

# Valor predictivo de los ensayos no clínicos

## Introducción

Al principio del proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos, los datos recopilados durante los estudios no clínicos son fundamentales para la toma de decisiones respecto a la eficacia y la seguridad (por ejemplo, en el caso de la planificación de la gestión de riesgos, la mitigación de los riesgos, las condiciones y especificaciones de la autorización de comercialización, el uso del fármaco en el mercado y la supervisión de la seguridad posterior la comercialización [farmacovigilancia]).

La información recopilada durante los estudios no clínicos es fundamental para la toma de decisiones respecto a:

- los ensayos clínicos;
- la gestión y la mitigación de riesgos;
- las solicitudes de autorización de comercialización;
- la prescripción de un medicamento a un paciente;
- los estudios posteriores a la comercialización o de supervisión;
- etc.

En el siguiente esquema se indican las necesidades y los factores esenciales durante el proceso de descubrimiento y desarrollo de fármacos. La información no clínica es de vital importancia para determinar estas necesidades y factores. En este artículo se analiza la importancia de los estudios no clínicos como factor pronóstico relevante para los estudios clínicos con seres humanos.

**Claves del desarrollo de fármacos correcto (esquema de cinco**

puntos)<sup>1</sup>

- **Objetivo correcto**

- Correlación estrecha entre el objetivo del fármaco y la enfermedad
- Biomarcadores disponibles y predictivos

- **Tejido correcto**

- Biodisponibilidad y exposición adecuadas del tejido
- Definición de biomarcadores farmacodinámicos
- Conocimiento claro de la farmacocinética y la farmacodinámica no clínicas y clínicas
- Conocimiento de las interacciones con otros medicamentos (interacciones farmacológicas)

- **Seguridad adecuada**

- Márgenes claros de seguridad
- Conocimiento de los riesgos farmacológicos secundarios
- Conocimiento de los metabolitos reactivos, la genotoxicidad y las interacciones farmacológicas
- Conocimiento de los efectos secundarios peligrosos y otros riesgos

- **Pacientes idóneos**

- Identificación de la población de pacientes que mejor responden al tratamiento
- Definición de la relación entre beneficios y riesgos para una población determinada

- **Potencial comercial correcto**

- Comparación entre costes/beneficios y el futuro tratamiento de referencia
- Objetivo de acceso al mercado

**Desde las pruebas de laboratorio y**

# Los estudios con animales hasta el uso en seres humanos

Un compuesto de interés médico no se puede administrar a seres humanos antes de recopilar información básica suficiente sobre el perfil de seguridad y los efectos previstos. Los estudios no clínicos proporcionan esta información fundamental mediante una serie de factores importantes para la predicción, como una «prueba de concepto», la dosis propuesta, la supervisión adecuada de la seguridad y el uso de criterios de inclusión y exclusión adecuados.

Por consiguiente, los estudios no clínicos con células (*in vitro*) y los estudios con animales (*in vivo*) deben:

- demostrar la eficacia del compuesto de interés médico;
- proporcionar información sobre el perfil de seguridad del compuesto de interés médico (por ejemplo, estudios para determinar la dosis máxima tolerada);
- determinar los efectos del compuesto de interés médico que no se pueden estudiar en seres humanos (por ejemplo, efecto del compuesto en fetos o en mujeres embarazadas).

## Extrapolación de animales a seres humanos

La extrapolación de la información recopilada en el laboratorio y de los estudios con animales a los seres humanos en el caso de un fármaco requiere la evaluación de profesionales. Hay una serie de reglas útiles para los procesos de extrapolación que se desarrollan y describen en las directrices del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)<sup>2</sup> de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Conferencia Internacional de Armonización (ICH)<sup>3</sup>. En estas directrices se especifican los tipos de estudios requeridos

para poder realizar los ensayos clínicos.

Los problemas con el programa no clínico de un compuesto de interés médico pueden ser la causa de objeciones durante la evaluación de la solicitud de autorización de comercialización en el proceso de revisión regulatorio. Estos casos plantean preguntas sobre la relevancia de los modelos no clínicos usados para la indicación propuesta del compuesto de interés médico para seres humanos. Para evitar estos problemas, los estudios no clínicos se deben planificar detenidamente de modo que las expectativas generadas por los estudios en el laboratorio y con animales puedan funcionar como factores de pronóstico satisfactorios.

