

# Requisitos preclínicos antes de los primeros ensayos en el ser humano

## Introducción

Para poder administrar un compuesto de interés médico a seres humanos como parte de los ensayos clínicos de fase I (primeros ensayos clínicos en el ser humano), es necesario realizar análisis rigurosos de la seguridad y la eficacia en los estudios preclínicos.

La Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés) ha establecido los requisitos que se deben cumplir durante el programa preclínico para poder administrar un compuesto de interés médico a seres humanos<sup>1</sup>. El módulo 3 de la ICH (análisis preclínicos) requiere la realización de los siguientes estudios:

- Estudios de farmacología
- Estudios de toxicidad generales
- Estudios de toxicocinética y estudios preclínicos de farmacocinética
- Estudios de toxicidad tras dosis repetidas

Otros estudios preclínicos se realizan según cada caso en función de las condiciones específicas:

- Evaluaciones de la posible carcinogénesis.
- Fototoxicidad, inmunotoxicidad, toxicidad de las crías, etc.
- Productos derivados de la biotecnología (directriz de la ICH, tema S6<sup>2</sup>).
- Enfermedades potencialmente mortales o graves (por

ejemplo, infección por VIH resistente o enzimopatías congénitas sin tratamiento eficaz).

- Medicamentos para los que se usan modalidades terapéuticas innovadoras (por ejemplo, siRNA o vacunas adyuvantes), en cuyo caso los estudios preclínicos se pueden abreviar, posponer, omitir o añadir al programa preclínico.

Los objetivos del programa preclínico de evaluación de la seguridad son, en concreto, la caracterización de los efectos tóxicos, la identificación de los órganos afectados, la aclaración de la dependencia de la dosis, la relación de la toxicidad con la exposición y la posible neutralización.

En la tabla siguiente se describe el programa preclínico estándar que se debe completar para poder iniciar el programa clínico.

Programa de estudio preclínico estándar previo a los primeros ensayos en el ser humano. En esta fase, los estudios con una sola dosis, los datos sobre la letalidad y los estudios sobre la reproducción no suelen ser necesarios. Tabla adaptada de la ICH (2009) M3(R2).

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Objetivo del estudio</b>
Estudios fundamentales de seguridad y farmacología	Evaluación de efectos en el sistema cardiovascular, respiratorio y nervioso central (SNC).
Estudios primarios de farmacodinámica	Estudios <i>in vivo</i> o <i>in vitro</i> para evaluar el mecanismo de acción y los efectos del compuesto de interés médico en la diana.

<b>Tipo de estudio</b>	<b>Objetivo del estudio</b>
Estudios de farmacocinética y toxicocinética	Datos recopilados durante los estudios <i>in vitro</i> sobre el metabolismo y la unión a proteínas plasmáticas en animales y seres humanos. Datos de exposición sistémica de estudios de toxicología.
Estudios de toxicidad aguda	Estudios de toxicidad tras dosis única en dos especies de mamíferos (pero pueden completarse durante los estudios que definan la dosis máxima tolerada en la especie usada para las pruebas de toxicidad).
Estudios de toxicidad tras dosis repetidas	Varían según la duración, la indicación terapéutica y el alcance del programa clínico propuesto. Duración mínima de dos semanas en dos especies (una de las cuales no será roedora).
Otros estudios de interés	Por ejemplo, investigación de la fototoxicidad (reacción cutánea tras la exposición a la luz).

Los estudios de toxicidad tras dosis repetidas realizados con animales se diseñan para un periodo de exposición similar o superior a la duración prevista para el ensayo clínico con seres humanos (véase la tabla siguiente). Como se indica, los estudios de toxicidad tras dosis repetidas realizados con dos especies (una de ellas no roedora) durante un periodo mínimo de dos semanas normalmente justifican cualquier ensayo clínico de hasta dos semanas de duración. Los ensayos clínicos de mayor duración se deben complementar con estudios de toxicidad tras dosis repetidas como mínimo de una duración equivalente. Los estudios con roedores de seis meses de duración y los estudios con no roedores de nueve meses de duración suelen justificar el tratamiento durante un periodo superior a seis meses en los ensayos clínicos.

Duración recomendada para los estudios de toxicidad tras dosis repetidas para justificar la realización de ensayos clínicos.  
 Tabla adaptada de la ICH (2009) M3(R2).

Duración máxima del ensayo clínico	Duración mínima recomendada de los estudios de toxicidad tras dosis repetidas para justificar los ensayos clínicos	
	Roedores	No roedores
Hasta 2 semanas	2 semanas <sup>a</sup>	2 semanas <sup>a</sup>
De 2 semanas a 6 meses	La misma que para el ensayo clínico <sup>b</sup>	La misma que para el ensayo clínico <sup>b</sup>
Más de 6 meses	6 meses <sup>b,c</sup>	9 meses <sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup> En EE.UU., como alternativa a los estudios de dos semanas de duración, se pueden realizar estudios de toxicidad tras dosis única ampliados para justificar los ensayos con una sola dosis en seres humanos.<sup>b</sup> En determinados casos, se pueden iniciar ensayos clínicos de una duración superior a tres meses siempre que haya datos disponibles de un estudio con roedores de 3 meses de duración y un estudio con no roedores de 3 meses de duración. Según cada caso, esta ampliación se puede complementar con datos sobre la toxicidad tras un tratamiento prolongado con dosis múltiples, la toxicidad durante el periodo y la necropsia.<sup>c</sup> Se pueden dar casos en los que una población infantil sea la población principal y se hayan identificado problemas de desarrollo en los estudios existentes con animales. En estos casos, el análisis de la toxicidad a largo plazo con crías puede ser adecuado.<sup>d</sup> En la UE, los estudios de seis meses de duración con no roedores se consideran aceptables. No obstante, si se han realizado estudios de mayor duración, no es apropiado realizar un estudio adicional de seis meses de duración.

Las recomendaciones para la duración de los estudios de toxicidad tras dosis repetidas deben justificar la solicitud

de autorización de comercialización según se indica en la tabla siguiente.

Duración recomendada de los estudios de toxicidad tras dosis repetidas para justificar la comercialización. Tabla adaptada de la ICH (2009) M3(R2).

<b>Duración del tratamiento indicado</b>	<b>Roedores</b>	<b>No roedores</b>
Hasta 2 semanas	1 mes	1 mes
De más de 2 semanas a 1 mes	3 meses	3 meses
De más de 1 mes a 3 meses	6 meses	6 meses
Más de 3 meses	6 meses <sup>a</sup>	9 meses <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Se pueden dar casos en los que una población infantil sea la población principal y se hayan identificado problemas de desarrollo en los estudios existentes con animales. En estos casos, el análisis de la toxicidad a largo plazo con crías puede ser adecuado. <sup>b</sup> En la UE, los estudios de seis meses de duración con no roedores se consideran aceptables. No obstante, si se han realizado estudios de mayor duración, no es apropiado realizar un estudio adicional de seis meses de duración.

## Referencias

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](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](https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf)

## **Anexos**