

GUÍA SOBRE EVALUACIÓN PRECLÍNICA DE SEGURIDAD EN MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS

Dirigida a los laboratorios o instituciones
que realizan evaluaciones preclínicas de
seguridad en medicamentos
biotecnológicos

Octubre 2024

Versión 1.0



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

En ejercicio de las facultades de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, en materia de regulación, control y fomento sanitarios, emite el **presente documento que tiene carácter meramente orientativo**, en el cual se describen las recomendaciones y sugerencias actuales de la COFEPRIS sobre evaluaciones preclínicas de seguridad en medicamentos biotecnológicos, para dar cumplimiento a lo establecido por las guías internacionales de ICH.

En caso de que se requiera citar la presente Guía, se realizará de la siguiente manera:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, CEMAR. (2024). *Guía sobre evaluaciones preclínicas de seguridad en medicamentos biotecnológicos*. México: COFEPRIS.



| | |
|---|-----------|
| Presentación | 5 |
| 1. Objetivo | 6 |
| 2. Especificación del material de prueba | 6 |
| 3. Pruebas preclínicas de seguridad | 7 |
| 3.1 Principios generales | 7 |
| 3.2 Actividad biológica/farmacodinámica | 8 |
| 3.3 Selección de modelos/especies animales | 8 |
| 3.4 Número/género de los animales | 9 |
| 3.5 Selección de dosis/administración | 10 |
| 3.6 Inmunogenicidad | 10 |
| 4. Consideraciones específicas | 11 |
| 4.1 Seguridad Farmacológica | 11 |
| 4.2 Evaluación de la exposición | 12 |
| 4.2.1 Farmacocinética y toxicocinética | 12 |
| 4.2.2 Ensayos | 12 |
| 4.2.3 Metabolismo | 13 |
| 4.3 Estudios de toxicidad de dosis única | 13 |
| 4.4 Estudios de toxicidad en dosis repetidas | 13 |
| 4.5 Estudios de inmunotoxicidad | 14 |
| 4.6 Estudios toxicidad reproductiva y del desarrollo | 14 |
| 4.7 Estudios de genotoxicidad | 14 |
| 4.8 Estudios de carcinogenicidad | 15 |
| 4.9 Estudios de tolerancia local | 15 |
| Parte 1 | 16 |
| 1. Antecedentes | 16 |
| 1.1 Alcance de la Guía | 16 |
| 2. Selección de especies | 16 |
| 2.1 Principios generales | 16 |
| 2.2 Una o dos especies | 18 |
| 2.3 Uso de proteínas homólogas | 18 |
| 3. Diseño del estudio | 19 |
| 3.1 Selección de dosis y aplicación de los principios PK/PD | 19 |
| 3.2 Duración de los estudios | 19 |
| 3.3 Recuperación | 19 |
| 3.4 Ensayos clínicos exploratorios | 20 |
| 4. Inmunogenicidad | 20 |

| | |
|--|-----------|
| 5. Toxicidad para la reproducción y el desarrollo | 20 |
| 5.1 Comentarios generales | 20 |
| 5.2 Fertilidad | 21 |
| 5.3 Desarrollo embriofetal (EFD) y desarrollo pre/postnatal (PPND) | 22 |
| 5.4 Calendario de los estudios | 24 |
| 6. Carcinogenicidad | 24 |
| Bibliografía | 26 |
| Documentos Relacionados | 26 |

El objetivo principal de esta guía es proporcionar criterios generales para la evaluación preclínica de seguridad en medicamentos biotecnológicos. Se aplica a medicamentos derivados de células caracterizadas mediante el uso de una variedad de sistemas de expresión, que incluyen células de bacterias, levaduras, insectos, plantas y células de mamíferos. Las indicaciones previstas pueden incluir usos terapéuticos, profilácticos o diagnóstico *in vivo*. Los principios activos incluyen proteínas y péptidos, sus derivados y productos de los que son componentes; podrían derivarse de cultivos celulares o producirse mediante tecnología de ADN recombinante, incluida la producción mediante plantas y animales genéticamente modificados. Algunos ejemplos son: citocinas, activadores del plasminógeno, factores plasmáticos recombinantes, factores de crecimiento, proteínas de fusión, enzimas, receptores, hormonas y anticuerpos monoclonales.

Los principios descritos en esta guía también pueden ser aplicables a vacunas de proteínas de ADN recombinante, péptidos sintetizados químicamente, productos derivados del plasma, proteínas endógenas extraídas de tejido humano y fármacos oligonucleotídicos.

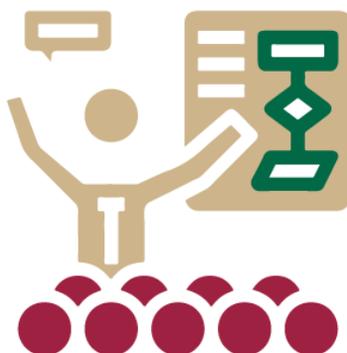
Este documento no cubre antibióticos, extractos alergénicos, heparina, vitaminas, componentes sanguíneos celulares, vacunas bacterianas o virales convencionales, vacunas de ADN, ni terapias celulares y genéticas.

Además, incluye un apéndice, con el propósito de complementar, proporcionar aclaraciones y actualizar los siguientes temas: selección de especies, diseño de estudios, inmunogenicidad, toxicidad para la reproducción y el desarrollo y evaluación del potencial carcinogénico.

El anexo debe leerse estrechamente con la Guía. En general, la adenda es complementaria de la Guía y, cuando la adenda difiere de la Guía, prevalece la orientación contenida en la adenda.

Esta guía facilitará la realización oportuna de ensayos preclínicos, reducir el uso de animales de acuerdo con los principios de las 3R (reducir/refinar/reemplazar) y reducir el uso de otros recursos para el desarrollo de fármacos. Aunque no se analiza en esta guía, se debe considerar el uso de métodos alternativos *in vitro* apropiados para la evaluación de la seguridad.

Esta guía que también promueve el desarrollo seguro y ético de nuevos medicamentos, así como su y la disponibilidad; corresponde a la directriz de seguridad del Consejo Internacional sobre la Armonización de Requisitos Técnicos de Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés): **S6. Evaluación preclínica de seguridad de productos farmacéuticos biotecnológicos.**



1. Objetivo ^{1,2,3}

Las normas reguladoras para los medicamentos biotecnológicos han sido en general comparables entre la Unión Europea, Japón y Estados Unidos. Todas las regiones han adoptado un enfoque flexible, caso por caso y con base científica para la evaluación de seguridad preclínica necesaria para respaldar el desarrollo clínico y la autorización de comercialización. En este ámbito científico en rápida evolución, es necesario un entendimiento común y un diálogo continuo entre los países miembros de la ICH.

Los objetivos principales de la evaluación preclínica de seguridad son: 1) identificar una dosis inicial segura y esquemas de aumento de dosis posteriores en humanos; 2) identificar posibles órganos diana de toxicidad y estudiar si dicha toxicidad es reversible; y 3) identificar parámetros de seguridad para el seguimiento clínico. El cumplimiento de los principios presentados en este documento tiene como objetivo mejorar la calidad y la coherencia de los datos preclínicos de seguridad que respalden el desarrollo de medicamentos biológicos.

