



Requisitos farmacológicos y toxicológicos para la investigación clínica con terapias avanzadas

Belén Gracia Moneva
Fernando Méndez Hermida

Reunión sobre Medicamentos de Terapia Avanzada
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Madrid, 23 de marzo de 2010

Normativa legal

Europea:

-**DIR 2001/20/EC** del Parlamento Europeo y del Consejo relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano

-Autorización por cada Estado Miembro

-Comisión publicará guías sobre pruebas

toxicológicas y farmacológicas

Detailed Guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (Oct 05)

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol10_en.htm

Detailed Guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial (Oct 05)

Expediente de Medicamento en Investigación (IMPD)

4.1.6.1.2 Datos sobre Farmacología y Toxicología

IMPD

- Resumen de los datos farmacológicos y toxicológicos del medicamento en investigación usado en el ensayo clínico o justificación.
- Justificación y criterio de elección especie y modelo animal (in vitro/in vivo).
- Listado de los estudios y referencias bibliográficas.

IMPD

- Análisis crítico de los datos disponibles/evaluación seguridad del medicamento
- GLP
- Medicamento representativo cuali/cuantitativamente

Nacional:

RD 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos

j) Manual del investigador: conjunto de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación pertinente para el estudio de dicho medicamento en seres humanos.

3. Sólo se podrán realizar ensayos clínicos cuando se cumplan todos los requisitos siguientes:

a) Disponer de suficientes datos científicos y, en particular, ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales, que garanticen que los riesgos que implica en la persona en que se realiza son admisibles.

EU Guidelines (Vol 3 of Eudralex)

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol3_en.htm

www.ema.europa.eu

CPMP/ICH/135/95

Normas de la Buena Práctica Clínica

Manual del investigador

**Datos clínicos y no clínicos relevantes
para el estudio de los medicamentos en
investigación en el ser humano**

Normas de Buena Práctica Clínica CPMP/ICH/135/95

Manual del investigador

Resultados de todos los estudios no clínicos
relevantes sobre la farmacología, toxicología,
fca y el metabolismo de medicamento en
investigación

Normas de Buena Práctica Clínica **CPMP/ICH/135/95**

Manual del investigador

Considerar la metodología utilizada, los resultados y una discusión de la relevancia de los hallazgos para la indicación terapéutica investigada y los posibles efectos adversos en humanos

Normas de Buena Práctica Clínica

CPMP/ICH/135/95

Manual del investigador

- Especies estudiadas
- Número y sexo de los animales en cada grupo
- Unidad de dosis
- Intervalo de dosis
- Vía de administración
- Información sobre la distribución sistémica
- Duración del seguimiento posterior a la exposición
- Resultados

Normas de Buena Práctica Clínica

CPMP/ICH/135/95

Manual del investigador

Resultados:

- Naturaleza y frecuencia de los efectos farmacológicos o tóxicos
- Severidad o intensidad de los efectos farmacológicos o tóxicos
- Tiempo transcurrido hasta la aparición de los efectos
- Reversibilidad de los efectos
- Duración de los efectos
- Relación dosis respuesta

Requisitos no-clínicos para terapias avanzadas

Objetivos de los estudios no-clínicos son demostrar:

- Prueba de concepto del producto.
- Definir los efectos farmacológicos y toxicológicos predictivos de la respuesta en humanos

Metas de los estudios no-clínicos :

- Proporcionar información para seleccionar dosis seguras para usar en ensayos clínicos.
- Avalar la vía de administración.
- Identificar los órganos diana de toxicidad y parámetros para monitorizar en pacientes.

ASPECTOS GENERALES:

- Desarrollar estudios no clínicos en modelos relevantes usando el producto bien caracterizado.
- Justificar los criterios usados en la elección del modelo animal.
- Si modelo relevante en animal no puede desarrollarse, los estudios *in vitro* pueden substituir a los estudios en animales.
- Vía de administración y dosis elegidas deben reflejar la prevista en humanos.

