Valoarea predictivă a testelor non-clinice

Introducere

Încă din primele etape ale procesului de descoperire și dezvoltare a medicamentelor, datele colectate prin studii non-clinice sunt esențiale pentru adoptarea deciziilor privind eficacitatea și siguranța – de exemplu în ceea ce privește planificarea gestionării riscurilor, reducerea riscurilor, condițiile și specificațiile pentru autorizația de punere pe piață, utilizarea medicamentului pe piață și monitorizarea siguranței după punerea pe piață (farmacovigilența).

Informațiile colectate prin studii non-clinice joacă un rol esențial pentru deciziile privind:

- studiile clinice,
- gestionarea și reducerea riscurilor,
- cererile de autorizare a punerii pe piață,
- prescrierea medicamentelor pentru pacienți,
- studiile ulterioare punerii pe piață sau de monitorizare
- și altele.

Informațiile de mai jos ilustrează necesitățile și factorii esențiali din procesul de descoperire și dezvoltare a medicamentelor. Informațiile non-clinice joacă un rol esențial în determinarea acestor necesități și factori. Acest articol explorează rolul important al studiilor non-clinice ca predictor important pentru studiile clinice pe pacienți umani.

Factori esențiali pentru succesul dezvoltării medicamentelor – cele „5 alegeri corecte”[1]

- **Ținta corectă**

        - Corelația solidă între ținta medicamentului și boală
        - Biomarkerii disponibili și predictivi
    - **Țesuturile corecte**
        - Biodisponibilitatea și expunerea adecvată a țesuturilor
        - Definiția biomarkerilor farmacodinamici
        - Înțelegerea clară a aspectelor farmacocinetice și farmacodinamice pre-clinice și clinice
        - Înțelegerea interacțiunilor cu alte medicamente (interacțiunile între medicamente)
    - **Siguranța corectă**
        - Marje clare de siguranță
        - Înțelegerea riscurilor farmacologice secundare
        - Înțelegerea metaboliților reactivi, a genotoxicității și a interacțiunilor cu alte medicamente
        - Înțelegerea efectelor secundare periculoase și a altor riscuri
    - **Pacienții corecți**
        - Identificarea celei mai reprezentative populații de pacienți
        - Definiția raportului între beneficii și riscuri pentru populația dată
    - **Potențialul comercial corect**
        - Raportul costuri-beneficii în relație cu viitorul standard de îngrijire
        - Focalizarea pe accesul pe piață

Din laborator și de la studiile pe animale la pacienți

Un compus candidat nu poate fi administrat pacienților umani înainte de colectarea unui volum suficient de mare de informații privind profilul de siguranță și efectele preconizate ale acestuia. Studiile non-clinice oferă aceste

informații furnizând predictori importanți, cum ar fi validarea conceptului, sugerarea unui regim de dozare, monitorizarea adecvată a siguranței și criterii adecvate de includere și excludere.

Prin urmare, studiile non-clinice pe celule (*in vitro*) și pe animale (*in vivo*) trebuie:

- să demonstreze eficacitatea compusului candidat,
- să ofere informații privind profilul de siguranță al compusului candidat, de exemplu prin studii care investighează doza maximă tolerată și
- să estimeze efectele compusului candidat care nu pot fi studiate pe oameni – de exemplu, efectul compusului asupra fetușilor sau femeilor însărcinate.

Extrapolarea de la animale la oameni

Extrapolarea pe baza informațiilor colectate în cadrul studiilor de laboratorși pe animale la aplicarea pe subiecți umani a unui medicament necesită o atentă judecată profesională. O serie de reguli utile pentru procesele de extrapolare a fost dezvoltată și descrisă în cadrul îndrumărilor Comitetului pentru Medicamente de Uz Uman (Committee for Human Medicinal Products – CHMP)[2] din cadrul Agenției Europene a Medicamentului (AEM) și ale Conferinței Internaționale pentru Armonizare (International Conference on Harmonisation – ICH)[3]. Aceste îndrumări specifică tipurile de studii care trebuie să aibă loc înainte de studiile clinice.

Problemele cu programul non-clinic al unui compus candidat pot fi cauza unor obiecții în timpul evaluării cererii autorizației de punere pe piață (CAPP) efectuate ca parte a procesului de evaluare de către autoritățile de reglementare. Aceste cazuri generează întrebări privind relevanța modelelor

non-clinice utilizate pentru indicația propusă, pe care compusul candidat urmărește să o trateze la oameni. Pentru a evita aceste probleme, studiile non-clinice trebuie planificate cu atenție, astfel încât așteptările generate de studiile în laborator și cele pe animale să poată funcționa ca predictori satisfăcători.

Extinderea și domeniul de aplicare al unui program non-clinic care trebuie efectuat în mod satisfăcător înainte de inițierea studiilor clinice variază în funcție de factorii de mai jos:

- tipul și gravitatea bolii țintă,
- dimensiunea populației și dinamica pe care compusul candidat urmărește să o trateze,
- faza studiilor clinice (Faza I, II, III, faza IV ulterioară punerii pe piață) și
- doza și durata anticipate ale tratamentului la oameni.