2. Especificación del material de prueba

Las preocupaciones de seguridad pueden surgir de la presencia de impurezas o contaminantes. Es preferible confiar en procesos de purificación para eliminar impurezas y contaminantes en lugar de establecer un programa de pruebas preclínicas para su calificación. En todos los casos, el medicamento debe estar suficientemente caracterizado para permitir un diseño adecuado de estudios preclínicos de seguridad.

Existen riesgos potenciales asociados a los contaminantes de las células huésped derivados de bacterias, levaduras, insectos, plantas y células de mamíferos. La presencia de contaminantes celulares del huésped puede provocar reacciones alérgicas y otros efectos inmunopatológicos. Los efectos adversos asociados a los contaminantes de ácidos nucleicos son teóricos, pero incluyen una posible integración en el genoma huésped. Para los medicamentos derivados de células de insectos, plantas y mamíferos, o de plantas y animales transgénicos, puede haber un riesgo adicional de infecciones virales.

En general, el medicamento que se utilice en los estudios farmacológicos y toxicológicos definitivos debe ser comparable al medicamento propuesto para los estudios clínicos iniciales. Sin embargo, se aprecia que durante el curso de los programas de desarrollo, normalmente se producen cambios en el proceso de fabricación para mejorar la calidad y el rendimiento del medicamento. Debe considerarse el impacto potencial de dichos cambios en la extrapolación de los resultados obtenidos en animales a los seres humanos.

Ley General de Salud, art. 222 Bis

² NORMA Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos.

³ Documento Técnico Común (CTD) para el ingreso de solicitudes de Registro COFEPRIS: Módulo 4: Informes de estudios pré-clínicos

La comparabilidad del material de prueba durante un programa de desarrollo deberá demostrarse cuando se realice un proceso de fabricación nuevo o modificado u otros cambios significativos en el medicamento o formulación en un programa de desarrollo en curso. La comparabilidad puede evaluarse sobre la base de la caracterización bioquímica y biológica (es decir, identidad, pureza, estabilidad y potencia). En algunos casos, pueden ser necesarios estudios adicionales (es decir, farmacocinética, farmacodinamia y/o seguridad). Debe proporcionarse la justificación científica del enfoque adoptado.

3. Pruebas preclínicas de seguridad

3.1 Principios generales

Los objetivos de los estudios preclínicos de seguridad son definir los efectos farmacológicos y toxicológicos no sólo antes del inicio de los estudios en humanos sino durante todo el desarrollo clínico. Tanto los estudios *in vitro* como los *in vivo* pueden contribuir a esta caracterización. Los medicamentos biotecnológicos que son estructural y farmacológicamente comparables a un medicamento para el cual existe una amplia experiencia en la práctica clínica pueden necesitar pruebas de toxicidad menos exhaustivas.

Las pruebas preclínicas de seguridad deben considerar:

- 1) selección de la especie animal relevante;
- 2) edad;
- 3) estado fisiológico;
- 4) forma de administración, incluida la dosis, la vía de administración y el régimen de tratamiento;
y
- 5) estabilidad del material de prueba en las condiciones de uso.

Se espera que los estudios de toxicidad se realicen de conformidad con las Buenas Prácticas de Laboratorio (GPL); sin embargo, se reconoce que algunos estudios que emplean sistemas de prueba especializados a menudo necesarios para medicamentos biotecnológicos, pueden no cumplir plenamente con las GPL. Deben identificarse áreas de incumplimiento y evaluar su importancia con relación a la evaluación general de la seguridad. En algunos casos, la falta de cumplimiento total de las GPL no significa necesariamente que los datos de estos estudios no puedan utilizarse para respaldar ensayos clínicos y autorizaciones de comercialización.

Los enfoques convencionales de las pruebas de toxicidad de medicamentos pueden no ser apropiados para los medicamentos biológicos debido a las propiedades estructurales y biológicas únicas y diversas de estos últimos, que pueden incluir especificidad de especie, inmunogenicidad y actividades pleiotrópicas imprevistas.

3.2 Actividad biológica/farmacodinámica

La actividad biológica puede evaluarse mediante ensayos *in vitro* para determinar qué efectos del medicamento pueden estar relacionados con la actividad clínica. El uso de líneas celulares y/o cultivos celulares primarios puede ser útil para examinar los efectos directos sobre el fenotipo y la proliferación celular. Debido a la especificidad de especie de muchos medicamentos biotecnológicos, es importante seleccionar especies animales relevantes para las pruebas de toxicidad. Se pueden utilizar líneas celulares *in vitro* derivadas de células de mamíferos para predecir aspectos específicos de la actividad *in vivo* y evaluar cuantitativamente la sensibilidad relativa de diversas especies (incluido la humana) al biofarmáco. Dichos estudios pueden diseñarse para determinar, por ejemplo, la ocupación del receptor, la afinidad del receptor y/o los efectos farmacológicos, y para ayudar en la selección de una especie animal apropiada para estudios farmacológicos y toxicológicos *in vivo* adicionales. Los resultados combinados de estudios *in vitro* e *in vivo* ayudan a extrapolar los hallazgos a los humanos. Los estudios *in vivo* para evaluar la actividad farmacológica, incluida la definición de los mecanismos de acción, se utilizan a menudo para respaldar la justificación del uso propuesto del medicamento en estudios clínicos.

En el caso de los anticuerpos monoclonales, las propiedades inmunológicas del anticuerpo deben describirse en detalle, incluida su especificidad antigénica, su unión al complemento y cualquier reactividad y/o citotoxicidad no intencionada hacia tejidos humanos distintos del objetivo previsto. Estos estudios de reactividad cruzada deben llevarse a cabo mediante procedimientos inmunohistoquímicos apropiados utilizando una variedad de tejidos humanos.

3.3 Selección de modelos/especies animales

La actividad biológica junto con la especificidad de especie y/o tejidos de muchos medicamentos biotecnológicos a menudo excluyen diseños de pruebas de toxicidad estándar en especies de uso común (por ejemplo, ratas y perros). Los programas de evaluación de seguridad deben incluir el uso de especies relevantes. Una especie relevante es aquella en la que el material de prueba es farmacológicamente activo debido a la expresión del receptor o de un epítipo (en el caso de anticuerpos monoclonales). Se puede utilizar diversas técnicas (por ejemplo, pruebas inmunoquímicas o funcionales) para identificar una especie relevante. El conocimiento de la distribución de receptor/epítipo puede proporcionar una mayor comprensión de la posible toxicidad *in vivo*.

Las especies animales relevantes para las pruebas de anticuerpos monoclonales son aquellas que expresan el epítipo deseado y demuestran un perfil de reactividad cruzada tisular similar al de los tejidos humanos. Esto optimizaría la capacidad de evaluar la toxicidad derivada de la unión al epítipo y cualquier reactividad cruzada tisular no intencionada. Una especie animal que no exprese el epítipo deseado aún puede tener cierta relevancia para evaluar la toxicidad si se demuestra una reactividad cruzada tisular no intencional comparable con la humana.