ASPECTOS GENERALES:

- Adecuado número de animales & sexo/grupo ensayado para garantizar interpretación estadística.
- Controles adecuados
- Proporcionar racional para cada prueba funcional.

ASPECTOS GENERALES:

- **Aportar resúmenes detallados.**
- **Monitorización adecuada en frecuencia y duración para detectar posibles efectos adversos.**

ASPECTOS GENERALES

- Además, proporcionar seguridad de cualquier otra sustancia adicional (productos celulares, biomateriales, y sustancias químicas).
- Considerar sus propiedades físicas, mecánicas, químicas y biológicas.

European Guidelines

Non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals (CPMP/ICH/286/95)



European Medicines Agency

June 2009
CPMP/ICH/286/95

ICH Topic M 3 (R2)
Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of
Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals

Step 4

**NOTE FOR GUIDANCE ON NON-CLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT
OF HUMAN CLINICAL TRIALS AND MARKETING AUTHORIZATION FOR
PHARMACEUTICALS**
(CPMP/ICH/286/95)

TRANSMISSION TO CHMP	July 2008
TRANSMISSION TO INTERESTED PARTIES	July 2008
DEADLINE FOR COMMENTS	October 2008
APPROVAL BY CHMP	June 2009
DATE FOR COMING INTO OPERATION	December 2009

Objetivo

Recomendar estándares internacionales por/para promover la armonización de los estudios de seguridad no clínicos recomendados para avalar los ensayos clínicos de un ámbito y duración determinado así como la autorización de comercialización de medicamentos

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION	4
1.1 OBJECTIVES OF THE GUIDELINE	4
1.2 BACKGROUND	4
1.3 SCOPE OF THE GUIDELINE	4
1.4 GENERAL PRINCIPLES	5
1.5 HIGH DOSE SELECTION FOR GENERAL TOXICITY STUDIES	5
2. PHARMACOLOGY STUDIES	8
3. TOXICOKINETIC AND PHARMACOKINETIC STUDIES.....	8
4. ACUTE TOXICITY STUDIES.....	8
5. REPEATED-DOSE TOXICITY STUDIES.....	9
5.1 CLINICAL DEVELOPMENT TRIALS	9
5.2 MARKETING AUTHORIZATION	10
6. ESTIMATION OF THE FIRST DOSE IN HUMAN.....	10
7. EXPLORATORY CLINICAL TRIALS	11
7.1 MICRODOSE TRIALS	11
7.2 SINGLE-DOSE TRIALS AT SUB-THERAPEUTIC DOSES OR INTO THE ANTICIPATED THERAPEUTIC RANGE	12
7.3 MULTIPLE DOSE TRIALS	12
8. LOCAL TOLERANCE STUDIES.....	18
9. GENOTOXICITY STUDIES	18
10. CARCINOGENICITY STUDIES.....	18
11. REPRODUCTION TOXICITY STUDIES	18
11.1 MEN.....	19
11.2 WOMEN NOT OF CHILDBEARING POTENTIAL	19
11.3 WOMEN OF CHILDBEARING POTENTIAL.....	19
11.4 PREGNANT WOMEN	20
13. IMMUNOTOXICITY	21
14. PHOTOSAFETY TESTING	21
15. NONCLINICAL ABUSE LIABILITY	22
16. OTHER TOXICITY STUDIES	22
17. COMBINATION DRUG TOXICITY TESTING	23

Consideraciones No Clínicas (NC) para EC Fase 1/2

- Recomendar dosis segura inicial y escalado de dosis en humanos.
- Identificar potenciales órganos diana
- Identificar parámetros a ser monitorizados durante el ensayo clínico
- Evaluar la idoneidad de los criterios de selección de pacientes
- Identificar programas de desarrollo potencialmente infructuosos

European Medicines Agency - Human Medicines - Windows Internet Explorer

http://www.ema.europa.eu/index/indexh1.htm

Yacines for Pandemic Infl... European Medicines Agency Google Translate British Airways - contact us... Pharamprojects Drug Profile 社文 英和辞書 - エキサイト... Suggested Sites Web Slice Gallery

EudraLink Dictionary, Encyclopedia and... Google European Medicines Age...

