

# Niet-klinische vereisten voorafgaand aan 'first-in-human' onderzoeken.

## Inleiding

Voordat een kandidaat-verbinding kan worden toegediend aan mensen als onderdeel van Fase I ('first-in-human') klinische onderzoeken, moeten de veiligheid en werkzaamheid ervan in niet-klinische onderzoeken nauwgezet worden getest.

De internationale conferentie voor harmonisatie ('International Conference on Harmonisation', ICH) heeft de vereisten uiteengezet waaraan het niet-klinische programma moet voldoen voordat een kandidaat-verbinding aan mensen kan worden toegediend.<sup>1</sup> Volgens ICH Module 3 (niet-klinisch testen) moeten de volgende onderzoeken worden uitgevoerd:

- farmacologische onderzoeken,
- algemene toxiciteitsonderzoeken,
- toxicokinetische en niet-klinische farmacokinetische onderzoeken **en**
- toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde toediening.

Er worden per geval enkele aanvullende niet-klinische onderzoeken uitgevoerd volgens specifieke voorwaarden, zoals bijvoorbeeld:

- beoordelingen van carcinogeen potentieel;
- fototoxiciteit, immunotoxiciteit, toxiciteit bij jonge dieren, enz.;
- biotechnologische producten (richtlijn volgens ICH onderwerp S6<sup>2</sup>);
- levensbedreigende of ernstige ziekten – zoals resistente

HIV-infectie of aangeboren enzymdeficiënties waarvoor momenteel geen effectieve behandeling bestaat;

- geneesmiddelen die gebruikmaken van innovatieve therapeutische modaliteiten (bijvoorbeeld siRNA of vaccinadjuvantia) waarvoor niet-klinische onderzoeken kunnen worden bekort, uitgesteld, achterwege gelaten of toegevoegd aan het niet-klinische programma.

Meer specifiek, de doelstellingen van de niet-klinische veiligheidsbeoordeling gaan over bijvoorbeeld de karakterisering van toxische effecten, de identificatie van doelorganen, verduidelijking van dosisafhankelijkheid, de relatie tussen toxiciteit en blootstelling, en potentiële omkeerbaarheid.

Onderstaande tabel bevat het niet-klinische standaardprogramma dat moet worden doorlopen voordat het klinische programma van start kan gaan.

Niet-klinisch standaardprogramma voor 'first-in-human' klinische onderzoeken. In deze fase met een enkele dosis zijn gewoonlijk geen onderzoeken vereist naar sterfte en reproductie. Tabel bewerkt naar ICH (2009) M3(R2).

Type onderzoek	Doel van het onderzoek
Kernonderzoeken veiligheidsfarmacologie	Beoordeling van effecten op het cardiovasculaire en respiratoire stelsel en het centrale zenuwstelsel (CZS).
Primaire farmacodynamische onderzoeken	<i>In-vivo-</i> en/of <i>in-vitro-</i> onderzoeken, die het werkingsmechanisme/de effecten van de kandidaat-verbinding op het doel beoordelen.

Type onderzoek	Doel van het onderzoek
Farmacokinetische en toxicokinetische onderzoeken	Gegevens verzameld tijdens <i>in-vitro</i> -onderzoeken over metabole processen en binding aan bloedeiwitten voor dieren en mensen. Gegevens over systemische blootstelling uit toxicologische onderzoeken.
Onderzoeken naar acute toxiciteit	Toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige doses bij twee zoogdiersoorten – maar kunnen worden afgerond tijdens onderzoeken die een maximaal verdragen dosis vaststellen voor de diersoort die is gebruikt voor de toxiciteitstesten.
Onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering	Variëren in lengte afhankelijk van duur, therapeutische indicatie en toepassingsgebied van het voorgestelde klinische programma. Minimale duur van twee weken bij twee diersoorten (waarvan één geen knaagdier is).
Andere belangrijke onderzoeken	Bijvoorbeeld naar fototoxiciteit (veroorzaakt een huidreactie bij blootstelling aan licht)

De toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering bij dieren worden opgezet met een gelijke of langere blootstellingsduur dan de beoogde duur van het klinische onderzoek bij mensen (zie onderstaande tabel). Zoals weergegeven zouden toxiciteitsonderzoeken met herhaalde dosering bij twee diersoorten (één niet-knaagdier) met een minimale duur van twee weken in het algemeen elk klinisch onderzoek van maximaal twee weken ondersteunen. Klinische onderzoeken met een langere duur moeten worden ondersteund door toxiciteitsonderzoeken met

herhaalde doseringen die minstens even lang duren. Onderzoeken van zes maanden bij knaagdieren en negen maanden bij niet-knaagdieren ondersteunen doorgaans behandeling langer dan zes maanden in klinische onderzoeken.