Los programas de evaluación de la seguridad normalmente deberían incluir dos especies relevantes. Sin embargo, en ciertos casos justificados una especie relevante puede ser suficiente (por ejemplo, cuando solo pueda identificarse una especie relevante o cuando se conozca bien la actividad biológica del biofarmáco). Además, incluso cuando sean necesarias dos especies para caracterizar la toxicidad en estudios a corto plazo, puede justificarse el uso de una sola especie para posteriores estudios de toxicidad a largo plazo (por ejemplo, si el perfil de toxicidad en las dos especies es comparable en el corto plazo).

Los estudios de toxicidad en especies no relevantes pueden ser engañosos y no se recomiendan. Cuando no exista ninguna especie relevante, deberá considerarse el uso de animales transgénicos relevantes que expresen el receptor humano o el uso de proteínas homólogas. La información obtenida por el uso de un modelo animal transgénico que exprese el receptor humano se optimiza cuando la interacción del medicamento y el receptor humanizado tiene consecuencias fisiológicas similares a las esperadas en humanos. Si bien también se puede obtener información útil del uso de proteínas homólogas, debe tenerse en cuenta que el proceso de producción, la variedad de impurezas/contaminantes, la farmacocinética y los mecanismos farmacológicos exactos pueden diferir entre la forma homóloga y el producto destinado a uso clínico. Cuando no sea posible utilizar modelos animales transgénicos o proteínas homólogas, aún puede ser prudente evaluar algunos aspectos de la toxicidad potencial en una evaluación de toxicidad limitada en una sola especie, por ejemplo, un estudio de toxicidad de dosis repetidas de ≤ 14 días de duración que incluya una evaluación de criterios de valoración funcionales importantes (p. ej., cardiovasculares y respiratorios).

En los últimos años se ha avanzado mucho en el desarrollo de modelos en animales que se consideran similares a la enfermedad humana. Estos modelos incluyen modelos inducidos y espontáneos de enfermedades, genes knockout(s) y animales transgénicos. Estos modelos pueden proporcionar más información, no sólo para determinar la acción farmacológica del medicamento, la farmacocinética y la dosimetría, sino que también pueden ser útiles para determinar la seguridad (p. ej., la evaluación de la promoción indeseable de la progresión de la enfermedad). En determinados casos, los estudios realizados en modelos animales de la enfermedad pueden usarse como una alternativa aceptable a los estudios de toxicidad en animales normales.

–Los modelos animales de enfermedad pueden ser útiles para definir criterios de valoración de toxicidad, seleccionar indicaciones clínicas y determinar formulaciones, vías de administración y regímenes de tratamiento apropiados. Debe tenerse en cuenta que con estos modelos de enfermedad a menudo hay escasez de datos históricos para utilizarlos como referencia al evaluar los resultados de los estudios. Por lo tanto, la recopilación de datos de control y de referencia simultáneos es fundamental para optimizar el diseño del estudio.–

Se debe proporcionar la justificación científica del uso de estos modelos animales de enfermedad para respaldar la seguridad.

3.4 Número/género de los animales

El número de animales utilizados por dosis influye directamente en la capacidad de detectar toxicidad. Un tamaño de muestra pequeño puede dar lugar a que no se observen eventos tóxicos debido únicamente a la frecuencia observada, independientemente de su gravedad. Las limitaciones impuestas por el tamaño de la muestra, como suele ser el caso de los estudios con primates no humanos, pueden compensarse en parte aumentando la frecuencia y duración del seguimiento. Por lo general, se deben utilizar ambos géneros o justificarse omisiones específicas.

3.5 Selección de dosis/administración

La vía y frecuencia de administración deben ser lo más cercana posible a la propuesta para uso clínico. Se debe tener en cuenta la farmacocinética y la biodisponibilidad del medicamento en las especies que se utilizan, así como el volumen que se puede administrar de forma segura y humanitaria a los animales de experimentación. Por ejemplo, la frecuencia de administración en animales de laboratorio puede aumentarse en comparación con el programa propuesto para los estudios clínicos en humanos, a fin de compensar las tasas de eliminación más rápidas o la baja solubilidad del principio activo. En estos casos, debe definirse el nivel de exposición del animal de experimentación con relación a la exposición clínica. También se deben considerar los efectos del volumen, la concentración, la formulación y el lugar de administración. El uso de vías de administración distintas a las utilizadas clínicamente puede ser aceptable si la vía debe modificarse debido a una biodisponibilidad limitada, limitaciones debidas a la vía de administración o al tamaño/fisiología de la especie animal.

Los niveles de dosificación deben seleccionarse para proporcionar información sobre la relación dosis-respuesta, incluida una dosis tóxica y un nivel de efectos adversos no observados (NOAEL, por sus siglas en inglés). Para algunas clases de medicamentos con escasa o nula toxicidad puede que no sea posible definir una dosis máxima específica. En estos casos, se debe proporcionar una justificación científica de los motivos de la selección de dosis y los múltiplos previstos de la exposición humana. Para justificar la selección de dosis altas, se deben considerar los efectos farmacológicos/fisiológicos esperados, la disponibilidad de material de prueba adecuado y el uso clínico previsto. Cuando un medicamento tiene una menor afinidad o potencia en las células de la especie seleccionada que en las células humanas, puede ser importante probar dosis más altas. Los múltiplos de la dosis humana que se necesitan para determinar los márgenes de seguridad adecuados pueden variar con cada clase de medicamento biotecnológico y sus indicaciones clínicas.

3.6 Inmunogenicidad

Muchos medicamentos biotecnológicos destinados al ser humano son inmunogénicos en animales. Por lo tanto, se deben realizar mediciones de anticuerpos asociados con la administración de este tipo de productos al realizar estudios de toxicidad de dosis repetidas para ayudar en la interpretación de estos estudios. Las respuestas de los anticuerpos deben caracterizarse (p. ej., título, número de animales que responden, neutralizantes o no neutralizantes) y su aparición debe correlacionarse con cualquier cambio farmacológico y/o toxicológico. Específicamente, al interpretar los datos se deben considerar los efectos de la formación de anticuerpos sobre los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos, la incidencia y/o gravedad de los efectos adversos, la activación del complemento o la aparición de nuevos efectos tóxicos. También se debe prestar atención a la evaluación de posibles cambios patológicos relacionados con la formación y depósito de complejos inmunes.

La detección de anticuerpos no debe ser el único criterio para la finalización anticipada de un estudio preclínico de seguridad o la modificación de la duración del diseño del estudio, a menos que la respuesta inmunitaria neutralice los efectos farmacológicos y/o toxicológicos del biofarmáco en una gran proporción de los animales. En la mayoría de los casos, la respuesta inmunitaria a los medicamentos biológicos es variable, como la que se observa en los humanos. Si la interpretación de los datos del estudio de seguridad no se ve comprometida por estas cuestiones, entonces no se debe atribuir ninguna importancia especial a la respuesta de los anticuerpos.

La inducción de la formación de anticuerpos en animales no predice la posibilidad de formación de anticuerpos en humanos. Los seres humanos pueden desarrollar anticuerpos séricos contra proteínas humanizadas y, con frecuencia, la respuesta terapéutica persiste en su presencia. La aparición de respuestas anafilácticas graves a proteínas recombinantes es rara en humanos. En este sentido, los resultados de las pruebas de anafilaxia en cobayos, que generalmente son positivos para medicamentos con proteínas, no predicen reacciones en humanos; por lo tanto, dichos estudios se consideran de poco valor para la evaluación rutinaria de este tipo de medicamentos.

