Rozwój niekliniczny: podstawowe zasady

Wprowadzenie

Głównym celem rozwoju nieklinicznego (lub przedklinicznego) jest określenie, która terapia kandydująca ma największe szanse na sukces, ocena jej bezpieczeństwa i stworzenie solidnych podstaw naukowych przed przejściem do fazy badań klinicznych.

W fazie badań nieklinicznych należy zrealizować cele niemedyczne dotyczące związku-kandydata na produkt leczniczy, w tym określenie praw własności intelektualnej i utworzenie ilości produktu wystarczającej do przeprowadzenia badań klinicznych. Niekliniczny rozwój leku jest złożonym procesem podlegającym przepisom.

Podstawy, najważniejsze definicje i pojęcia

„Niekliniczne” czy „przedkliniczne”?

Terminy „niekliniczne” i „przedkliniczne” są często używane zamiennie.

Badania niekliniczne mają olbrzymie znaczenie na przedklinicznych etapach opracowywania leku. Można je przeprowadzać w dowolnym momencie cyklu życia produktu, jednak większość z nich lepiej wykonać możliwie najwcześniej, aby uniknąć niespodzianek na późniejszych etapach.

Dane z badań nieklinicznych służą nie tylko do określenia farmakodynamiki (jak lek działa w organizmie), farmakokinetyki (jak organizm przetwarza lek) i toksykologii cząsteczki

„kandydującej” przed zastosowaniem go u ludzi, ale także do precyzowania, łączenia i scalania informacji w celu zaktualizowania profilu bezpieczeństwa produktu w fazie przedklinicznej, podczas rejestracji i w trakcie cyklu życia produktu leczniczego.

Badania *in silico*, *in vitro* i *in vivo*

W fazie rozwoju nieklinicznego są wykonywane następujące badania:

- *In silico*: wykonywane na komputerze lub za pośrednictwem symulacji komputerowej, np. prognozowanie profilu toksyczności produktu na podstawie jego struktury chemicznej uzyskanej na podstawie metod opartych na danych.
- *In vitro* (łac. „w szkle”): przeprowadzanie procedury w kontrolowanym środowisku poza żywym organizmem, np. użycie kultur hepatocytów (komórek uzyskanych z wątroby) do badań nad metabolizmem.
- *In vivo* (łac. „na żywym”): eksperymenty przeprowadzane na całych żywych organizmach w przeciwieństwie do tkanek lub komórek, tj. na zwierzętach, roślinach i z udziałem ludzi.

Jakie są główne aspekty obszarów Chemii, Wytwarzania i Kontroli (CMC) podczas badań nieklinicznych?

Wszystkie badania niekliniczne wymagają wyprodukowania odpowiedniej substancji czynnej:

- Do badań nieklinicznych są zwykle potrzebne niewielkie ilości (miligramy do gramów), dlatego należy opracować proces zwiększania produkcji, aby wytworzyć większe ilości do badań klinicznych, a później, po zatwierdzeniu, na potrzeby rynku.
- Do badań zgodnych z Dobrą Praktyką Laboratoryjną (GLP)

wymagane są kwalifikowane lub zgodne z Dobrą Praktyką Wytwarzania (GMP) partie substancji czynnej.

Niektóre najważniejsze etapy CMC w fazie opracowania nieklinicznego obejmują:

- Określenie dawki i drogi podawania
- Sporządzenie szczegółowej charakterystyki fizyko-chemicznej
- Testowanie stabilności i analiza zanieczyszczeń
- Opracowanie i zweryfikowanie metody oceny ilościowej substancji czynnej w płynach ustrojowych takich jak krew, osocze i mocz podczas badań aktywności i działań niepożądanych
- Opracowanie prototypu produktu, który będzie używany w badaniach klinicznych.

Badania niekliniczne – przebieg procesu

Działania związane z rozwojem nieklinicznym przebiegają równolegle do działań badawczych. Powinny stanowić wsparcie zaplanowanego programu badań klinicznych dzięki dostarczeniu odpowiedzi na poniższe pytania i realizacji poniższych celów.

Cele

Po zidentyfikowaniu związku-kandydata badania niekliniczne powinny dostarczyć odpowiedzi na poniższe pytania. Ich uzyskanie jest możliwe dzięki specjalistycznym oznaczeniom i badaniom:

- Czy to działa? → ocena skuteczności
- Jaką drogą lek będzie dostarczany i jak zareaguje organizm? → profilowanie
- Czy lek jest bezpieczny? → toksykologia/bezpieczeństwo stosowania

- Czy produkcja jest realna i można ją kontrolować?

Działania związane z rozwojem nieklinicznym można kontynuować podczas całego cyklu życia produktu, choć im wcześniej uzyska się odpowiedzi, tym łatwiej będzie określić profil pacjenta, dla którego produkt powinien okazać się najbardziej korzystny.