RSS feed | Home | Sitemap | Links | Help |

All documents Search

Advanced Search | Search Tips

New URL: [ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

About Us | What's New | **Human Medicines** | Veterinary Medicines | Inspections | General Reporting

Human Medicines

This area of the website provides access to all information produced by the European Medicines Agency relating to medicines for human use and their regulation.

The regulation of medicines is an important part of wider efforts in society to promote health and wellbeing. Medicines play a vital role in preventing, diagnosing and treating illness and disease. It is therefore important to ensure the availability of high-quality, safe and effective medicines.

In simple terms, the regulation of medicines involves deciding whether or not new medicines developed by the pharmaceutical industry are suitable to be placed on the market for use by patients, and whether they continue to be safe for use once they are on the market.

Regulation of medicines in the European Union

In the European Union (EU), a company that wishes to bring a medicine to the market may submit a single application to the European Medicines Agency for a 'marketing authorisation' (licence) that is valid simultaneously in all EU Member States, plus Iceland, Liechtenstein and Norway. This is called the 'centralised' (or 'Community') authorisation procedure', and is mandatory for certain types of medicines and optional for others. (The precise scope is set out in Annex I of [Regulation \(EC\) No 726/2004](#).)

Other authorisation procedures — 'national procedure', 'decentralised procedure' and 'mutual-recognition procedure' — exist for medicines that do not fall within the mandatory scope of the centralised procedure. An overview of these procedures is available [here](#).

Role of the European Medicines Agency in the regulation of medicines

It is a fundamental requirement that decisions about the authorisation of medicines are based on an objective, scientific assessment of their quality, safety and efficacy.

Conducting these assessments is the primary role of the European Medicines Agency. Through its scientific

Public Statements

Special Topics

Summaries of Opinion

Monthly figures on centralised procedures

EPARs

Withdrawals

Refusals

Opinions on medicines for use outside the EU

Orphan Medicinal Products

Medicines for children

Advanced Therapies

Compassionate Use

Product Safety Announcements

Pharmacovigilance Guidelines and Documents

Referrals

CHMP Assessment Reports

Scientific Guidelines

Background

Quality

Biologicals

Non-clinical

Clinical efficacy & safety

Multidisciplinary

International Conference on Harmonisation (ICH)