4. Consideraciones específicas

4.1 Seguridad Farmacológica

Es importante investigar el potencial de actividad farmacológica indeseable en modelos animales apropiados y, cuando sea necesario, incorporar un seguimiento particular de estas actividades en los estudios de toxicidad y/o estudios clínicos. Los estudios de seguridad farmacológica miden índices funcionales de toxicidad potencial. Estos índices funcionales pueden investigarse en estudios independientes o incorporarse al diseño de estudios de toxicidad. El objetivo de los estudios de seguridad farmacológica debe ser revelar cualquier efecto funcional en los principales sistemas fisiológicos (por ejemplo, cardiovascular, respiratorio, renal y nervioso central). Las investigaciones también pueden incluir el uso de órganos aislados u otros sistemas de prueba que no incluyan animales intactos. Todos estos estudios pueden permitir una explicación mecanicista de toxicidades específicas en órganos, que deben considerarse cuidadosamente con respecto al uso en humanos y sus indicaciones.

4.2 Evaluación de la exposición

4.2.1 Evaluación de la exposición

Es difícil establecer directrices uniformes para los estudios farmacocinéticos de medicamentos biotecnológicos. Son útiles los estudios de farmacocinética, toxicocinética y distribución tisular de dosis únicas y múltiples en especies relevantes; sin embargo, los estudios de rutina que intentan evaluar el equilibrio de masas no son útiles. Las diferencias en la farmacocinética entre especies animales pueden tener un impacto significativo en la capacidad de predicción de los estudios en animales o en la evaluación de las relaciones dosis-respuesta en los estudios de toxicidad. Las alteraciones en el perfil farmacocinético debidas a mecanismos de eliminación inmunomediados pueden afectar los perfiles cinéticos y a la interpretación de los datos de toxicidad. Para algunos medicamentos también puede haber retrasos inherentes y significativos en la expresión de los efectos farmacodinámicos con relación al perfil farmacocinético (p. ej., citocinas) o puede haber una expresión prolongada de los efectos farmacodinámicos en relación con los niveles plasmáticos.

Los estudios farmacocinéticos deben, siempre que sea posible, utilizar preparaciones que sean representativas de las destinadas a las pruebas de toxicidad y uso clínico, y uso clínico, así como emplear una vía de administración que sea relevante para los estudios clínicos previstos. Los patrones de absorción pueden verse influenciados por la formulación, la concentración, el sitio y/o el volumen. Siempre que sea posible, se debe controlar la exposición sistémica durante los estudios de toxicidad.

Cuando se utilizan proteínas radiomarcadas, es importante demostrar que el material de prueba radiomarcado mantiene una actividad y propiedades biológicas equivalentes a las del material no marcado. Las concentraciones tisulares de radiactividad y/o los datos de autorradiografía que utilizan proteínas radiomarcadas pueden ser difíciles de interpretar debido al rápido metabolismo *in vivo* o a la inestabilidad de la unión radiomarcada. Se debe tener cuidado en la interpretación de estudios que utilizan trazadores radiactivos incorporados a aminoácidos específicos debido al reciclaje de aminoácidos en proteínas/péptidos no relacionados con el medicamento.

Antes de los estudios clínicos, debe estar disponible cierta información sobre absorción, eliminación y aclaramiento en modelos animales relevantes, a fin de predecir márgenes de seguridad en función de la exposición y la dosis.

4.2.2 Ensayos

El uso de uno o más métodos de ensayo debe abordarse caso por caso y se debe proporcionar la justificación científica. Generalmente, se considera suficiente un método validado. Por ejemplo, la cuantificación de la radiactividad precipitable con TCA (ácido tricloroacético) después de la administración de una proteína radiomarcada puede proporcionar información adecuada, pero es preferible un ensayo específico para el analito. Lo ideal sería que los métodos de ensayo fueran los mismos para animales y humanos. Se debe determinar la posible influencia de la unión a proteínas al plasma y/o los anticuerpos en plasma/suero sobre el rendimiento del ensayo.

4.2.3 Metabolismo

La consecuencia esperada del metabolismo de los medicamentos biotecnológicos es la degradación a pequeños péptidos y aminoácidos individuales. Por lo tanto, las vías metabólicas son generalmente conocidas. No son necesarios los estudios clásicos de biotransformación que se realizan para medicamentos.

Para entender el efecto farmacodinámico es importante comprender el comportamiento del biofarmacéutico en la matriz biológica (p. ej., plasma, suero, líquido cefalorraquídeo) y la posible influencia de la unión a proteínas.

4.3 Estudios de toxicidad de dosis única

Los estudios de dosis única pueden generar datos útiles para describir la relación de la dosis con la toxicidad sistémica y/o local. Estos datos pueden utilizarse para seleccionar dosis en estudios de toxicidad de dosis repetidas. La información sobre las relaciones dosis-respuesta pueden obtenerse mediante la realización de un estudio de toxicidad de dosis única, como componente de estudios farmacológicos o de eficacia en modelos animales. Se debe considerar la incorporación de parámetros farmacológicos de seguridad en el diseño de estos estudios.

4.4 Estudios de toxicidad en dosis repetidas

Para considerar la selección de especies animales para estudios de dosis repetidas, consulte la Sección 3.3. La vía y el régimen de dosificación (p. ej., dosificación diaria *versus* intermitente) deben reflejar el uso clínico o la exposición previstos. Cuando sea factible, estos estudios deben incluir toxicocinética.

Por lo general, se debe incluir un período de recuperación en los diseños de los estudios para determinar la reversión o el posible empeoramiento de los efectos farmacológicos/toxicológicos y/o los posibles efectos tóxicos retardados. Para los medicamentos biológicos que inducen efectos farmacológicos/toxicológicos prolongados, los animales del grupo de recuperación deben ser monitoreados hasta que se demuestre la reversibilidad. La duración de los estudios de dosis repetidas debe basarse en la duración prevista de la exposición clínica y la indicación de la enfermedad. Esta duración de la dosificación en animales ha sido generalmente de 1 a 3 meses para la mayoría de los medicamentos biotecnológicos. Para los medicamentos biológicos destinados a un uso a corto plazo (por ejemplo, < a 7 días) y para enfermedades agudas potencialmente mortales, los estudios de dosis repetidas de hasta dos semanas de duración se han considerado adecuados para respaldar los estudios clínicos, así como, la autorización de comercialización. Para los medicamentos biológicos destinados a indicaciones crónicas, los estudios de 6 meses de duración han sido generalmente apropiados, aunque en algunos casos se han respaldado autorizaciones de comercialización con duraciones más cortas o más largas. Para los medicamentos biológicos destinados a un uso crónico, la duración de los estudios de toxicidad a largo plazo debe estar científicamente justificada.