Aceste considerații sunt utilizate pentru a justifica tipurile de teste sau modele pe animale utilizate pe parcursul programului non-clinic.

Numeroase companii solicită consultanță științifică privind studiile non-clinice din partea autorităților de reglementare (de exemplu, din partea Agenției Europene a Medicamentului (AEM) sau a autorităților competente naționale). Această consultanță științifică ajută compania să asigure efectuarea testelor și studiilor corespunzătoare pentru e evita obiecțiile majore privind structura testelor care pot apărea în procesul de evaluare a CAPP. Solicitarea și respectarea recomandărilor acestor agenții sporesc probabilitatea unui rezultat pozitiv în etapa CAPP. Recomandările sunt oferite în lumina cunoștințelor științifice curente și sunt bazate pe documentația furnizată de către companie.

Datele non-clinice sunt importante în special în primele etape ale procesului de dezvoltare a unui compus candidat (a se vedea Figura 1). Până în momentul în care un medicament devine

disponibil pentru prescriere (după obținerea APP), multe dintre datele non-clinice privind siguranța și eficacitatea vor fi înlocuite de date obținute prin studii clinice pe pacienți umani. În anumite cazuri, însă, de exemplu atunci când este vorba despre efectul unui compus candidat asupra dezvoltării cancerelor sau asupra reproducerii, există considerente etice care împiedică colectarea de date provenite de la subiecți umani. În aceste cazuri, utilizarea clinică a noilor medicamente va avea loc pe baza datelor non-clinice pe o perioadă mai lungă de timp. În cele din urmă, însă, aceste date vor trebui înlocuite de datele colectate în situațiile respective, de exemplu ca parte a gestionării ciclului de viață de după punerea pe piață a medicamentului și a procesului de farmacovigilență.

Figura 1 prezintă importanța și relevanța în timp a datelor non-clinice în procesul de dezvoltare a medicamentelor. Datele provenite din studii non-clinice sunt utilizate mai mult decât cele clinice până mai târziu în cursul procesului de dezvoltare.

În mod ideal, toate nelămuririle non-clinice privitoare la siguranță apărute în perioade de dezvoltare își vor fi găsit răspunsul până în momentul depunerii CAPP. În momentul depunerii și evaluării dosarului, pot, însă, exista în continuare întrebări importante legate de siguranță, privind, de exemplu, carcinogenicitatea, genotoxicitatea, impuritățile genotoxice, toxicitatea reproductivă și hepatotoxicitatea.

Considerații etice

Acceptabilitatea utilizării animalelor ca modele de evaluare a riscurilor pentru oameni și a utilizării acestor modele pentru simularea bolilor umane este stabilită prin *Declarația de la Helsinki*.[4] *Declarația de la Helsinki* oferă justificarea etică și științifică pentru prima expunere a unor voluntari sănătoși

la compușii candidați. În plus, *Declarația* afirmă că cercetarea biomedicală trebuie bazată pe experimente de laborator și pe animale efectuate în mod adecvat și pe o cunoaștere temeinică a literaturii științifice. Bunăstarea animalelor utilizate pentru cercetare trebuie respectată.

Studiile non-clinice: Predictori adecvați pentru studiile pe oameni?

În trecut, problemele ținând de valoarea predictivă a studiilor non-clinice erau legate de farmacocinetică, farmacodinamică (eficacitate) și aspectele de siguranță la oameni care nu pot fi prevăzute cu ușurință prin studii non-clinice. În prezent, se dezvoltă rapid numeroase noi tehnologii *in silico* (modele computerizate) și de farmacogenomică, noi biomarkeri și noi structuri de explorare pentru studiile clinice, toate acestea având o influență pozitivă asupra valorii predictive a studiilor non-clinice.

Resurse suplimentare

- The *Declaration of Helsinki* is available in English, Spanish, and French at https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/ (Retrieved 4, July 2021). It is also available in Czech, German and Portuguese, at https://web.archive.org/web/20160517043747/http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki (Retrieved 4 July 2021)

Referințe

1. Adapted from Cook, D., Brown, D., Alexander, R., March, R., Morgan, P., Satterthwaite, G., & Pangalos, M. (2014). Lessons learned from the fate of AstraZeneca's

drug pipeline: A five-dimensional framework. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13, 419-431. doi:10.1038/nrd4309
2. European Medicines Agency. (2015) *Non-clinical guidelines*. Retrieved 24 July, 2015, from http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&mid=WC0b01ac0580027548
3. International Conference on Harmonisation (2015). *ICH Guidelines*. Retrieved 24 July, 2015, from http://www.ich.org/products/guidelines.html
4. World Medical Association. (2013) *WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Retrieved 24 July, 2015, from http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/
5. Nieto-Guiterrez, M. (2011) *Non-clinical Assessment Requirements*. Brussels: European Medicines Agency. Retrieved 24 July, 2015, from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107868.pdf

Atașamente

A2-2.02.1-v1.3