Wymagania niekliniczne przed pierwszymi badaniami klinicznymi z udziałem ludzi

Wprowadzenie

Zanim badaną substancję można podać ludziom w ramach badań klinicznych fazy 1. (pierwszych z udziałem ludzi), należy wykonać dokładny program badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Międzynarodowa Konferencja ds. Harmonizacji (ICH) ustaliła wymagania, które muszą zostać spełnione przez programy niekliniczne przed podaniem badanej substancji ludziom.[1] Moduł ICH 3 (badanie niekliniczne) wymaga przeprowadzenia następujących badań:

- badania farmakologiczne,
- ogólne badania toksyczności,
- badania toksykokinetyczne oraz niekliniczne badania farmakokinetyczne, **a także**
- badania toksyczności po podaniu wielokrotnym.

Niektóre inne badania niekliniczne prowadzi się w indywidualnych przypadkach, zgodnie z określonymi zasadami, w tym na przykład:

- ocenę potencjału kancerogennego
- fototoksyczność, immunotoksyczność, toksyczność u młodych zwierząt itp.
- leki uzyskiwane metodami biotechnologicznymi (patrz wytyczne ICH, temat S6[2])
- choroby zagrażające życiu lub choroby z ciężkim przebiegiem, takie jak oporne zakażenia HIV lub choroby

związane z wrodzonym niedoborem enzymów, których obecnie nie można skutecznie leczyć
- leki wykorzystujące innowacyjne formy leczenia (na przykład siRNA lub składniki szczepionek), w przypadku których badania niekliniczne mogą zostać skrócone, odroczone, zaniechane lub włączone do programu badań nieklinicznych.

Celem programu nieklinicznej oceny bezpieczeństwa jest, w szczególności, charakterystyka działań toksycznych, określenie narządów docelowych, wyjaśnienie zależności efektu od dawki, związek między narażeniem a toksycznością i potencjalnej odwracalności.

W tabeli poniżej przedstawiono standardowy program badań nieklinicznych, który musi być ukończony przed rozpoczęciem programu badań klinicznych.

Standardowy program badań nieklinicznych przed pierwszymi badaniami klinicznymi z udziałem ludzi. W tej fazie zasadniczo nie wymaga się danych dotyczących toksyczności po podaniu dawki pojedynczej, danych dotyczących śmiertelności ani badań dotyczących toksyczności reprodukcyjnej. Tabela na podstawie ICH (2009) M3(R2).

Rodzaj badania	**Cel badania**
Podstawowe badania w zakresie bezpieczeństwa farmakologicznego	Ocena oddziaływania na układ sercowo-naczyniowy, oddechowy i ośrodkowy układ nerwowy (OUN).
Podstawowe badania farmakodynamiki	Badania*in vivo* i/lub *in vitro* oceniające mechanizm działania/wpływ badanej substancji w miejscu docelowym.

Rodzaj badania	Cel badania
Badania farmako- i toksykokinetyki	Dane zgromadzone podczas badań *in vitro* dotyczące metabolizmu i wiązania białek krwi u zwierząt i ludzi. Badania toksyczności układowej uzyskane z badań toksykologicznych.
Badania toksyczności ostrej	Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki u dwóch gatunków ssaków; mogą być przeprowadzone podczas badań określających najwyższą tolerowaną dawkę u gatunków wykorzystanych do badań toksyczności.
Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym	Mają różną długość w zależności od czasu trwania, wskazań terapeutycznych i zakresu proponowanego programu klinicznego. Minimalny czas trwania to dwa tygodnie dla dwóch gatunków (jeden z gatunków nie należy do gryzoni).
Inne możliwe badania	Np. przykład badanie w kierunku fototoksyczności (reakcja skórna po ekspozycji na światło)

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u zwierząt są zaprojektowane tak, aby uwzględniały podobny lub dłuższy czas narażenia niż zakładany czas trwania badania klinicznego u ludzi (patrz tabela poniżej). Jak przedstawiono, badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u dwóch gatunków (z czego jeden nie należy do gryzoni), trwające co najmniej dwa tygodnie, będą zasadniczo wspierać wszystkie badania kliniczne, które trwają nie dłużej niż dwa tygodnie. Trwające dłużej badania kliniczne powinny być wspomagane badaniami toksyczności po podaniu wielokrotnym o przynajmniej takim samym czasie trwania. Sześciomiesięczne badania u gryzoni i dziewięciomiesięczne badania u zwierząt niebędących gryzoniami zasadniczo wspierają leczenie w okresie dłuższym niż sześć miesięcy w badaniu klinicznym.