4.5 Estudios de inmunotoxicidad

Un aspecto de la evaluación inmunotoxicológica incluye la evaluación de la inmunogenicidad potencial (ver Sección 3.6). Muchos medicamentos biotecnológicos están destinados a estimular o suprimir el sistema inmunitario y, por lo tanto, pueden afectar no sólo la inmunidad humoral sino también la celular. Las reacciones inflamatorias en el lugar de la inyección pueden ser indicativas de una respuesta estimulante. Sin embargo, es importante reconocer que un simple traumatismo por inyección y/o efectos tóxicos específicos causados por el vehículo de formulación también pueden provocar cambios tóxicos en el lugar de la inyección. Además, puede alterarse la expresión de antígenos de superficie en las células diana, lo que tiene implicaciones para el potencial autoinmune. Las estrategias de pruebas inmunotoxicológicas pueden requerir estudios de detección seguidos de estudios mecanísticos para aclarar tales cuestiones. Sin embargo, no se recomiendan métodos de prueba rutinarios por niveles, ni baterías de pruebas estándar para medicamentos biotecnológicos.

4.6 Estudios toxicidad reproductiva y del desarrollo

La necesidad de estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo depende del medicamento, la indicación clínica y la población de pacientes prevista.

– Puede haber información pública ampliamente disponible sobre los posibles efectos reproductivos y/o de desarrollo de una clase particular de compuestos (por ejemplo, interferones) cuando la única especie relevante es el primate no humano. En estos casos, los estudios de mecanismo de acción que indican que es probable que una molécula nueva pero relacionada cause efectos similares pueden obviar la necesidad de estudios formales de toxicidad para la reproducción y el desarrollo. En cada caso, se debe proporcionar la base científica para evaluar los posibles efectos sobre la reproducción/desarrollo.–

El diseño específico del estudio y el programa de dosificación pueden modificarse en función de cuestiones relacionadas con la especificidad de la especie, la inmunogenicidad, la actividad biológica y/o una vida media de eliminación prolongada. Por ejemplo, las preocupaciones relativas a la posible inmunotoxicidad en el desarrollo, que puede aplicarse particularmente a ciertos anticuerpos monoclonales con efectos inmunológicos prolongados, podrían abordarse en un diseño de estudio modificado para evaluar la función inmunitaria del neonato.

4.7 Estudios de genotoxicidad

La variedad y el tipo de estudios de genotoxicidad que se realizan habitualmente para los medicamentos no son aplicables a los medicamentos biotecnológicos y, por lo tanto, no son necesarios. Además, la administración de grandes cantidades de péptidos/proteínas puede producir resultados no interpretables. No se espera que estas sustancias interactúen directamente con el ADN u otro material cromosómico.

–Con algunos medicamentos biológicos existe una posible preocupación por la acumulación de células mutadas espontáneamente (por ejemplo, al facilitar una ventaja selectiva de la proliferación) que conduzca a carcinogenicidad. La batería estándar de pruebas de genotoxicidad no está diseñada para detectar estas condiciones. Es posible que sea necesario desarrollar y evaluar modelos alternativos *in vitro* o *in vivo* para abordar estas preocupaciones.–

Se deben realizar estudios en sistemas disponibles y relevantes, incluidos sistemas recientemente desarrollados, en aquellos casos en los que exista motivo de preocupación sobre el medicamento (por ejemplo, debido presencia de un enlace orgánico en una proteína conjugada). No se considera apropiado el uso de estudios estándar de genotoxicidad para evaluar el potencial genotóxico de los contaminantes del proceso. Sin embargo, si se realiza con este fin, se debe proporcionar la justificación.

4.8 Estudios de carcinogenicidad

Los bioensayos estándar de carcinogenicidad generalmente no son apropiados para los medicamentos biotecnológicos. Sin embargo, puede ser necesaria una evaluación específica del potencial carcinogénico del medicamento en función de la duración de la dosificación clínica, la población de pacientes y/o la actividad biológica del medicamento (p. ej., factores de crecimiento, agentes inmunosupresores, etc.) Cuando existe preocupación sobre el potencial carcinogénico, pueden considerarse diversos enfoques para evaluar el riesgo.

Los medicamentos que puedan tener el potencial de facilitar o inducir la proliferación de células transformadas y la expansión clonal que posiblemente conduzca a una neoplasia deben evaluarse con respecto a la expresión del receptor en diversas células humanas normales y malignas que sean potencialmente relevantes para la población de pacientes en estudio. Debe determinarse la capacidad del medicamento para estimular el crecimiento de células normales o malignas expresadas en el receptor. Cuando los datos *in vitro* sean motivo de preocupación sobre el potencial carcinogénico, es posible que se necesiten más estudios en modelos de animales relevantes. La incorporación de índices sensibles de proliferación celular en estudios de toxicidad de dosis repetidas a largo plazo puede proporcionar información útil.

En los casos en que el medicamento sea biológicamente activo y no inmunogénico en roedores y otros estudios no hayan proporcionado información suficiente para permitir una evaluación del potencial carcinogénico, entonces se debe considerar la utilidad de una única especie de roedor. Se debe prestar especial atención a la selección de dosis. El uso de una combinación de parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, teniendo en cuenta las características comparativas de los receptores y las exposiciones humanas previstas, representa el enfoque con mayor base científica para definir las dosis adecuadas. Se debe proporcionar la justificación de la selección de dosis.

4.9 Estudios de tolerancia local

Se debe evaluar la tolerancia local. Se debe probar la formulación destinada a la comercialización; sin embargo, en ciertos casos justificados, puede ser aceptable probar formulaciones representativas. En algunos casos, los posibles efectos adversos del medicamento pueden evaluarse en estudios de toxicidad de dosis únicas o repetidas, obviando así, la necesidad de realizar estudios separados de tolerancia local.

Preámbulo:

Este apéndice debe leerse en estrecha relación con la guía original ICH S6. En general, el apéndice complementa la guía y, cuando difiere de la guía original, prevalecen las orientaciones del apéndice.

1. Antecedentes

Las recomendaciones del apéndice armonizan aún más los estudios no clínicos de seguridad que respaldan las distintas etapas de desarrollo clínico en los países miembros de la ICH; representa el consenso que existe con respecto a la evaluación de seguridad de los medicamentos biotecnológicos.

1.1 Alcance de la Guía

Este apéndice no altera el alcance de la Guía ICH S6 original. Para los productos derivados de la biotecnología destinados a ser utilizados en oncología, se debe consultar la Guía sobre Evaluación No Clínica para Productos Farmacéuticos Anticancerígenos (Guía ICH S9).

2. Selección de especies

2.1 Principios generales

Al determinar la relevancia de las especies, se debe tener en cuenta una serie de factores. Las comparaciones de homología de secuencia diana entre especies pueden ser un punto de partida apropiado, seguidas de ensayos *in vitro* para realizar comparaciones cualitativas y cuantitativas entre especies de las afinidades relativas de unión a la diana y la ocupación y cinética del receptor/ligando. También se recomienda evaluar la actividad funcional. Esta puede demostrarse en sistemas celulares específicos de cada especie y/o estudios de farmacológicos o toxicológicos *in vivo*. La modulación de una respuesta biológica conocida o de un marcador farmacodinámico (PD) puede proporcionar evidencia de actividad funcional para respaldar la relevancia de la especie.

