

Requisitos não clínicos antes dos primeiros estudos em seres humanos

Introdução

Antes de um composto candidato poder ser administrado em seres humanos como parte dos ensaios clínicos de Fase I (primeiros ensaios clínicos em seres humanos), é necessário realizar teste rigorosos de segurança e eficácia em estudos não clínicos.

A Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH) estabeleceu os requisitos que devem ser cumpridos durante o programa não clínico de modo a se poder administrar um composto candidato em seres humanos.¹ O módulo 3 da ICH (testes não clínicos) requer a realização dos seguintes estudos:

- Estudos de farmacologia,
- Estudos de toxicidade geral,
- Estudos de toxicocinética e estudos não clínicos de farmacocinética, e
- estudos de toxicidade de dose repetida.

Outros estudos não clínicos são realizados de acordo com cada caso em função de condições específicas, que incluem:

- avaliações do potencial carcinogénico.
- fototoxicidade, imunotoxicidade, toxicidade das crias, etc.
- produtos derivados da biotecnologia (diretriz da ICH emitida no âmbito do tema S6²)
- doenças potencialmente fatais ou graves – por exemplo, infecção por HIV resistente ou deficiências enzimáticas

congénitas sem atual tratamento eficaz

- medicamentos que utilizam modalidades terapêuticas inovadoras (por exemplo, siRNA ou vacinas adjuvantes). Neste caso, os estudos não clínicos podem ser reduzidos, adiados, omitidos ou adicionados ao programa não clínico.

Os objetivos do programa não clínico de avaliação da segurança são, especificamente, a caracterização dos efeitos tóxicos, a identificação dos órgãos alvo, o esclarecimento da dependência da dose, a relação da toxicidade com a exposição e a possível reversibilidade.

A tabela seguinte apresenta o programa não clínico padrão que deve ser realizado antes de se poder iniciar o programa clínico.

Programa de estudo não clínico padrão prévio aos primeiros ensaios em seres humanos. Nesta fase, os estudos com uma dose única, os dados de mortalidade e os estudos de reprodução não costumam ser necessários. Tabela adaptada da ICH (2009) M3(R2).

Tipo de estudo	Objetivo do estudo
Estudos fundamentais de segurança em farmacologia	Avaliação dos efeitos no sistema cardiovascular, respiratório e nervoso central (SNC).
Estudos primários de farmacodinâmica	Estudos <i>In vivo</i> e/ou <i>in vitro</i> para avaliar o mecanismo de ação e os efeitos do composto candidato no alvo.
Estudos de farmacocinética e toxicocinética	Dados recolhidos durante os estudos <i>in vitro</i> sobre o metabolismo e a ligação a proteínas plasmáticas em animais e seres humanos. Dados de exposição sistémica de estudos de toxicologia.

Tipo de estudo	Objetivo do estudo
Estudos de toxicidade aguda	Estudos de toxicidade de dose única em duas espécies de mamíferos – mas podem ser realizados durante os estudos que definem a dose máxima tolerada na espécie utilizada nos testes de toxicidade.
Estudos de toxicidade de dose repetida	Variam em termos de duração, indicação terapêutica e âmbito do programa clínico proposto. Duração mínima de duas semanas em duas espécies (uma das quais não será roedores).
Outros estudos de interesse	Por exemplo, investigação da fototoxicidade (reação cutânea após exposição à luz).

Os estudos de toxicidade de dose repetida realizados em animais são desenhados para incluírem um período de exposição semelhante ou superior à duração prevista para o ensaio clínico em seres humanos (ver a tabela seguinte). Conforme indicado, os estudos de toxicidade de dose repetida realizados em duas espécies (uma das quais não será roedores) durante um período mínimo de duas semanas irá normalmente suportar qualquer ensaio clínico com uma duração até duas semanas. Os ensaios clínicos com maior duração deverão ser suportados por estudos de toxicidade de dose repetidas com pelo menos uma duração equivalente. Os estudos em roedores com uma duração de seis meses e os estudos em não roedores com uma duração de nove meses normalmente suportam o tratamento durante um período superior a seis meses nos ensaios clínicos.

Duração recomendada dos estudos de toxicidade de dose repetida para apoiar a realização de ensaios clínicos. Tabela adaptada da ICH (2009) M3(R2).

Duração máxima do ensaio clínico	Duração mínima recomendada dos estudos de toxicidade de dose repetida para suportar os ensaios clínicos
---	--

Duração máxima do ensaio clínico	Duração mínima recomendada dos estudos de toxicidade de dose repetida para suportar os ensaios clínicos	
	Roedores	Não roedores
Até 2 semanas	2 semanas ^a	2 semanas ^a
Entre 2 semanas a 6 meses	A mesma que para o ensaio clínico ^b	A mesma que para o ensaio clínico ^b
Superior a 6 meses	6 meses ^{b,c}	9 meses ^{b,c,d}

^a Nos Estados Unidos, como alternativa aos estudos com duração de duas semanas, podem realizar-se estudos de toxicidade de dose única ampliados para suportar os ensaios de dose única em seres humanos.^b Em determinados casos, podem ser iniciados ensaios clínicos com uma duração superior a três meses desde que existam dados disponíveis de um estudo em roedores com uma duração de 3 meses e um estudo em não roedores com uma duração de 3 meses. Conforme cada caso, esta extensão pode ser suportada com dados sobre a toxicidade após um tratamento prolongado, a toxicidade durante o período de tratamento e a necropsia.^c Podem existir casos nos quais uma população pediátrica é a população principal e os estudos existentes em animais tenham identificado problemas no desenvolvimento. Nestes casos, os testes de toxicidade a longo prazo em crias pode ser adequado.^d Na UE, os estudos com uma duração de seis meses em não roedores são considerados aceitáveis. No entanto, se tiverem sido realizados estudos com maior duração, não é apropriado realizar um estudo adicional com uma duração de seis meses.

As recomendações para a duração dos estudos de toxicidade de dose repetida necessários para suportar o pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) são apresentadas na tabela seguinte.

Duração recomendada dos estudos de toxicidade de dose repetida para suportar a comercialização. Tabela adaptada da ICH (2009)

M3(R2).

Duração do tratamento indicado	Roedores	Não roedores
Até 2 semanas	1 mês	1 mês
Mais de 2 semanas a 1 mês	3 meses	3 meses
Mais de 1 mês a 3 meses	6 meses	6 meses
Mais a 3 meses	6 meses ^a	9 meses ^{a,b}

^a Podem existir casos nos quais uma população pediátrica é a população principal e os estudos existentes em animais tenham identificado problemas no desenvolvimento. Nestes casos, os testes de toxicidade a longo prazo em crias pode ser adequado.^b Na UE, os estudos com uma duração de seis meses em não roedores são considerados aceitáveis. No entanto, se tiverem sido realizados estudos com maior duração, não é apropriado realizar um estudo adicional com uma duração de seis meses.

Referências

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_

Anexos

A2 2.02.3 V1.2