

Dezvoltarea non-clinică: Principii de bază

Introducere

Faza de dezvoltare non-clinică (sau pre-clinică) urmărește în primul rând să determine care dintre terapiile candidate au cea mai mare probabilitate de succes, să evalueze siguranța acestora și să construiască o bază științifică înainte de trecerea la faza de dezvoltare clinică.

De asemenea, în faza de dezvoltare non-clinică, compusul candidat trebuie să atinge obiective non-medicale, care includ definirea drepturilor de proprietate intelectuală și obținerea unei cantități de produs medicinal suficiente pentru studiile clinice. Dezvoltarea non-clinică a unui medicament este complexă și strict reglementată.

Noțiuni de bază, definiții esențiale și concepte

„Non-clinic” sau „pre-clinic”?

Termenii „non-clinic” și „pre-clinic” sunt deseori utilizați unul în locul celuilalt.

Deși au o importanță foarte mare în etapele pre-clinice ale dezvoltării, studiile non-clinice pot fi efectuate în orice moment din timpul ciclului de viață al produsului; este preferabil ca multe dintre acestea să fie efectuate într-o fază cât mai timpurie, pentru a se evita surprizele în fazele ulterioare ale dezvoltării.

În plus față de identificarea caracteristicilor farmacodinamice (acțiunea unui medicament asupra corpului),

farmacocinetice (ce face corpul cu medicamentul) și toxicologice ale compusului candidat înainte de administrarea acestuia la oameni, datele obținute în urma studiilor non-clinice sunt utilizate pentru rafinarea, consolidarea și completarea informațiilor necesare pentru actualizarea profilului de siguranță al produsului în faza pre-clinică, în momentul înregistrării și pe durata ciclului de viață al produsului medicinal.

Studiile *in silico*, *in vitro* și *in vivo*

Studiile din faza de dezvoltare non-clinică sunt efectuate:

- *In silico*: pe computere sau prin simulări computerizate, care estimează profilul toxicologic al unui produs pe baza structurii chimice a acestuia, printr-o abordare bazată pe date.
- *In vitro* (ceea ce înseamnă „în sticlă” în limba latină): efectuarea unei proceduri într-un mediu controlat, în afara unui organism viu; de exemplu, se pot utiliza culturi de hepatocite (celule ale ficatului) pentru studii ale metabolismului.
- *In vivo* (ceea ce înseamnă „pe viu” în limba latină): experimente care utilizează organisme vii, nu doar țesuturi sau celule; de exemplu, animale, oameni sau plante.

Care sunt principalele aspecte ale chimiei, producției și controlului (CPC) în timpul dezvoltării non-clinice?

Toate studiile de dezvoltare non-clinică necesită producția unei substanțe active adecvate:

- În mod normal, pentru studiile non-clinice sunt necesare cantități mici (miligrame sau grame); apoi, trebuie dezvoltat un proces de producție pe scară mai largă, care să permită obținerea unor cantități mai mari pentru

studiile clinice și apoi, după aprobare, pentru punerea pe piață a produsului.

- Pentru studiile privind bunele practici de laborator (BPL), sunt necesare loturi calificate de substanță activă, obținute conform bunelor practici de producție (BPP).

Printre etapele esențiale CPC din faza de dezvoltare non-clinică se numără:

- Determinarea dozei și modului de administrare
- Caracterizarea fizico-chimică detaliată
- Testarea stabilității & analiza impurităților
- Dezvoltarea și validarea metodelor de cuantificare a substanței active din fluidele corporale precum sângele, plasma, urina în cadrul studiilor privind activitatea și efectele secundare
- Dezvoltarea unui prototip al compusului care va fi utilizat în studiile clinice.

Procesul de dezvoltare non-clinică

Activități non-clinice de dezvoltare desfășurate în paralel cu activitățile de cercetare. Acestea trebuie să se conformeze programului de dezvoltare clinică stabilit, abordând obiectivele și întrebările de mai jos.

Obiective

După identificarea unui compus candidat, dezvoltarea non-clinică trebuie să înceapă să răspundă la următoarele întrebări, răspunsurile fiind obținute prin anumite evaluări/studii:

- Funcționează? → evaluarea eficacității
- Cum va fi administrat și cum va reacționa corpul? → stabilirea profilului
- Prezintă siguranță? → toxicologia/siguranța

- Producția este fezabilă și controlabilă?

Activitățile de dezvoltare non-clinică pot continua pe întreaga durată a ciclului de viață al produsului, deși obținerea timpurie a răspunsurilor la aceste întrebări va facilita identificarea profilului pacienților care vor beneficia cel mai mult de medicament.