El alcance y el ámbito de aplicación del programa no clínico que se debe completar satisfactoriamente para poder iniciar los ensayos clínicos varían según los siguientes factores:

- tipo y gravedad de la enfermedad de interés;
- tamaño y dinámica de la población que el compuesto de interés médico pretende tratar;
- fase del ensayo clínico (fases I, II y III, fase IV posterior a la comercialización);
- dosis y duración previstas del tratamiento en seres humanos.

Estas consideraciones se usan para justificar los tipos de análisis o modelos animales usados durante el programa no clínico.

Muchas compañías recurren al asesoramiento científico sobre los estudios no clínicos por parte de las autoridades de registro sanitario (por ejemplo, la Agencia Europea de Medicamentos [EMA] o las autoridades competentes nacionales). Este asesoramiento científico permite a una compañía asegurarse de que se realizan los análisis y estudios correspondientes para evitar que haya objeciones relevantes a la solicitud de autorización de comercialización respecto al

diseño de los análisis. El asesoramiento por parte de estos organismos aumenta la probabilidad de un resultado positivo en la fase de solicitud de la autorización de comercialización. Este asesoramiento se realiza en función de los conocimientos científicos actuales y se basa en la documentación facilitada por la compañía.

Los datos no clínicos son de vital importancia en las fases iniciales del proceso de desarrollo de un compuesto de interés médico (véase la figura 1). En el momento en el que un medicamento está disponible para su prescripción (fase posterior a la solicitud de autorización de comercialización), una gran parte de los datos no clínicos sobre la seguridad y la eficacia se sustituyen por datos de los ensayos clínicos con seres humanos. No obstante, en determinados casos (por ejemplo, efecto de un compuesto de interés médico en la aparición de cáncer o en la reproducción), las consideraciones éticas impiden la recopilación de datos de seres humanos. En estos casos, el uso clínico de nuevos fármacos se establecerá durante más tiempo de acuerdo con los datos no clínicos. Sin embargo, finalmente estos también se deberán sustituir por los datos recopilados en estos casos (por ejemplo, como parte de la gestión del ciclo de vida y la farmacovigilancia posteriores a la comercialización).

En la figura 1 se indican la importancia y la confianza relativas de los datos no clínicos durante el proceso de desarrollo de fármacos en el tiempo. Se confía más en los datos de los estudios no clínicos que en los datos clínicos hasta las fases posteriores del proceso de desarrollo.

La situación ideal es que todas las dudas sobre la seguridad de la fase no clínica que surjan durante el periodo de desarrollo se resuelvan en el momento de la solicitud de autorización de comercialización. No obstante, en el momento de la presentación y la evaluación de la documentación, aún puede haber motivos para poner en duda la seguridad, lo que incluye

por ejemplo la carcinogénesis, la genotoxicidad, las impurezas genotóxicas, la toxicidad en la reproducción y la hepatotoxicidad.

## **Consideraciones éticas**

La aceptabilidad del uso de animales como modelos de evaluación de riesgos para los seres humanos y el uso de estos modelos para imitar las enfermedades humanas se establece en la *Declaración de Helsinki*<sup>4</sup>. La *Declaración de Helsinki* ofrece la justificación ética y científica para la primera exposición de voluntarios sanos a compuestos de interés médico. Además, en la *Declaración de Helsinki* se establece que la investigación biomédica se debe basar en experimentos de laboratorio y con animales realizados debidamente y en un conocimiento exhaustivo de las publicaciones científicas. Además, se debe garantizar la protección de los animales usados con fines de investigación.

## **Estudios no clínicos: ¿son factores de predicción adecuados para estudios con seres humanos?**

Desde el punto de vista histórico, los desafíos del valor predictivo de los estudios no clínicos se han relacionado con la farmacocinética, la farmacodinámica (eficacia) y los aspectos relacionados con la seguridad de los seres humanos que no se pueden predecir fácilmente mediante estudios no clínicos. En la actualidad, se están desarrollando rápidamente muchas tecnologías *in silico* (modelos informáticos), métodos de farmacogenómica, biomarcadores y novedosos diseños exploratorios para los ensayos clínicos, lo cual tiene una influencia positiva en el valor predictivo de los ensayos no clínicos.

## Otros recursos

- 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)

## Referencias

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](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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107868.pdf)

# Anexos

A2-2.02.1-v1.3