

PREKLINIKA V KH

MUDr. Lucie Kraváčková

Oddělení klinického hodnocení

Požadavky na prekliniku dle Guideline – ICH Topic M3 (R2) (June 2009)

- 3 R proti předchozí - reduce, refine, replace
- Studie farmakologie (před fází I KH)
- Studie obecné toxicity (akutní + studie chronické toxicity - opak. dávky pro vyhodnocení toxicity)
- Studie toxokinetické a farmakokinetické
- Studie reprodukční toxicity
- Studie genotoxicity

ICH Topic M3 (R2)

- 👁 Studie kancerogenicity
- 👁 Studie fototoxicity
- 👁 Studie imunotoxicity
- 👁 Studie metabolitů – nutno provádět pouze případ od případu
- 👁 Studie juvenilní zvířecí toxicity v případě pediatr. KH

Jednotlivé vývojové fáze v klinickém hodnocení

- ☉ **KH fáze I** - studie farmakologie u lidí, 1. podání člověku (FIH – First-in-Human); testování vhodné dávky, ověření snášenlivosti
- ☉ **KH fáze II** - studie zkoumající léčbu – *exploratorní*; testování účinnosti, další ověření bezpečnosti a snášenlivosti
- ☉ **KH fáze III** - studie potvrzující léčbu – *konfirmační*; potvrzení účinnosti na velkém počtu SH, tzv. pivotní studie
- ☉ **KH fáze IV** - studie léčebného použití (postmarketingové, poregistrační studie)

Farmakologické studie

- 🌀 Hodnocení účinku IMP na kardiovaskulární systém
- 🌀 Hodnocení účinku na CNS
- 🌀 Hodnocení účinku na respirační systém
- 🌀 Farmakodynamické studie (in vitro / in vivo)
- 🌀 Měly by být **dokončeny před fází I**

Toxokinetické a farmakokinetické studie

 PK - absorpce, distribuce, metabolismus, exkrece

 Část toxokinetických studií **před zahájením KH fáze I**,
část v průběhu KH

Studie akutní toxicity

- Studie akutní toxicity jsou dostačující v rámci jiných studií např. studie chronické toxicity
- Studie **akutní toxicity** mají význam spíše **později ve KH fázi III** (cílem → vyhnout se předávkování např. u ambulantních pacientů při užívání antidepresiv atd.)

Studie chronické toxicity

- Závisí na hodnocené indikaci
- **Na délce trvání léčby pacientů v KH**
- Obecně 2 savci (1 hlodavec, 1 nehlodavec)

Přehled délky trvání studií chronické toxicity

- **KH - trvání do 2 týdnů → studie toxicity u hlodavců 2 týdny, u nehlodavců 2 týdny**
- **KH 2-6 týdnů → 2-6 týdnů**
- **KH > 6 měsíců → 6 měsíců pro hlodavce, 9 měs. pro nehlodavce**
- **KH u dětí - někdy potřeba studie na juvenilních zvířatech – záleží na přípravku → případ od případu**

Délka studií chronické toxicity pro registrační studie

- 👁 KH do 2 týdnů → 1 měsíc u hlodavců, 1 měsíc u nehlodavců
- 👁 KH > 2 týdny až měsíc → 3 měsíce u hlodavců, 3 měsíce u nehlodavců
- 👁 KH > 1 měsíc až 3 měsíce → 6 měsíců u hlodavců, 6 měsíců u nehlodavců
- 👁 KH > 3 měsíce → 6 měsíců u hlodavců, 9 měsíců u nehlodavců

Další požadavky podle ICH M3

- 👁 **Studie lokální snášenlivosti** - 1 dávka u 1 druhu je dostačující; pro parenterální podání je to nezbytné, předložit před KH fáze III
- 👁 **Genotoxicita** - kompletní baterie testů před zahájením KH fáze II
- 👁 **Kancerogenicitá** - před registračním KH, pouze u některých závažných onemocnění a pediatrické populace až po registraci přípravku

Další požadavky podle ICH M3

- 🌀 Studie reprodukční toxicity - studie mužské fertility před KH fáze III**
- 🌀 Immunotoxicita - dle ICH S8 před KH fáze III**
- 🌀 Pro pediatrickou populaci je nezbytné dokončení – testů chronické toxicity, bezpečnostní studie farmakologie, standardní baterie genotoxických testů, studie reprodukční toxicity a studie na juvenilních zvířecích modelech případ od případu**
- 🌀 Fotosenzitivita - před KH fáze III**

