsaka protester under juridisk granskning av ansökan om godkännande för försäljning.I sådana fall ifrågasätts hur relevanta de icke-kliniska modellerna är som använts till den föreslagna indikationen att kandidatföreningen är avsedd för behandling av människor.För att undvika sådana problem måste icke-kliniska studier planeras noga så att förväntningarna som genereras av laboratorie- och djurstudier kan fungera som tillfredsställande prediktorer.

I hur hög grad det icke-kliniska programmets omfattning och intervall måste vara slutfört innan de kliniska prövningarna

kan börja, varierar utifrån följande faktorer:

- målsjukdomens typ och allvarlighet,
- storlek och dynamik på populationen som kandidatföreningen är avsedd att behandla,
- den kliniska prövningens fas (fas I, II, III, efter marknadsgodkännande fas IV) och
- förväntad dos och duration vid behandling på människor.

Dessa ställningstaganden används för att berättiga de testtyper eller djurmodeller som används under det icke-kliniska programmet.

Många företag söker vetenskapliga råd om icke-kliniska studier från tillsynsmyndigheter (som Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) eller nationella behöriga myndigheter).Dessa vetenskapliga råd är en hjälp för företaget att kontrollera att lämpliga tester och studier utförs, för att slippa större invändningar mot testernas upplägg under ansökan om godkännande för försäljning.Om myndigheternas råd söks och följs ökar det sannolikheten för ett positivt utfall från ansökan om godkännande för försäljning.Rådet ges i ljuset av aktuell vetenskaplig kunskap och baseras på dokumentationen som lämnas av företaget.

Icke-kliniska data är viktigast i början av en kandidatförenings utvecklingsprocess (se figur 1).När ett läkemedel är tillgängligt för förskrivning (efter ansökan om godkännande för försäljning) ersätts mycket av kliniska data om säkerhet och effektivitet med data från kliniska prövningar på humanpatienter.Dock hindras insamling av data från humanobjekt i vissa fall av etiska aspekter – t.ex. effekter från en kandidatförening på cancerutveckling eller vid reproduktion.I sådana fall hämtas direktiv för kliniskt bruk av nya läkemedel under längre tid från icke-kliniska data.Dessa måste dock efter hand ersättas av insamlade data, t.ex. som en del av livscykelhantering och farmakovigilans efter godkännande för försäljning.

I figur 1 demonstreras den relativa vikten av och förtröstan på icke-kliniska data i läkemedelsutvecklingsprocessen över tid.Data från icke-kliniska studier anses mer tillförlitliga än kliniska data fram till senare i utvecklingsprocessen.

Eftersträvansvärt är att alla icke-kliniska säkerhetsproblem som uppstått under utvecklingsperioden ska vara lösta vid tiden för ansökan om godkännande för försäljning.När underlaget lämnas in och bedöms kan dock större orsaker till säkerhetsproblem finnas kvar, t.ex. karcinogenicitet, genotoxicitet, genotoxiska orenheter, reproduktionstoxicitet och hepatotoxicitet.

Etiska överväganden

Godkännandet att använda djur som modeller vid riskbedömning på människor och att använda dessa modeller för att imitera humana sjukdomar beskrivs i *Helsingforsdeklarationen*.[4] *Helsingforsdeklarationen* ger det etiska och vetenskapliga berättigandet för den första exponeringen av kandidatföreningar på friska frivilliga.Ytterligare tillkännager *deklarationen* att biomedicinsk forskning bör baseras på rätt utförda laboratorieexperiment och djurförsök och på grundlig kunskap i vetenskaplig litteratur.Forskningen måste ske med respekt för djurens välbefinnande.

Icke-kliniska studier:Lämpliga prediktorer för humanstudier?

Historiskt har utmaningar av icke-kliniska studiers prediktiva värde varit relaterade till farmakokinetik, farmakodynamik (effekt) och säkerhetsaspekter på människor, vilka inte enkelt kan predikteras av icke-kliniska studier.Många nya tekniker *in silico* (datormodeller), farmakogenomik, biomarkörer och nya utforskningsupplägg för kliniska prövningar utvecklas snabbt

och har alla positiv påverkan på de icke-kliniska studiernas prediktiva värde.

Ytterligare resurser

- *Helsingforsdeklarationen* finns på engelska, spanska och franska på Retrieved 13 July, 2021, from https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/ (hämtad 23 september 2015).Den finns även på tyska, japanska, portugisiska, tjeckiska och ungerska på http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/ (hämtad 23 september 2015).

Referenser

1. Anpassad från 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. European Medicines Agency.(2015) *Non-clinical guidelines*.Retrieved 24 July, 2015, from 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*.Retrieved 24 July, 2015, from http://www.ich.org/products/guidelines.html
4. World Medical Association.(2013) *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*.Retrieved 24 July, 2015, from http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/
5. Nieto-Guiterrez, M. (2011) *Non-clinical Assessment Requirements*.Brussels:European Medicines

Agency.Retrieved 24 July, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107868.pdf

Bilagor

A2-2.02.1-v1.3