La consideración de las diferencias entre especies en la unión a la diana y la actividad funcional en el contexto del régimen de dosificación previsto debe brindar la confianza de que un modelo es capaz de demostrar consecuencias potencialmente adversas de la modulación del objetivo. Cuando la diana se expresa en niveles muy bajos en especies preclínicas sanas típicas (por ejemplo, citocinas inflamatorias o antígenos tumorales), la afinidad de unión y la actividad en sistemas celulares pueden ser suficientes para guiar la selección de especies.

La evaluación de la reactividad cruzada tisular en tejidos animales tiene un valor limitado para la selección de especies. Sin embargo, en casos específicos (es decir, cuando los enfoques descritos anteriormente no se pueden utilizar para demostrar una especie farmacológicamente relevante), se pueden utilizar estudios de reactividad cruzada tisular (TCR) para guiar la selección de especies toxicológicas mediante la comparación de los perfiles de unión tisular en tejidos en humanos y aquellos tejidos animales donde se espera la unión a la diana.

–Los estudios de reactividad cruzada tisular (TCR) son ensayos de unión tisular *in vitro* que emplean técnicas inmunohistoquímicas (IHC) realizadas para caracterizar la unión de anticuerpos monoclonales y medicamentos relacionados similares a anticuerpos a determinantes antigénicos en tejidos. Se pueden emplear otras tecnologías en lugar de las técnicas IHC para demostrar la distribución del sitio diana/de unión.

Un estudio TCR con un panel de tejidos humanos es un componente recomendado del paquete de evaluación de seguridad que apoya la dosificación clínica inicial de estos medicamentos. Sin embargo, en algunos casos el candidato clínico no es un buen reactivo IHC y un estudio TCR podría no ser técnicamente factible.

Los estudios de TCR pueden proporcionar información útil para complementar el conocimiento de la distribución de la diana y pueden proporcionar información sobre la posible unión inesperada. La unión tisular *per se* no indica actividad biológica *in vivo*. Además, la unión a zonas que no suelen ser accesibles al anticuerpo *in vivo* (es decir, el citoplasma) no suele ser relevante. Los resultados deben evaluarse e interpretarse en el contexto del conjunto de datos de la evaluación farmacológica y de seguridad.

Cuando se produce una unión inesperada en tejidos humanos, una evaluación de tejidos animales seleccionados puede proporcionar información complementaria sobre posibles correlaciones o ausencia de las mismas con la toxicidad preclínica. No se recomienda utilizar un panel completo de tejidos animales.

Dado que un medicamento de anticuerpo bi-específico será evaluado en un estudio TCR utilizando un panel de tejidos humanos, no hay necesidad de estudiar los componentes individuales de unión.

La evaluación de la unión tisular de medicamentos homólogos no aporta valor adicional cuando se han realizado estudios del TCR con el candidato clínico en un panel de tejidos humanos, y no se recomienda.

Los estudios TCR no pueden detectar cambios sutiles en atributos críticos de calidad. Por lo tanto, los estudios TCR no se recomiendan para evaluar la comparabilidad del artículo de prueba como resultado de cambios en el proceso a lo largo de un programa de desarrollo.–

Cuando no se pueden identificar especies relevantes porque el biofarmáco no interactúa con el diana ortóloga en ninguna especie, se puede considerar el uso de moléculas homólogas o modelos transgénicos.

Para los anticuerpos monoclonales y otros medicamentos de anticuerpos relacionados dirigidos a dianas extrañas (dianas bacterianas, virales, etc.), se puede considerar un estudio de seguridad a corto plazo en una especie (la elección de la especie debe ser justificada por el patrocinador); no procede realizar estudios adicionales de toxicidad, incluidos estudios de toxicidad reproductiva. Alternativamente, cuando se utilicen modelos animales de enfermedad para evaluar la prueba de principio, puede incluirse una evaluación de seguridad para aportar información sobre posibles aspectos de seguridad asociados a la diana. Cuando esto no sea factible, se deben adoptar estrategias adecuadas de mitigación de riesgos para los ensayos clínicos.

La selección de especies para un conjugado anticuerpo-fármaco/toxina (ADC, por sus siglas en inglés) que incorpore una nueva toxina/tóxico, debe seguir los mismos principios generales que un anticuerpo no conjugado.

Si se han utilizado dos especies para evaluar la seguridad de la ADC, deberá realizarse un estudio adicional a corto plazo o un brazo en un estudio a corto plazo en al menos una especie con la toxina no conjugada. En estos casos se prefiere un roedor a menos que la toxina no sea activa en el roedor. Si sólo se dispone de una especie farmacológicamente relevante, entonces la ADC debe probarse en esta especie. Un nuevo tóxico requiere un enfoque para la selección de especies similar al utilizado para una nueva entidad química en un enfoque caso por caso. En cuanto a las toxinas o sustancias tóxicas que no sean nuevas y para las que se disponga de suficiente información científica, no se justifica la evaluación por separado de la toxina no conjugada. Deben proporcionarse datos para comparar la estabilidad metabólica de la ADC en animales con la humana.

2.2 Una o dos especies

Si hay dos especies farmacológicamente relevantes para el candidato clínico (un roedor y otro no roedor), entonces ambas especies deben usarse para estudios toxicológicos generales a corto plazo (hasta 1 mes de duración). Si los resultados toxicológicos de estos estudios son similares o se entienden a partir del mecanismo de acción del medicamento, entonces se consideran suficientes los estudios de toxicidad general a más largo plazo en una sola especie. Se deben considerar las especies de roedores a menos que exista una justificación científica para el uso de especies no roedoras. Los estudios en dos especies no roedoras no son apropiados.

El uso de una especie para todos los estudios generales de toxicidad se justifica cuando el candidato clínico es farmacológicamente activo en una sola especie. No se considera que los estudios en una segunda especie con un medicamento homólogo agreguen valor adicional para la evaluación de riesgos y no se recomiendan.

2.3 Uso de proteínas homólogas

El uso de proteínas homólogas es uno de los enfoques alternativos descritos en la Sección 3.3 de esta guía. Los estudios con proteínas homólogas pueden utilizarse para la detección de peligros y la comprensión del potencial de efectos adversos debido a una farmacología exagerada, pero generalmente no son útiles para la evaluación cuantitativa de riesgos. Por lo tanto, a efectos de la identificación de peligros, es posible realizar estudios de evaluación de la seguridad utilizando un grupo de control y un grupo de tratamiento, siempre que exista una justificación científica para el diseño del estudio y la dosis seleccionada (por ejemplo, dosis farmacológica máxima).

3. Diseño del estudio

3.1 Selección de dosis y aplicación de los principios PK/PD

La toxicidad de la mayoría de los medicamentos biológicos está relacionada con su mecanismo de acción específico; por lo tanto, dosis relativamente altas pueden provocar efectos adversos que se manifiestan como una farmacología exagerada.

Se debe proporcionar una justificación para la selección de dosis teniendo en cuenta las características de la relación dosis-respuesta. Las evaluaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas (PK-PD) (p. ej., relaciones exposición-respuesta simples o evaluaciones de modelado y simulación más complejas) pueden ayudar en la selección de dosis altas al identificar 1) una dosis que proporcione el efecto farmacológico máximo deseado en las especies preclínicas; y 2) una dosis que proporcione un múltiplo de exposición de aproximadamente 10 veces la exposición máxima que se puede lograr en la clínica. Se debe elegir la dosis más alta de estas dos para el grupo de dosis alta en estudios de toxicidad preclínica, a menos que exista una justificación para usar una dosis menor (p. ej., dosis máxima factible).