Gestionarea proiectului

Programul de dezvoltare non-clinică este complex și necesită competențe solide de gestionare a proiectelor și de comunicare pentru coordonarea unor echipe multidisciplinare. Echipa proiectului trebuie să înțeleagă planul clinic stabilit pentru a putea defini planul non-clinic și activitățile asociate.

Profilul furnizează un cadru de lucru pentru executarea strategiei de dezvoltare non-clinică, definirea obiectivelor, riscurilor, responsabilităților și valorilor măsurate și pentru adoptarea deciziei de întrerupere sau continuare a procesului. Implementarea profilului contribuie la menținerea concentrării pe criteriile esențiale ale produsului, facilitează adoptarea la timp a deciziei de întrerupere sau continuare și reduce nivelul general de risc al proiectului (riscul de continuare a dezvoltării unui produs inutil).

Criteriile prevăzute de reglementările privind dezvoltarea non-clinică

În dezvoltarea medicamentelor sunt implicate numeroase părți, iar fiecare organizație sau instituție are propriul său set de reguli. De exemplu, companiile au proceduri de operare standard (POS). În plus față de prevederile bunelor practici clinice, puteți consulta criteriile Agenției Europene a Medicamentului (EMA) pe site-ul acesteia.

- Acestea sunt criterii generale sau specifice, care privesc aspecte științifice sau tehnice (de exemplu,

- criterii specifice studiilor de toxicologie necesare).
- Acestea trebuie respectate cu strictețe pentru orice solicitare a autorizației de punere pe piață; orice nerespectare a acestora trebuie justificată.

Datele sunt prezentate conform formatului Documentului tehnic comun (DTC), definit de Conferința Internațională pentru Armonizarea Cerințelor Tehnice privind Înregistrarea Produselor Farmaceutice de Uz Uman (International Conference on Harmonisation – ICH). Acordul privind asamblarea tuturor informațiilor privind calitatea, siguranța și eficacitatea în acest format comun (DTC) a revoluționat procesul de verificare pentru conformitatea cu reglementările și a permis solicitări de autorizare electronice armonizate care, la rândul lor, permit implementarea bunelor practici de verificare. Pentru industrie, acest lucru a eliminat necesitatea modificării informațiilor în vederea transmiterii către diferite autorități de reglementare în vederea autorizării (ICH reunește autoritățile de reglementare și industria farmaceutică din Europa, Japonia și S.U.A. pentru discutarea aspectelor științifice și tehnice ale înregistrării medicamentelor).

DTC este organizat în cinci module (a se vedea figura de mai sus). În iulie 2003, DTC a devenit formatul obligatoriu pentru noile cereri de autorizație de punere pe piață în UE și Japonia și este format recomandat pentru cererile de autorizare a medicamentelor noi (New Drug Applications – NDA) trimise Administrației S.U.A. a Alimentelor și Medicamentelor (Food and Drug Administration – FDA).

Rezumat

Faza de dezvoltare non-clinică este esențială și trebuie să anticipeze potențialele probleme înainte ca un compus să intre în faza de dezvoltare clinică.

Pentru admiterea la studiile clinice a unui compus candidat, sunt necesare:

- Evaluarea de siguranță non-clinică, obținută cu respectarea bunelor practici de laborator (BPL).
- Executarea producției conform procedurilor corecte de control al calității.
- Documentarea datelor și proceselor conform formatului DTC și realizarea bazelor pentru faza de dezvoltare clinică.

Există o tendință din ce în ce mai pregnantă de definire *in silico* a proprietăților similare celor ale medicamentelor, precum și de utilizare a metodelor bioinformatică pentru modelare și predicție.

Criteriile privind dezvoltarea non-clinică sunt supuse unui proces continuu de armonizare între principalele autorități de reglementare (din Europa, S.U.A. și Japonia) în ceea ce privește siguranța și calitatea: ICH emite regulat criterii detaliate pentru industria farmaceutică, similare celor publicate de agențiile din Europa (EMA) și S.U.A. (FDA).

Resurse suplimentare

- European Medicines Agency (2007a). *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in human trials with investigational medicinal products*. London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf
- European Medicines Agency (2007b). *Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal* Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002989.pdf

- European Medicines Agency (2009). *ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*. London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf
- European Medicines Agency (2011). *Committee for medicinal products for human use (CHMP) ICH guidelines S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals*. London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf

[glossary_exclude]Referințe

1. Image reproduced from ICH (2015). *M4: The Common Technical Document*. Retrieved 11 July, 2021, from <https://www.ich.org/page/ctd>
2. European Medicines Agency (2009). *ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals*. London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf[/glossary_exclude]

A2-2.01.1-1.2