Regulatory and Procedural Guidance

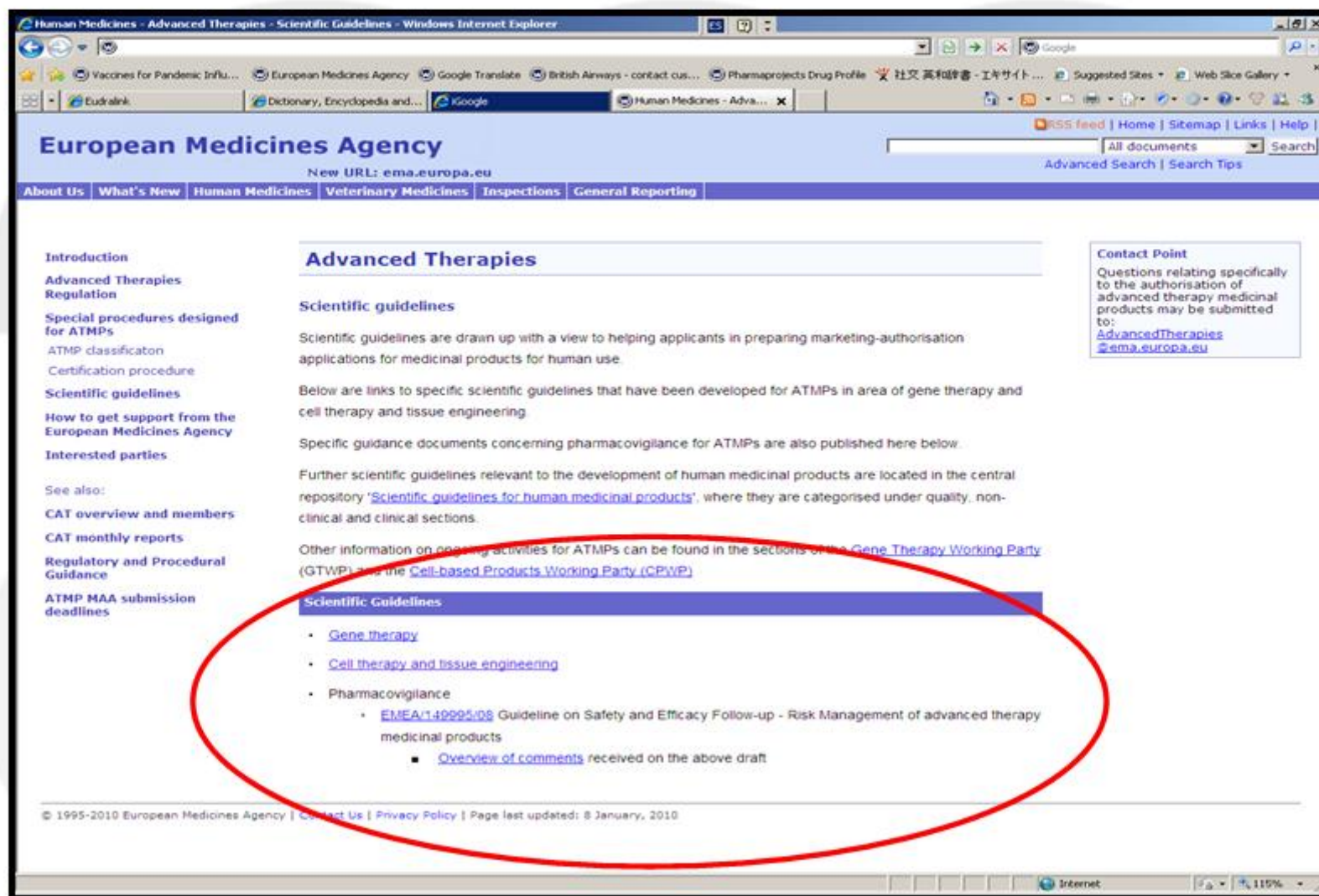
CHMP Working Parties

Contact Point

European Medicines Agency
7 Westferry Circus
Canary Wharf
London E14 4HB
United Kingdom

Telephone switchboard:
+44 (0)20 7418 8400

http://www.ema.europa.eu/htms/human/advanced_therapies/guidelines.htm



Human Medicines - Advanced Therapies - Scientific Guidelines - Windows Internet Explorer

European Medicines Agency
New URL: ema.europa.eu

About Us | What's New | Human Medicines | Veterinary Medicines | Inspections | General Reporting

Introduction
Advanced Therapies Regulation
Special procedures designed for ATMPs
ATMP classification
Certification procedure
Scientific guidelines
How to get support from the European Medicines Agency
Interested parties
See also:
CAT overview and members
CAT monthly reports
Regulatory and Procedural Guidance
ATMP MAA submission deadlines

Advanced Therapies

Scientific guidelines

Scientific guidelines are drawn up with a view to helping applicants in preparing marketing-authorisation applications for medicinal products for human use.

Below are links to specific scientific guidelines that have been developed for ATMPs in area of gene therapy and cell therapy and tissue engineering

Specific guidance documents concerning pharmacovigilance for ATMPs are also published here below.