Cuando no se dispongan de criterios de valoración en la PD *in vivo/ex vivo*, la selección de dosis altas puede basarse en los datos de PK y en los datos farmacológicos y/o de unión *in vitro* disponibles. Se deben tener en cuenta las correcciones por diferencias en la unión a la diana y la actividad farmacológica *in vitro* entre las especies no clínicas y los humanos para ajustar el margen de exposición sobre la exposición clínica más alta prevista. Por ejemplo, una gran diferencia relativa en la afinidad de unión y/o la potencia *in vitro* podría sugerir que es apropiado probar dosis más altas en los estudios no clínicos. En caso de que no pueda demostrarse la toxicidad con las dosis seleccionadas utilizando este enfoque, es poco probable que estudios adicionales de toxicidad con múltiplos más altos de la dosis en humanos proporcionen información adicional útil.

3.2 Duración de los estudios

Para medicamentos de uso crónico, se consideran suficientes estudios de toxicidad de dosis repetidas de 6 meses de duración en roedores o no roedores, siempre que la dosis alta se seleccione de acuerdo con los principios anteriores en la Sección 3.1 de este apéndice. Por lo general, los estudios de mayor duración no han proporcionado información útil que haya modificado el curso clínico del desarrollo.

3.3 Recuperación

La recuperación de los efectos farmacológicos y toxicológicos con posible impacto clínico adverso debe entenderse cuando se producen a exposiciones clínicamente relevantes. Esta información puede obtenerse entendiendo que el efecto particular observado es generalmente reversible/no reversible o incluyendo un período sin dosificación en al menos un estudio, en al menos un nivel de dosis, que deberá ser justificado por el patrocinador. El propósito del período sin dosis es examinar la reversibilidad de estos efectos, no evaluar la toxicidad retardada. No se considera imprescindible la demostración de recuperación completa. No es necesario añadir un período de recuperación solo para evaluar el potencial de inmunogenicidad.

3.4 Ensayos clínicos exploratorios

Los enfoques flexibles para respaldar los ensayos clínicos exploratorios pueden ser aplicables a los medicamentos biológicos. Se recomienda que estos enfoques se discutan y acuerden con la autoridad reguladora competente, según se describen en la guía ICH M3 (R2).

4. Inmunogenicidad

Se realizan evaluaciones de inmunogenicidad para ayudar en la interpretación de los resultados del estudio y el diseño de estudios posteriores. Dichos análisis en estudios no clínicos en animales no son relevantes en términos de predecir la inmunogenicidad potencial de proteínas humanas o humanizadas en humanos.

La medición de anticuerpos antifármaco (ADA) en estudios no clínicos debe evaluarse cuando hay 1) evidencia de actividad de PD alterada; 2) cambios inesperados en la exposición en ausencia de un marcador de PD; o 3) evidencia de reacciones inmunomediadas (enfermedad por complejos inmunitarios, vasculitis, anafilaxia, etc.). Dado que es difícil predecir si será necesario realizar este tipo de análisis antes de que finalice la fase del estudio en vida, suele ser útil obtener muestras adecuadas durante el transcurso del estudio, que posteriormente puede analizarse cuando se justifique para ayudar en la interpretación de los resultados del estudio. Cuando se detectan ADA, se debe evaluar su impacto en la interpretación de los resultados del estudio.

La caracterización del potencial neutralizante está justificada cuando se detectan ADA y no existe un marcador de PD que demuestre una actividad sostenida en los estudios toxicológicos *in vivo*. La actividad de los anticuerpos neutralizantes se puede evaluar indirectamente con un ensayo de bioactividad *ex vivo* o una combinación adecuada de formatos de ensayo para PK-PD, o directamente en un ensayo de anticuerpos neutralizantes específico.

5. Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

5.1 Comentarios generales

Los estudios de toxicidad reproductiva deben diseñarse de acuerdo con los principios descritos en la Guía ICH S5(R2); sin embargo, el diseño específico del estudio y el programa de dosificación pueden modificarse en función de la especificidad de la especie, la naturaleza del producto y el mecanismo de acción, la inmunogenicidad y/o el comportamiento farmacocinético y la exposición embrionario-fetal.

Generalmente se prefiere una evaluación de la toxicidad reproductiva con el candidato clínico en una especie relevante. La evaluación de la toxicidad para la reproducción debe realizarse únicamente en especies farmacológicamente relevantes. Cuando el candidato clínico es farmacológicamente activo en roedores y conejos, deben utilizarse ambas especies para estudios de desarrollo embriofetal (EFD, por sus siglas en inglés), a menos que se haya identificado letalidad o teratogenicidad embriofetal en una especie.

Los estudios de toxicidad para el desarrollo sólo deben realizarse en primates no humanos (NHPs, por sus siglas en inglés) cuando sean la única especie relevante.

Cuando el candidato clínico es farmacológicamente activo sólo en NHPs, sigue siendo preferible probarlo. Sin embargo, se puede utilizar un modelo alternativo en lugar de los NHPs, si se proporciona una justificación científica adecuada.

Cuando no existe ninguna especie animal relevante para probar el candidato clínico, se puede considerar el uso de ratones transgénicos que expresen la diana humana o una proteína homóloga en una especie que exprese un ortólogo de la diana humana, asumiendo que existe suficiente conocimiento previo para el modelo (p. ej., antecedentes históricos) (Ver nota aclaratoria de la sección 3.3 de la Guía). Para medicamentos que están dirigidos a una diana extraña, como bacterias y virus, en general no se esperarían estudios de toxicidad reproductiva (ver Sección 2.1 de este Anexo).

Cuando el peso de la evidencia (por ejemplo, mecanismo de acción, datos fenotípicos de animales genéticamente modificados, efectos de clase) sugiere que habrá un efecto adverso sobre la fertilidad o el resultado del embarazo, estos datos pueden proporcionar información adecuada para comunicar el riesgo para la reproducción, y en circunstancias apropiadas, podría no estar justificado realizar estudios no clínicos adicionales.

5.2 Fertilidad

Para medicamentos en los que los ratones y las ratas son especies farmacológicamente relevantes, se puede realizar una evaluación de la fertilidad en una de estas especies de roedores. El diseño del estudio debe modificarse según proceda, por ejemplo, para abordar la naturaleza del medicamento y el potencial de inmunogenicidad conforme a guía ICH S5.

Se reconoce que los estudios de apareamiento no son prácticos para los NHPs. Sin embargo, cuando la única especie relevante es el NHPs, el potencial de efectos sobre la fertilidad masculina y femenina puede evaluarse mediante el diagnóstico del tracto reproductivo (peso de los órganos y evaluación histopatológica) en estudios de toxicidad de dosis repetidas de al menos 3 meses de duración utilizando especies sexualmente maduras de NHPs. Si existe un motivo específico de preocupación basado en la actividad farmacológica o hallazgos previos, se pueden evaluar diagnósticos especializadas como la ciclicidad menstrual, el recuento de espermatozoides, la morfología/motilidad de los espermatozoides y los niveles de hormonas reproductivas masculinas o femeninas en un estudio de toxicidad de dosis repetidas.