Aanbevolen duur van toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering voor ondersteuning van het uitvoeren van klinische onderzoeken. Tabel bewerkt naar ICH (2009) M3(R2).

Maximale duur van klinisch onderzoek	Aanbevolen minimale duur van toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering voor ondersteuning van klinische onderzoeken	
	Knaagdieren	Niet-knaagdieren
Maximaal 2 weken	2 weken <sup>a</sup>	2 weken <sup>a</sup>
Tussen 2 weken en 6 maanden	Gelijk aan klinisch onderzoek <sup>b</sup>	Gelijk aan klinisch onderzoek <sup>b</sup>
Langer dan 6 maanden	6 maanden <sup>b,c</sup>	9 maanden <sup>b,c,d</sup>

<b>Maximale duur van klinisch onderzoek</b>	<b>Aanbevolen minimale duur van toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde dosering voor ondersteuning van klinische onderzoeken</b>
---	--

<sup>a</sup> Als alternatief voor onderzoeken van twee weken kunnen in de Verenigde Staten verlengde toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige dosis bij de mens met enkelvoudige dosis ondersteunen.<sup>b</sup> Onder bepaalde omstandigheden kunnen klinische onderzoeken die langer dan drie maanden duren, worden gestart mits de gegevens van een onderzoek met knaagdieren van drie maanden en van een onderzoek met niet-knaagdieren van drie maanden beschikbaar zijn. Per geval kan deze verlenging worden ondersteund door gegevens van langdurig gebruik afkomstig van levende patiënten en van autopsie.<sup>c</sup> Er kunnen zich gevallen voordoen waarbij de jeugd de primaire populatie is terwijl in bestaande dieronderzoeken problemen met de ontwikkeling zijn vastgesteld. In deze gevallen kan langlopend toxiciteitsonderzoek bij jonge dieren aangewezen zijn.<sup>d</sup> In de EU worden onderzoeken met een duur van zes maanden bij niet-knaagdieren als aanvaardbaar gezien. In geval er onderzoeken met een langere duur zijn uitgevoerd, is een extra onderzoek van zes maanden echter niet de aangewezen weg.

De aanbevelingen voor de duur van onderzoeken naar toxiciteit met herhaalde doseringen die nodig zijn ter ondersteuning van een aanvraag voor een handelsvergunning, staan weergegeven in onderstaande tabel.

Aanbevolen duur van toxiciteitsonderzoeken bij herhaalde toediening ter ondersteuning van de aanvraag voor een handelsvergunning. Tabel bewerkt naar ICH (2009) M3(R2).

<b>Duur van de aangewezen behandeling</b>	<b>Knaagdier</b>	<b>Niet-knaagdier</b>
Maximaal 2 weken	1 maand	1 maand

<b>Duur van de aangewezen behandeling</b>	<b>Knaagdier</b>	<b>Niet-knaagdier</b>
Meer dan 2 weken tot 1 maand	3 maanden	3 maanden
Meer dan 1 maand tot 3 maanden	6 maanden	6 maanden
Meer dan 3 maanden	6 maanden <sup>a</sup>	9 maanden <sup>a,b</sup>
<p><sup>a</sup> Er kunnen zich gevallen voordoen waarbij de jeugd de primaire populatie is terwijl in bestaande dieronderzoeken problemen met de ontwikkeling zijn vastgesteld. In deze gevallen kan langlopend toxiciteitsonderzoek bij jonge dieren aangewezen zijn.<sup>b</sup> In de EU worden onderzoeken met een duur van zes maanden bij niet-knaagdieren als aanvaardbaar gezien. In geval er onderzoeken met een langere duur zijn uitgevoerd, is een extra onderzoek van zes maanden echter niet de aangewezen weg.</p>		

## Referenties

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](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. Geraadpleegd op 27 juli 2015 op: [https://database.ich.org/sites/default/files/S6\\_R1\\_Guide](https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guide)

# Bijlagen

- Presentatie: Niet-Klinische Ontwikkeling

Size: 498,813 bytes, Format: .pptx

Presentatie over de aspecten van niet-klinische ontwikkeling, zoals doelstellingen, achtergrondactiviteiten en de verschillende vormen van niet-klinisch onderzoek.

A2 2.02.3 V1.2