Preklinické studie u žen a antikoncepce

 *Definice žen, které již nemohou mít děti (non WOCBP – Women not of Childbearing Potential)*

- Podstoupily bilaterální tubální ligaturu, hysterektomii, bilaterální salpingektomii nebo ooforektomii
- Jsou v postmenopauze (definováno jako 12 měsíců bez menses bez jakýchkoliv léčebných příčin - definice podle ICH M3)

Preklinické studie u žen + antikoncepce

- 👁 Def. žen, které jsou ve fertilním věku (WOCBP)
- 👁 V KH je důležité charakterizovat a minimalizovat riziko pro embryo, fetus nebo fertilní ženy

2 přístupy

- 👁 Provést studie reprodukční toxicity a charakterizovat vlastní riziko přípravku; zároveň učinit nejvhodnější opatření ke snížení rizika pro fertilní ženy účastnící se KH
- 👁 V KH vhodnými opatřeními eliminovat riziko k zabránění těhotenství

To znamená následující opatření

- ☉ Trvalé sledování negativity těhotenských testů, vstup do studie po menstruační periodě
- ☉ Kontinuální použití spolehlivých antikoncepčních metod

Metody antikoncepce

- 👁 **Bariérové metody:** kondom nebo okluzivní klobouček (diafragma nebo cervikální klobouček) se spermicidní pěnou, gelem/krémem
- 👁 Použití bariérových metod bez spermicidu nemůže být považováno za spolehlivou bariérovou metodu
- 👁 Tyto metody jsou závislé na správném použití uživatelem s indexem spolehlivosti (*Pearl index 3 - 20*)

Nebariérové metody antikoncepce

Hormonální metody:

kombinovaná hormonální antikoncepce p.o., hormonální náplasti, inj. progester. antikoncepce, implantační s.c. – (Pearl index 0,1 – 1,5)

Intrauterinní tělísko (IUD) - (měď. nebo MIRENA)

Chirurg. antikoncepce - (mužská vasektomie, u ženy tubální ligace, bilaterální ooforektomie, hysterektomie, salpingektomie - Pearl index 0,1 - 0,5)

Přírodní metody - pro KH neakceptovatelné

Vysoce spolehlivé metody antikoncepce

- 👁 Podle ICH M3 (R2) - def. jako metody samotné nebo v kombinaci , které mají procento selhání $< 1 \%$ za rok a jsou použity správně a trvale
- 👁 Dále je třeba brát zřetel na možné interakce s použitým LP versus hormononální léčba
- 👁 Mezi tyto metody patří: IUD, kombinovaná hormonální antikoncepce p.o., inj., implantáty, tubální ligace, HE, OE, vazektomie (1 partner během celé studie)

Závěr:

- 👁 Vzhledem ke skutečnosti, že žádná metoda není 100% spolehlivá, je pro KH nezbytné nejlépe používat v **KH fáze I, II, III** jednu vysoce **spolehlivou metodu antikoncepce + 1 doplňkovou metodu** , tj. bariérovou se spermicidem
- 👁 V případě, že **LP není teratogenní** (*ani se nepředpokládá, že by byl*) považujeme za spolehlivou antikoncepci **2 bariérové metody vždy se spermicidem**
- 👁 Pro jakýkoliv **registrovaný LP – antikoncepce dle SPC**, přípravek ale musí být široce používán
- 👁 Mužům se doporučuje, v případě, že jsou zařazeni v KH nebo mají partnerku v KH, použít kondom

Dokument obsahující výše uvedená preklinická data je tzv. *Investigator's Brochure*

- 👁 Nutné předložit iniciálně v rámci CTA
- 👁 Update IB každý rok
- 👁 Souhrn změn + vyznačení změn v IB
- 👁 Update **Reference Safety Information** (RSI) s dopadem na změnu hlášení očekávaných či neočekávaných nežádoucích příhod či účinků s dopadem na bezpečnost pacientů → nutné předložit jako **SA (substantial amendment)** – dle CT3; může se měnit i v průběhu roku

Nejčastěji se vyskytující obecné nedostatky

- 👁 Formálně – nepřehledné dokumenty
- 👁 Chybí např. jaké testy byly provedeny, na kterém zvířecím druhu, jaké byly dávky, v jakých časových intervalech, jak dlouho podáváno
- 👁 Nedostatečné studie chronické toxicity při dlouhodobém podávání přípravku
- 👁 Chybí studie kancerogenicity
- 👁 Chybí studie lokální snášenlivosti
- 👁 Nový přípravek - žádná data, pouze reference