Krav på icke-kliniska studier innan first-in-human-studier

Inledning

Innan en kandidatförening får administreras på människor som del av en klinisk prövning i fas I (first-in-human) måste den testas omfattande i icke-kliniska studier beträffande säkerhet och effekt.

ICH (International Conference on Harmonisation) har beskrivit kraven som måste uppfyllas i det icke-kliniska programmet innan en kandidatförening får administreras på människor.[1] Enligt ICH-modul 3 (icke-klinisk test) måste följande studier utföras:

- farmakologistudier,
- allmänna toxicitetsstudier,
- toxikokinetikstudier och icke-kliniska farmakokinetiska studier **samt**
- toxicitetsstudier med upprepad dos.

Vissa ytterligare icke-kliniska studier utförs från fall till fall enligt specifika villkor, t.ex.:

- bedömning av karcinogen potential,
- fototoxicitet, immunotoxicitet, toxicitet på juvenila djur, osv.,
- biotekniskt framtagna produkter (riktlinjer utgivna under ICH, ämne S6[2]),
- livshotande eller allvarliga sjukdomar – resistent HIV eller kongenital enzymbrist där det inte finns någon effektiv behandling i nuläget,
- läkemedel där man använder innovativa behandlingsmodaliteter (t.ex. siRNA eller

vaccinadjuvanser) där icke-kliniska studier kan förkortas, skjutas upp, uteslutas eller läggas till i det icke-kliniska programmet.

Målen i programmet för bedömning av icke-klinisk säkerhet innefattar mer specifikt karaktärisering av toxiska effekter, identifiering av målorgan, klargörande av dosberoende, relationen mellan toxicitet/exponering och potentiell reversibilitet.

I tabellen nedan visas det icke-kliniska standardprogrammet som måste slutföras innan det kliniska programmet kan börja.

Icke-kliniskt standardstudieprogram innan kliniska prövningar "first-in-human".I denna fas krävs vanligen inte engångsdos, data om letalitet och reproduktiva studier.Tabell anpassad efter ICH (2009) M3(R2).

Typ av studie	**Syfte med studie**
Kärnstudier i säkerhetsfarmakologi	Bedöma effekter på hjärt-kärlsystem, andningssystem och centrala nervsystem (CNS).
Primära studier inom farmakodynamik	Studier *in vivo* och/eller *in vitro*, där man bedömer i vilka lägen kandidatföreningar har verkningsmekanism/effekt på målet.
Studier i toxikokinetik och farmakokinetik	Data som samlats in under studier *in vitro* av metabolism och proteinbindning i blodet på djur och människor.Data om systemisk exponering från toxikologistudier.
Studier över akut toxicitet	Toxicitetsstudier med engångsdos på två däggdjursarter – men kan kompletteras under studier som definierar arternas maximalt tolererade dos vid toxicitetstestning.

Typ av studie	Syfte med studie
Toxicitetsstudier med upprepad dos	Varierar i längd enligt duration, terapeutisk indikation och omfattning av föreslaget kliniskt program.Minimiduration är två veckor med två arter (av vilka en inte är en gnagare).
Övriga viktiga studier	T.ex. undersökning i fototoxicitet (orsakar en reaktion på huden när den utsätts för ljus)

Toxicitetsstudier med upprepad dos på djur är upplagda för att innefatta en liknande eller längre exponeringstid än den avsedda durationen i en klinisk prövning på människor (se tabellen nedan).Enligt visningen skulle vanligen toxicitetsstudier med upprepad dos på två arter (en icke-gnagare) under minst två veckor stödja vilken klinisk prövning som helst som varar upp till två veckor.Kliniska prövningar som varar längre bör stödjas av toxicitetsstudier med upprepad dos med minst samma duration.Sexmånadersstudier över gnagare och niomånadersstudier över icke-gnagare stöder vanligen behandlingar som är längre än sex månader i kliniska prövningar.

Rekommenderad duration av toxicitetsstudier med upprepad dos för att stödja genomförande av kliniska prövningar.Tabell anpassad efter ICH (2009) M3(R2).

Maximal duration för den kliniska prövningen	**Rekommenderad minimiduration för toxicitetsstudier med upprepad dos för att stödja kliniska prövningar**	
	Gnagare	Non-rodents
Upp till 2 veckor	2 veckor[a]	2 veckor[a]
Mellan 2 veckor och 6 månader	Samma som klinisk prövning[b]	Samma som klinisk prövning[b]
Längre än 6 månader	6 månader[b,c]	9 månader[b,c,d]

Maximal duration för den kliniska prövningen	Rekommenderad minimiduration för toxicitetsstudier med upprepad dos för att stödja kliniska prövningar
[a] I USA kan, som alternativ till tvåveckorsstudier, förlängda toxicitetsstudier med engångsdos stödja prövningar med engångsdos på människa.[b] Under vissa omständigheter kan kliniska prövningar med längre duration än tre månader startas, såvida data är tillgängliga från en 3-månadersstudie över gnagare och 3-månadersstudie över icke-gnagare.I vissa fall kan denna förlängning stödjas av kroniska, in-vivo och obduktionsdata[c] Det kan finnas fall där en pediatrisk population är den primära populationen och befintliga djurstudier har identifierat utvecklingsmässiga problem.I sådana fall kan det vara lämpligt med långvariga toxicitetstexter på juvenila djur.[d] Inom EU godkänns studier med sexmånaders duration på icke-gnagare.Om ännu längre studier har utförts är det dock inte lämpligt att utföra en ytterligare studie på sex månader.	

Rekommendationer för durationen hos toxicitetsstudier med upprepad dos som krävs för att stödja en ansökan om godkännande för försäljning visas i tabellen nedan.

Rekommenderad duration för studier över toxicitet med upprepad dos för att stödja försäljning.Tabell anpassad efter ICH (2009) M3(R2).

Duration för indikerad behandling	Gnagare	Non-Rodent
Upp till 2 veckor	1 månad	1 månad
Längre än 2 veckor till 1 månad	3 månader	3 månader
Längre än 1–3 månader	6 månader	6 månader
Längre än 3 månader	6 månader[a]	9 månader[a,b]

Duration för indikerad behandling	Gnagare	Non-Rodent
[a] Det kan finnas fall där en pediatrisk population är den primära populationen och befintliga djurstudier har identifierat utvecklingsmässiga problem.I sådana fall kan det vara lämpligt med långvariga toxicitetstester på juvenila djur.[b] Inom EU godkänns studier med sexmånaders duration på icke-gnagare.Om ännu längre studier har utförts är det dock inte lämpligt att utföra en ytterligare studie på sex månader.		

Referenser

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

Bilagor

A2 2.02.3 V1.2