

# Niet-klinische ontwikkeling: Vormen van niet-klinisch onderzoek

## Inleiding

De niet-klinische (of preklinische) ontwikkelingsfase richt zich primair op het vaststellen van welke kandidaat-therapie de grootste kans op succes heeft, beoordeelt de veiligheid ervan en legt vóór overgang naar de klinische ontwikkelingsfase solide wetenschappelijke fundamenten.

Tijdens de niet-klinische ontwikkelingsfase moet de kandidaat-verbinding ook voldoen aan niet-medische doelstellingen, zoals definiëring van intellectuele-eigendomsrechten en de fabricage van hoeveelheden van het geneesmiddel die voldoende zijn voor klinische onderzoeken. De niet-klinische ontwikkeling van een geneesmiddel is complex en onderworpen aan regelgeving. Dit artikel beschrijft de diverse vormen van niet-klinisch onderzoek, waaronder de doelstellingen en andere bijzonderheden ervan.

## Vormen van niet-klinisch onderzoek

### Farmacodynamiek (pharmacodynamics, PD)

#### Primair:

Het doel is vaststellen hoe de interventie reacties in het lichaam opwekt (werkzaamheid). Deze onderzoeken kunnen worden uitgevoerd *in vivo* (in levende organismen) en/of *in vitro* (in cellen of weefsels onder laboratorium omstandigheden).

## **Secundair:**

Het doel is vast te stellen hoe het middel inwerkt op andere aspecten van het lichaam (d.w.z. anders dan het doelwit). Secundaire PD-onderzoeken zijn niet zondermeer noodzakelijk; er kan mogelijk voldoende informatie worden gevonden in gepubliceerde literatuur.

## **Veiligheid:**

Het doel is bijwerkingen op essentiële fysiologische functies te identificeren binnen het therapeutische bereik van de dosis (dose range) en hoger. Doorgaans worden in onderzoeken de functies van het ademhalingsstelsel, het centrale zenuwstelsel (CZS) en het cardiovasculaire stelsel beoordeeld.

Als er zorgen ontstaan, kunnen follow-uponderzoeken nodig zijn. Waar mogelijk moet de evaluatie *in vitro* worden uitgevoerd om het gebruik van dieren te beperken.

## **Farmacokinetiek (pharmacokinetics, PK)**

Farmacokinetische onderzoeken richten zich op:

- ADME: A (absorptie), D (distributie), M (metabolisme), E (excretie)
- Toxicokinetiek (hoeveel van het middel zich in het lichaam bevindt en waar/wanneer zich bijwerkingen voordoen)

## **Toxicologie**

Toxicologische onderzoeken richten zich op de toxiciteit (of giftigheid) van de verbinding:

- Enkelvoudige dosis (single-dose)
- Herhaalde dosis
- Genotoxiciteit (schade binnen een cel die genetische mutaties veroorzaakt)
- Carcinogeniciteit (kan het kanker veroorzaken?)

- Ontwikkelings- en reproductietoxiciteit

## **'Single-dose finding'- en 'dose-range finding'-onderzoeken**

Deze onderzoeken worden in eerste instantie uitgevoerd bij knaagdieren (muizen of ratten), gevolgd door onderzoeken bij grotere diersoorten (bijvoorbeeld honden).

Het doel is vaststelling van het toxiciteitsprofiel:

- de maximaal verdragen dosis en de concentratie waarbij geen bijwerking werd vastgesteld ('non-observed adverse effect level', NOAEL).
- Identificatie van doelorgaan/-organen waarin toxiciteit optreedt
- Doses vaststellen voor toekomstige toxiciteitsonderzoeken of 'first-in-human' toediening

Het doel is:

- Vaststelling van het toxiciteitsprofiel bij herhaalde toediening gedurende een bepaalde periode
- Identificatie van doelorgaan/-organen waarin toxiciteit optreedt
- Omkeerbaarheid van bijwerkingen
- Dosis/doses vaststellen voor toekomstige toxiciteitsonderzoeken of klinische onderzoeken

De standaardduur is

- Subchronisch: 7, 14 en 28 dagen en 3 maanden
- Chronisch: 6, 9 en 12 maanden

## **Genotoxiciteitsonderzoeken**

Het doel is potentiële interacties met DNA of chromosomen op te sporen die leiden tot de inductie van genmutaties en/of chromosoombeschadiging.

## **Carcinogeniciteit**

Carcinogeniciteitsonderzoeken omvatten:

- een experiment (bio-assay) van 2 jaar met muizen of 26 weken met transgene muizen
- en 2 jaar met ratten

## **Ontwikkelings- en reproductietoxiciteitsonderzoeken**

Ontwikkelings- en reproductietoxiciteitsonderzoeken (DART) omvatten:

- Vruchtbaarheid (meestal rat)
- Teratologie (de relatie tussen twee bereidingen van dezelfde geneesmiddelen in dezelfde toedieningsvorm met een vergelijkbare biologische beschikbaarheid; meestal rat en konijn)
- Peri- en postnatale effecten (meestal rat)

## **Eerste-dosischatting bij de mens**

Schatting van de eerste dosis bij de mens is een belangrijk element voor bescherming van de deelnemers in 'first-in-human'-onderzoeken of eerste onderzoeken bij mensen (Fase I).

Alle relevante niet-klinische gegevens moeten in aanmerking worden genomen, maar NOAEL levert de belangrijkste informatie op.

Voor verkennende klinische onderzoeken bij de mens kan de dosis worden geschat aan de hand van minder of andere niet-klinische gegevens; criteria om de aanvangsdosis vast te stellen vormen onderdeel van de regelgevingsrichtlijnen.<sup>2</sup>

## **Niet-klinische uitkomsten die de**

# **ontwikkeling van de verbinding kunnen stopzetten**

Een primair doel van niet-klinische onderzoeken is uit te zoeken of er toxiciteit in het doelorgaan is en aan de hand van deze informatie de ontwikkeling van de verbinding stop te zetten of deze informatie te gebruiken om mogelijke toxiciteit bij de mens te volgen in de tijd (monitoren).

De niet-klinische uitkomsten die de ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel kunnen stopzetten, zijn:

- Ontdekking van toxiciteit in een doelorgaan, bijv. als een verbinding hepatotoxisch (giftig voor de lever) is bij dieren, kan verdere ontwikkeling worden heroverwogen, hoewel de voorspellende waarde van dieronderzoek ter discussie kan worden gesteld.
- Identificatie van slechte PK-eigenschappen, bijv. als een middel niet bij het doelorgaan terechtkomt, of als het zich ophoopt of toxiciteit veroorzaakt. Dit verklaart ook waarom ADME-onderzoeken al vroeg worden uitgevoerd, voor optimalisering van de selectie van succesvolle kandidaat-middelen.

## **Bijzonderheden van niet-klinische ontwikkeling van biologische stoffen (vergeleken met niet-biologische of chemische stoffen)**

'Biologicals' zijn complex vergeleken met kleine moleculen (bijv. grote moleculen, weefsels, cellen, eiwitten). Hoewel de principes dezelfde zijn, moet het niet-klinische ontwikkelingsplan voor 'biologicals' worden aangepast volgens een van-geval-tot-geval benadering.

Voor 'biologicals' worden er echter ook standaardontwikkelingsplannen ontwikkeld, anders dan die algemeen bekend zijn voor kleine moleculen en aangestuurd door opgedane ervaring en nieuwe regelgevende richtlijnen.

A2-2.01.2-V1.2