Zalecany czas trwania badań toksyczności po podaniu wielokrotnym wspierający przebieg badań klinicznych. Tabela na podstawie ICH (2009) M3(R2).

Maksymalny czas trwania badań klinicznych	**Zalecany minimalny czas trwania badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wspierający przebieg badań klinicznych.**	
	Gryzonie	Zwierzęta inne niż gryzonie
Do 2 tygodni	2 tygodnie[a]	2 tygodnie[a]
Od 2 tygodni do 6 miesięcy	Analogicznie do badania klinicznego[b]	Analogicznie do badania klinicznego[b]
Dłużej niż 6 miesięcy	6 miesięcy[b,c]	9 miesięcy[b,c,d]

[a] W Stanach Zjednoczonych, alternatywnie do badań dwutygodniowych, rozszerzone badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki mogą wspierać badania jednorazowego podania u ludzi. [b] W niektórych okolicznościach badania kliniczne trwające dłużej niż 3 miesiące można rozpocząć pod warunkiem, że dostępne są dane z trzymiesięcznych badań u gryzoni i trzymiesięcznych badań u zwierząt innych niż gryzonie. W niektórych przypadkach rozszerzenie to można wspomagać danymi z badań przewlekłych, za życia i po śmierci [c] Może zdarzyć się, że populacja pediatryczna jest populacją główną, a dostępne badania na zwierzętach ujawniły problemy związane z rozwojem. W tych przypadkach można przedstawić długookresowe badanie toksyczności u młodych zwierząt. [d] W krajach Unii Europejskiej badania trwające 6 miesięcy u zwierząt innych niż gryzonie są akceptowane. Jednak tam, gdzie wykonano dłuższe badania, nie przeprowadza się dodatkowych badań sześciomiesięcznych.

Zalecenia dotyczące czasu trwania badań nad toksycznością po podaniu wielokrotnym wymagane do złożenia wniosku o dopuszczenie produktu leczniczego do obrotu (MAA) przedstawiono w tabeli poniżej.

Zalecany czas trwania badań toksyczności po podaniu wielokrotnym w kontekście wprowadzenia do obrotu. Tabela na podstawie ICH (2009) M3(R2).

Czas stosowania u ludzi	**Gryzoń**	**Zwierzę inne niż gryzoń**
Do 2 tygodni	1 miesiąc	1 miesiąc
Od 2 tygodni do 1 miesiąca	3 miesiące	3 miesiące
Od 1 miesiąca do 3 miesięcy	6 miesięcy	6 miesięcy
Dłużej niż 3 miesiące	6 miesięcy[a]	9 miesięcy[a,b]
[a] Może zdarzyć się, że populacja pediatryczna jest populacją główną, a dostępne badania na zwierzętach ujawniły problemy związane z rozwojem. W tych przypadkach można przedstawić długookresowe badanie toksyczności u młodych zwierząt.[b] W krajach Unii Europejskiej badania trwające 6 miesięcy u zwierząt innych niż gryzonie są akceptowane. Jednak tam, gdzie wykonano dłuższe badania, nie przeprowadza się dodatkowych badań sześciomiesięcznych.		

Piśmiennictwo

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

Załączniki

- Prezentacja: Rozwój niekliniczny

  Size: 396,742 bytes, Format: .pptx

  Prezentacja dotycząca nieklinicznego opracowania leków. W tej prezentacji przedstawiono cele rozwoju nieklinicznego, działania na zapleczu (w tym produkcję niezbędnej substancji czynnej), rodzaje badań nieklinicznych, specyfikę modeli zwierzęcych, uwagi dotyczące terminów i czasu trwania oraz wyniki badań nieklinicznych mogące przerwać prace nad substancją „kandydującą”.
- Prezentacja: Rozwój niekliniczny

  Size: 396,742 bytes, Format: .pptx

  Prezentacja dotycząca nieklinicznego opracowania leków. W tej prezentacji przedstawiono cele rozwoju nieklinicznego, działania na zapleczu (w tym produkcję niezbędnej substancji czynnej), rodzaje badań nieklinicznych, specyfikę modeli zwierzęcych, uwagi dotyczące terminów i czasu trwania oraz wyniki badań nieklinicznych mogące przerwać prace nad substancją „kandydującą”.