Further scientific guidelines relevant to the development of human medicinal products are located in the central repository "[Scientific guidelines for human medicinal products](#)", where they are categorised under quality, non-clinical and clinical sections.

Other information on ongoing activities for ATMPs can be found in the sections of the [Gene Therapy Working Party \(GTWP\)](#) and the [Cell-based Products Working Party \(CPWP\)](#)

Scientific Guidelines

- [Gene therapy](#)
- [Cell therapy and tissue engineering](#)
- Pharmacovigilance
 - [EMA/140995/09](#) Guideline on Safety and Efficacy Follow-up - Risk Management of advanced therapy medicinal products
 - [Overview of comments](#) received on the above draft

© 1995-2010 European Medicines Agency | [Contact Us](#) | [Privacy Policy](#) | Page last updated: 8 January, 2010

La Seguridad es el Factor Primario

Fase de Investigación / Evaluación de Seguridad

Possible primer contacto con la Agencia.
Consulta/Asesoría

INVESTIGACIÓN NC

- Investigación Básica
- Prueba de concepto

- Biodistribución
- Toxicología

Solicitud de Ensayo Clínico

- Evaluación de Dossier

Ensayo Clínico

EVALUACIÓN NC – Terapia celular y genética

Terapia Génica

Terapia Celular (CBMP)

Modelos Animales

Biodistribución del vector
Cinética de expresión del gen
Inmunogenicidad

Potencial Migratorio
Diferenciación Celular
Fenotipo Celular expresado
Integración Anatómico/funcional
Inmunogenicidad

Toxicidad a Largo Plazo

Toxicidad Reproductora

Carcinogenicidad/genotoxicidad
Mutagénesis Insercional
Riesgo Medioambiental

Tumorigenicidad (Potencial
Proliferativo)

- Depende del tipo de producto
- Debe ser tomada en cuenta la ruta de administración
- Debe incluir una duración adecuada de los estudios

Aspectos a tener en cuenta para reunir la información necesaria a incluir en el IMPD NC

- Experiencia previa en modelos animales con el producto en cuestión
- Experiencia previa en humanos con el producto en cuestión
- Experiencia previa clínica previa con un vector similar y/o transgen
- Disponibilidad de especies animales relevantes
- Disponibilidad de modelos animales relevantes
- Disponibilidad de literatura científica relevante

“Requerimientos No-clínicos Productos Medicinales a base de células (CBMP)”

ASPECTOS ESPECÍFICOS

Farmacología

- *Los **Estudios de Farmacología Primaria*** deben ser adecuados para el producto con el fin de demostrar la prueba de concepto en un modelo de enfermedad relevante
 - Características similares del modelo animal y humanos (biología celular, anatomía biología celular, biomecánica, fisiopatología)
 - Identificación de las capacidades y limitaciones de modelo(s) elegido.
- Los modelos animales pueden incluir animales inmunodeprimidos, knockout o transgénicos, así como modelos homólogos
- Utilizar marcadores adecuados de actividad biológica
- Estudiar la interacción con las células administradas
 - Componentes no celulares del medicamento
 - Interacción del producto administrado con tejidos que entren en contacto con el mismo

Farmacología

- Determinar la cantidad de producto necesario para conseguir la una respuesta eficaz y cuando sea posible la frecuencia de administración.
- Las células utilizadas en los estudios deben de seguir un proceso de “fabricación” y almacenamiento idéntico o lo más parecido posible al protocolo que se utilizará en el ensayo clínico.
- **Estudios de Farmacología Secundaria** deben establecer la presencia/ausencia de potenciales efectos fisiológicos no relacionados con el efecto terapéutico del producto
- Los **Estudios de Farmacología de Seguridad** pueden ser incluidos dentro de los estudios de toxicidad a dosis única y/o repetida.
- **Farmacocinética**
- Desarrollos convencionales, con frecuencia no son relevantes para este tipo de productos. Deben de investigarse parámetros como viabilidad, distribución, crecimiento, diferenciación y migración a lo largo del tiempo para evaluar la biodistribución y persistencia.

