Non-kliniske krav før undersøgelser med første dosis til brug på mennesker

Introduktion

Før et kandidatstof kan gives til mennesker som en del af kliniske fase I-forsøg (første dosis til brug på mennesker), skal det gennemgå strenge sikkerheds- og virkningstest i non-kliniske undersøgelser.

Det internationale råd for harmonisering (ICH) har udarbejdet de krav, der skal opfyldes af det non-kliniske program, før et kandidatstof kan gives til mennesker.[1] ICH modul 3 (non-klinisk test) kræver, at følgende undersøgelser gennemføres:

- farmakologiundersøgelser,
- generelle toksicitetsundersøgelser,
- toksikokinetiske og non-kliniske farmakokinetiske undersøgelser **og**
- toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis.

Der foretages nogle yderligere non-kliniske undersøgelser for de individuelle sager i overensstemmelse med de specifikke forhold, f.eks. følgende:

- vurderinger af det karcinogene potentiale
- fototoksicitet, immunotoksicitet, toksicitet i ungdyr osv.
- lægemidler, der kommer fra bioteknologi (retningslinjer offentliggjort under ICH-emne S6[2])
- livstruende eller alvorlige sygdomme – f.eks. resistent HIV-infektion eller sygdomme med kongenit enzymmangel, som der ikke findes en effektiv behandling imod på

nuværende tidspunkt
- lægemidler, der bruger innovative terapeutiske modaliteter (f.eks. siRNA eller vaccineadjuvanter), hvor non-kliniske undersøgelser kan forkortes, udskydes, udelades eller føjes til det non-kliniske program.

Helt konkret indeholder målene med det non-kliniske sikkerhedsvurderingsprogram karakteriseringen af toksiske virkninger, identifikation af målorganer, afklaring af dosisafhængighed, relationen mellem toksicitet i forhold til eksponering samt potentiel reversibilitet.

Tabellen nedenfor viser det non-kliniske standardprogram, der skal være gennemført, inden det kliniske program kan starte.

Non-klinisk standardundersøgelsesprogram før kliniske forsøg med første dosis til brug på mennesker. I denne fase er der generelt ikke krav om data vedrørende letalitet og reproduktionsundersøgelser. Tabel baseret på ICH (2009) M3(R2).

Undersøgelsestype	**Undersøgelsens formål**
Grundstudier i sikkerhedsfarmakologi	Vurdering af virkninger på hjerte-kar-funktionen, åndedrætsfunktionen og centralnervesystemet (CNS).
Primære farmakodynamikundersøgelser	*In vivo*– og/eller *in vitro*-undersøgelser til vurdering af kandidatstoffets virkemåde/virkninger på målet.
Farmakokinetik- og toksikokinetikundersøgelser	Data, der indsamles i løbet af *in vitro*-undersøgelser om metaboliserende og blodproteinbindende data for dyr og mennesker. Systemiske eksponeringsdata fra toksikologiundersøgelser.

Undersøgelsestype	Undersøgelsens formål
Akutte toksicitetsundersøgelser	Toksicitetsundersøgelser af enkeltdosis på to pattedyrsarter – men de kan fuldføres under undersøgelser, der definerer en maksimalt tolereret dosis i den art, der bruges til toksicitetstest.
Toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis	Varierer i længde i forhold til varighed, terapeutisk indikation og omfanget af det foreslåede kliniske program. Den minimale varighed er to uger i to arter (hvoraf den ene ikke er en gnaver).
Andre relevante undersøgelser	F.eks. undersøgelse af fototoksicitet (der fremkalder en reaktion på huden, når den udsættes for lys)

Toksicitetsundersøgelserne af gentagen dosis på dyr er designet til at have en lignende eller længere eksponeringstid end den tiltænkte varighed af det kliniske forsøg på mennesker (se tabellen nedenfor). Som vist understøtter toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis på to arter (én ikke-gnaver) med en minimal varighed på to uger generelt alle kliniske forsøg med en varighed på op til to uger. Kliniske forsøg med længere varighed skal understøttes af toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis med mindst samme varighed. Undersøgelser på gnavere med seks måneders varighed og undersøgelser på ikke-gnavere med ni måneders varighed understøtter generelt behandling i over seks måneder i kliniske forsøg.

Det anbefales, at varigheden af toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis understøtter gennemførelsen af kliniske forsøg. Tabel baseret på ICH (2009) M3(R2).

Maksimal varighed af klinisk forsøg	**Anbefalet minimal varighed af toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis til understøttelse af kliniske forsøg**	
	Gnavere	Ikke-gnavere
Op til 2 uger	2 uger[a]	2 uger[a]
Mellem 2 uger og 6 måneder	Samme som klinisk forsøg[b]	Samme som klinisk forsøg[b]
Længere end 6 måneder	6 måneder[b,c]	9 måneder[b,c,d]

[a] I USA kan forlængede toksicitetsundersøgelser af enkeltdosis understøtte enkeltdosisforsøg på mennesker som alternativ til to ugers undersøgelser.[b] Under visse omstændigheder kan der igangsættes kliniske forsøg med en varighed på over tre måneder, forudsat at der findes data fra en 3-måneders undersøgelse af hhv. gnavere og ikke-gnavere. Fra sag til sag kan denne forlængelse understøttes af kroniske, levende og obduktionsdata[c] Der kan være tilfælde, hvor en pædiatrisk population er den primære population, og eksisterende dyreundersøgelser har fundet årsager til bekymring vedrørende udviklingen. I disse tilfælde kan langvarig toksicitetstest på ungdyr være passende.[d] I EU betragtes undersøgelser af seks måneders varighed på ikke-gnavere som acceptable. Hvis der har været gennemført undersøgelser med en varighed på over seks måneder, er det dog ikke passende at gennemføre endnu en undersøgelse på seks måneder.

Anbefalingerne for den nødvendige varighed af toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis til at understøtte en ansøgning om markedsføringstilladelse er vist i tabellen nedenfor.

Anbefalet varighed af toksicitetsundersøgelser af gentagen dosis til understøttelse af markedsføring. Tabel baseret på ICH (2009) M3(R2).

Varighed af indikeret behandling	Gnaver	Ikke-gnaver
Op til 2 uger	1 måned	1 måned
Over 2 uger til 1 måned	3 måneder	3 måneder
Over 1 måned til 3 måneder	6 måneder	6 måneder
Over 3 måneder	6 måneder[a]	9 måneder[a,b]

[a] Der kan være tilfælde, hvor en pædiatrisk population er den primære population, og eksisterende dyreundersøgelser har fundet årsager til bekymring vedrørende udviklingen. I disse tilfælde kan langvarig toksicitetstest på ungdyr være passende.[b] I EU betragtes undersøgelser af seks måneders varighed på ikke-gnavere som acceptable. Hvis der har været gennemført undersøgelser med en varighed på over seks måneder, er det dog ikke passende at gennemføre endnu en undersøgelse på seks måneder.

Referencer

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

Bilag

A2 2.02.3 V1.2