

# Nonklinisk udvikling: Nonkliniske undersøgelsestyper

## Introduktion

Den nonkliniske udviklingsfase har primært til formål at identificere, hvilken kandidatbehandling der med størst sandsynlighed vil virke, vurdere dens sikkerhed og opbygge et solidt videnskabeligt fundament før overgangen til den kliniske udviklingsfase.

Under den nonkliniske udviklingsfase skal kandidatlægemiddelstoffet desuden opfylde ikke-medicinske krav, herunder at definere patentmuligheder og sikre, at en tilstrækkelig mængde af kandidatlægemidlet er tilgængelig til kliniske forsøg. Et lægemiddels nonkliniske udvikling er kompleks og drevet af retsfor skrifter. Denne artikel beskriver de forskellige nonkliniske undersøgelsestyper, herunder deres formål og andre specifikke oplysninger.

## Nonkliniske undersøgelsestyper

### Farmakodynamik

#### Primært:

Formålet er at bestemme, hvordan indgrebet (interventionen) får kroppen til at reagere (virkning). Disse undersøgelser kan udføres *in vivo* og/eller *in vitro*.

#### Sekundært:

Formålet er at bestemme, hvordan indgrebet virker på andre

aspekter af kroppen (dvs. ikke målet). Sekundære farmakodynamikundersøgelser er muligvis ikke nødvendige, da den udgivne litteratur kan tilvejebringe nok oplysninger.

## **Sikkerhed:**

Formålet er at identificere uønskede effekter på centrale fysiologiske funktioner inden for det terapeutiske dosisinterval og derover. Normale undersøgelser evaluerer åndedrætsfunktionen, centralnervesystemet og hjerte-kar-funktionen.

Der kan være behov for opfølgende undersøgelser, hvis der opstår bekymringer. Hvis muligt skal evalueringerne foretages *in vitro* for at reducere brug af dyr.

## **Farmakokinetik**

Farmakokinetiske undersøgelser har til formål at adressere:

- ADME: A (absorption), D (distribution – fordeling), M (metabolisme – omsætning), E (ekskretion – udskillelse)
- Toksikokinetik (hvor meget af indgrebet der foregår i kroppen, og hvor/hvornår de uønskede effekter forekommer)

## **Toksikologi**

Toksikologiske undersøgelser har til formål at adressere lægemidlets toksicitet:

- Enkelt dosis
- Gentaget dosis
- Genotoksicitet (skader inden for en celle, der forårsager genetiske mutationer)
- Karcinogenicitet (er det kræftfremkaldende?)
- Udvikling og reproduktiv toksicitet

## **Undersøgelser til identifikation af enkelt dosis og dosisinterval**

Disse undersøgelser udføres indledningsvis på gnavere (mus eller rotter) efterfulgt af undersøgelser på større pattedyr (f.eks. hunde)

Formålet er at bestemme toksicitetsprofilen:

- den maksimalt tolererede dosis og niveauet uden observerede negative effekter (NOAEL – no observed adverse effect level).
- Identifikation af toksiciteten på målorgan(er)
- Bestemmelse af doser til fremtidige toksikologiske undersøgelser eller første dosering til brug på mennesker

Formålet er at:

- Bestemmelse af toksicitetsprofilen ved gentagen indgivelse i en specifik periode
- Identifikation af toksiciteten på målorgan(er)
- Reversibilitet af bivirkninger
- Bestemmelse af dosis/doser til fremtidige toksikologiske undersøgelser eller kliniske forsøg

Standardvarigheden er:

- Subkronisk 7, 14 og 28 dage samt 3 måneder
- Kronisk: 6, 9 og 12 måneder

## **Genotoksicitetsundersøgelser**

Formålet er at registrere potentielle interaktioner med DNA eller kromosomer, der fører til induktion af genmutationer og/eller kromosomskader.

## **Karcinogenicitet**

Karcinogenicitetsundersøgelser omfatter:

- 2-årige undersøgelser med mus eller 26-ugers undersøgelser med transgene mus
- og 2-årige bioanalyser med rotter

## **Undersøgelser af udvikling og reproduktiv toksicitet**

Undersøgelser af udvikling og reproduktiv toksicitet (DART – Development and reproductive toxicology) omfatter:

- Fertilitet (typisk rotter)
- Teratologi (forholdet mellem to præparater af de samme lægemidler i samme doseringsform, der har en sammenlignelig biotilgængelighed – typisk rotter og kaniner)
- Peri- og post-natalt (typisk rotter)

## **Estimering af første dosis på mennesker**

Estimering af første dosis på mennesker er et vigtigt element i forhold til at beskytte forsøgspersoner, der deltager i de første undersøgelser på mennesker (fase I).

Alle relevante nonkliniske data skal overvejes, men NOAEL giver de vigtigste oplysninger.

Ved brug af forberedende kliniske undersøgelser på mennesker kan dosisestimeringen foretages på færre eller andre nonkliniske data. Kriterierne for at bestemme startdosen er en del af de lovmæssige retningslinjer.<sup>2</sup>

## **Nonkliniske resultater, der kan stoppe udviklingen af lægemidlet**

Et af de primære formål i nonkliniske undersøgelser er at registrere toksicitet i målorganerne og bruge disse oplysninger til at stoppe udviklingen af lægemidlet eller til at overvåge mulig toksicitet i mennesker.

De nonkliniske resultater, der kan stoppe udviklingen af et nyt lægemiddel, er:

- Der registreres toksicitet i målorganer, f.eks. hvis et lægemiddel er hepatotoksisk (giftigt for leveren) i dyr. Yderligere udvikling bør overvejes nøje, selvom der kan stilles spørgsmålstegn ved den prædiktive værdi af dyreforsøg.
- Der identificeres dårlige farmakokinetiske karakteristika, f.eks. hvis et produkt ikke når sit mål, eller hvis det ophober sig eller genererer toksicitet. Det forklarer også, hvorfor der udføres tidlige ADME-undersøgelser for at optimere udvælgelsen af vellykkede lægemiddelkandidater.

## **Specifikke oplysninger om nonklinisk udvikling af biologiske lægemidler**

Biologiske lægemidler er komplekse i forhold til små molekyler (f.eks. store molekyler, væv, celler og proteiner). Selvom principperne er de samme, skal den nonkliniske udviklingsplan for biologiske lægemidler tilpasses individuelt.

Der bliver også i stigende grad lavet andre standardudviklingsplaner for biologiske lægemidler end dem, der er fastlagt for små molekyler, baseret på tidligere erfaringer og nye lovmæssige retningslinjer.

A2-2.01.2-V1.2