Toxicología

- Evaluar la toxicidad utilizando el producto terminado
- Efectos tóxicos pueden desarrollarse debido a alteraciones celulares desconocidas.
 - Derivadas del proceso de fabricación
 - Relacionadas con el uso del producto
 - Resultado de su proliferación en lugares no deseados
- Puede ser apropiada la combinación en un solo estudio de la prueba de concepto y un modelo animal para la evaluación toxicológica
- Incluir un número relevante de animales en los estudios para facilitar una adecuada interpretación de los datos

Toxicología

- ***Estudios de toxicidad de administración única y repetida***
- La vía de administración y frecuencia deben de reflejar la proyectada para su uso en humanos.
La duración de los mismos debe ser la establecida en las guías de la EMA.
 - *(NOTE FOR GUIDANCE ON NON-CLINICAL SAFETY STUDIES FOR THE CONDUCT OF HUMAN CLINICAL TRIALS FOR PHARMACEUTICALS ICH Topic M 3 (R1) CPMP/ICH/286/95)*
- ***Otros estudios de toxicidad.***
- Estudios convencionales de carcinogenicidad no son normalmente requeridos para este tipo de terapias. Sin embargo, el estudio del potencial tumorigénico del producto debe ser estudiado
- Indicaciones en niños pueden requerir estudios dedicados en animales juveniles.

Consideraciones finales

No utilizar afirmaciones generales resumidas

Describir con detalle el estudio realizado o referenciado

- Producto utilizado/dosis/régimen de dosis/duración del estudio
- Grupos estudiados (controles, grupos a los que se ha administrado el producto, tamaño de cada grupo, etc....)
- Descripción detallada de la metodología
- **RESULTADOS: para todos los parámetros evaluados -**
 - **Datos individuales de los animales** para todos los parámetros evaluados
 - Resumen de los resultados en sumario y tabulado además de la interpretación crítica de los resultados obtenidos

Consideraciones finales

- Antes de remitir una solicitud de PEI, si el sponsor tuviese alguna duda es aconsejable que se ponga en contacto con la AEMPS a través de la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente. Otras opciones son la solicitud de Asesoría Científica en esta Agencia, o bien Scientific Advice de la EMA.
- Si el sponsor incluye referencias bibliográficas, es aconsejable que se incluya copia de las mismas en un anexo del IMPD.

Consideraciones finales



EUROPEAN COMMISSION
ENTERPRISE DIRECTORATE-GENERAL

Single market : management & legislation for consumer goods
Pharmaceuticals : regulatory framework and market authorisations

Brussels,
ENTR/F2/BL D(2003)

CT 1

Revision 2

**Detailed guidance for the request for authorisation of
a clinical trial on a medicinal product for human use
to the competent authorities, notification of
substantial amendments and declaration of the end of
the trial**

October 2005

All studies should be conducted according to currently acceptable state-of-the-art protocols. In addition, they should meet the requirements of Good Laboratory Practice guidelines where appropriate. The sponsor should justify any deviations from these guidelines and provide a statement of the GLP status of all studies.

REQUERIMIENTOS ESPECÍFICOS CLÍNICOS

1. Prueba de concepto
2. Estudios de dosis y pautas posológicas
3. Eficacia sustentada por variables primarias significativas y prueba de eficacia a largo plazo
4. Terapia concomitante específica y cirugía
5. Estudios FD adaptados al tipo de del producto
6. Biodistribución, persistencia del injerto a largo plazo
7. Estrategia de seguimiento a largo plazo de seguridad y eficacia
8. Transformación oncogénica
9. Tarjeta de seguimiento



¡Muchas gracias!

bgracia@aemps.es
fmendez@aemps.es