Zarządzanie projektem

Program badań nieklinicznych jest złożony, a kierowanie interdyscyplinarnymi zespołami wymaga wysokich umiejętności w zakresie zarządzania projektem i komunikacji. Zespoły projektowe muszą poznać zamierzony plan kliniczny, aby określić plan niekliniczny i powiązane czynności.

Profil stanowi ramę realizacji strategii rozwoju nieklinicznego, określania celów, ryzyka, odpowiedzialności, miar i podejmowania decyzji o dalszej realizacji projektu lub jego przerwaniu. Implementacja profilu pozwala utrzymać główne kryteria produktu w centrum zainteresowania projektu, aby pomóc w terminowym podejmowaniu decyzji o jego kontynuacji/przerwaniu i zmniejszyć całościowe ryzyko z nim związane (tj. dalsze opracowywanie bezużytecznego produktu).

Wytyczne władz dotyczące badań nieklinicznych

Opracowywanie leków jest procesem angażującym wiele stron, a każda organizacja lub instytucja przestrzega własnych reguł. Na przykład przedsiębiorstwa mają własne standardowe procedury operacyjne (SOP). Oprócz postanowień Dobrej Praktyki Klinicznej wytyczne można znaleźć na stronie agencji EMA (European Medicines Agency).

- Określają one ogólnie lub bardziej szczegółowo aspekty naukowe i techniczne (tj. właściwe dla wymaganych badań toksykologicznych).
- Należy ich dokładnie przestrzegać w przypadku każdego

nowego wniosku o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu; każde odstępstwo musi być uzasadnione.

Dane są przedstawiane w postaci Wspólnego Dokumentu Technicznego (CTD) zdefiniowanego przez Międzynarodową konferencję ds. Harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji produktów leczniczych stosowanych u ludzi (ICH). Uzgodnienie połączenia informacji dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności we wspólnym formacie (CTD) zasadniczo zmieniło proces weryfikacji przez władze i doprowadziło do zharmonizowania elektronicznych złożeń wniosków, co z kolei umożliwiło wdrożenie procedur dobrej weryfikacji. W przypadku branży uzgodnienie zwolniło z konieczności zmiany postaci informacji przesyłanych do różnych organów nadzoru (ICH łączy organy nadzoru i branżę farmaceutyczną Europy, Japonii i USA w celu omawiania naukowych i technicznych aspektów rejestracji leków).

Dokument CTD jest podzielony na pięć modułów (zob. rysunek powyżej). W lipcu 2003 r. format CTD stał się obowiązujący w przypadku nowych wniosków o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego w Europie i Japonii, i zdecydowanie zalecany w przypadku nowych wniosków o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (NDA) przesyłanych do Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Podsumowanie

Faza badań nieklinicznych ma krytyczne znaczenie, ponieważ zanim rozpocznie się faza opracowania klinicznego związku, muszą zostać przewidziane potencjalne problemy.

Zezwolenie na rozpoczęcie badań klinicznych cząsteczki „kandydującej” wymaga:

- Nieklinicznej oceny bezpieczeństwa uzyskanej w warunkach Dobrej Praktyki Laboratoryjnej.

- Prowadzenia wytwarzania pod nadzorem prawidłowej kontroli jakości.
- Dokumentacji danych i procesu w formacie CTD i tworzenia podstaw do badań klinicznych.

Istnieje coraz silniejsza tendencja do projektowania właściwości lekopodobnych *in silico*, a także stosowanie metod bioinformatycznych do modelowania i prognozowania.

Wytyczne dotyczące badań nieklinicznych są przedmiotem ciągłej harmonizacji pomiędzy głównymi organami nadzorującymi (Europa, USA i Japonia) kładącymi nacisk na bezpieczeństwo i jakość: ICH regularnie wydaje szczegółowe wytyczne dla branży farmaceutycznej podobne do publikowanych przez agencje europejską (EMA) i amerykańską (FDA).

Inne materiały

- European Medicines Agency (2007a). *Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in human trials with investigational medicinal products.* London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002988.pdf
- European Medicines Agency (2007b). *Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal* Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002989.pdf
- European Medicines Agency (2009). *ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals.* London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Sci

entific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf
- European Medicines Agency (2011). *Committee for medicinal products for human use (CHMP) ICH guidelines S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals.* London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf

[glossary_exclude]Piśmiennictwo

1. Image reproduced from ICH (2015). *M4: The Common Technical Document*. Retrieved 11 July, 2021, from https://www.ich.org/page/ctd
2. European Medicines Agency (2009). *ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals.* London: European Medicines Agency. Retrieved 25 June, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002720.pdf[/glossary_exclude]