Si existe una preocupación específica derivada de la actividad farmacológica acerca de los efectos potenciales sobre la concepción/implantación y el NHPs es la única especie relevante, la preocupación debe abordarse experimentalmente. Un medicamento homólogo o un modelo transgénico podría ser el único medio práctico para evaluar los efectos potenciales sobre la concepción o la implantación cuando éstos sean motivo de preocupación específica. Sin embargo, no se recomienda producir un medicamento homólogo o un modelo transgénico únicamente para realizar estudios de apareamiento en roedores. En ausencia de información no clínica, el riesgo para los pacientes debe mitigarse mediante procedimientos de gestión de ensayos clínicos, consentimiento informado y etiquetado adecuado del medicamento.

5.3 Desarrollo embrionario (EFD, por sus siglas en inglés) y desarrollo pre/postnatal (PPND, por sus siglas en inglés)

Se deben considerar las posibles diferencias en la transferencia placentaria de medicamentos biológicos en el diseño e interpretación de los estudios de toxicidad para el desarrollo.

–Al momento de interpretar los estudios, debe tenerse en cuenta el perfil de exposición embrionario específico de cada especie durante la gestación. Las proteínas de alto peso molecular (>5.000 Da) no atraviesan la placenta por simple difusión. En el caso de los anticuerpos monoclonales con un peso molecular de hasta 150.000 Da, existe un mecanismo de transporte específico, el receptor Fc neonatal (FcRn), que determina la exposición fetal y varía según la especie.

En los NHPs y los seres humanos, la transferencia placentaria de IgG es baja en el periodo de organogénesis y empieza a aumentar a principios del segundo trimestre, alcanzando los niveles más altos a finales del tercer trimestre. (5) Por lo tanto, los estudios embrionarios estándar en los NHPs, en los que se administran dosis desde el inicio del embarazo hasta el día 50 de gestación, podrían no ser útiles para evaluar los efectos embrionarios directos en el periodo de organogénesis, aunque sí pueden evaluarse los efectos sobre el desarrollo embrionario como resultado indirecto de los efectos maternos. Además, la dosificación materna en los NHPs después del parto carece generalmente de relevancia, ya que las IgG sólo se excretan en la leche inicialmente (es decir, en el calostro), y no posteriormente durante la fase de lactancia y amamantamiento.

Los roedores difieren de los NHPs y los humanos, ya que la IgG atraviesa el saco vitelino mediante mecanismos de transporte FcRn y la exposición puede producirse relativamente antes en la gestación que en los NHPs y los humanos. Además, el parto de los roedores se produce en una fase del desarrollo en la que las crías no son tan maduras como los neonatos del NHP o los humanos. Por lo tanto, las madres rata/ratón deben ser dosificadas durante la lactancia para exponer a las crías a través de la leche hasta al menos el día 9 de la lactancia, cuando las crías se encuentran en una fase de desarrollo equivalente a la de los neonatos humanos.–

Para medicamentos farmacológicamente activos sólo en NHPs, se pueden considerar varios diseños de estudio basados en el uso clínico previsto y la farmacología esperada. Los estudios de EFD y/o PPND por separado, u otros diseños de estudio (justificados por el patrocinador), pueden ser apropiados en particular cuando existe cierta preocupación de que el mecanismo de acción pueda conducir a un efecto adverso sobre el desarrollo embrionario o la pérdida del embarazo. Sin embargo, se puede considerar un estudio bien diseñado en NHPs que incluya la dosificación desde el día 20 de la gestación hasta el nacimiento (PPND incrementada, ePPND por sus siglas en inglés), en lugar de estudios separados de EFD y/o PPND.

Para el diseño único del estudio ePPND descrito anteriormente, no se justifica ningún grupo de cesárea, pero se debe realizar una evaluación del resultado de la gestación en el parto natural. Este estudio también debe evaluar la viabilidad de las crías, las malformaciones externas, los efectos esqueléticos (por ejemplo, mediante rayos X) y, en última instancia, la morfología visceral en la necropsia. La ecografía es útil para seguir el mantenimiento del embarazo pero no es apropiada para detectar malformaciones. Estos últimos datos se derivan de observaciones posparto. Debido a los efectos de confusión sobre el cuidado materno de la descendencia, generalmente no se recomienda la dosificación a la madre después del parto. También pueden evaluarse otros criterios de valoración en la descendencia si son relevantes para la actividad farmacológica. La duración de la fase posnatal dependerá de qué criterios de valoración adicionales se consideren relevantes en función del mecanismo de acción.

–La duración mínima del seguimiento posnatal debe ser de un mes para cubrir las pruebas funcionales tempranas (por ejemplo, crecimiento y comportamiento).

En general, si hay evidencia de efectos adversos sobre el sistema inmunitario (o la función inmunitaria) en los estudios toxicológicos generales, se justifica la realización de pruebas de función inmunitaria en la descendencia durante la fase posparto del estudio de desarrollo pre/postnatal incrementado (ePPND). Cuando proceda, el inmunofenotipado puede obtenerse a partir del día 28 posnatal. La duración del seguimiento posnatal para evaluar la función inmunitaria puede ser de 3 a 6 meses, dependiendo de la prueba funcional utilizada.

La evaluación neuroconductual puede limitarse a observaciones clínicas del comportamiento. El aprendizaje instrumental requiere un período de formación, que daría como resultado una duración postnatal de al menos 9 meses y no se recomienda.–

Los estudios de toxicidad para el desarrollo en NHPs sólo pueden proporcionar identificación de peligros. El número de animales por grupo debe ser suficiente para permitir una interpretación significativa de los datos.

–En Jarvis *et al*, 2010 se puede encontrar una discusión detallada del enfoque para determinar el tamaño de los grupos en estudios de ePPND de monos *Cynomolgus*. El tamaño de los grupos en los estudios de ePPND debe producir un número suficiente de crías (6 a 8 por grupo en el día 7 posnatal) para evaluar el desarrollo posnatal y brindar la oportunidad de una evaluación especializada si es necesario (p. ej., sistema inmunitario).

La mayoría de los estudios de ePPND acumulan animales preñados durante semanas y meses. Se debe considerar la posibilidad de poner fin a la acumulación de animales preñados en el estudio y adaptar el diseño del estudio (por ejemplo, mediante cesárea) cuando las pérdidas prenatales en un grupo de prueba indiquen un efecto relacionado con el tratamiento.

Se fomenta la reutilización de animales maternos tratados con vehículos control.

Si existe algún motivo de preocupación de que el mecanismo de acción pueda tener un efecto sobre la EFD o la pérdida de la gestación, se pueden realizar estudios en un número limitado de animales para confirmar el peligro.–

El patrocinador debe justificar el diseño del estudio si se utilizan otras especies de NHPs. Los estudios de toxicidad para el desarrollo en los NHPs descritos anteriormente son sólo estudios de identificación de peligros; por lo tanto, podría ser posible realizar estos estudios utilizando un grupo de control y un grupo de dosis, siempre que exista una justificación científica para el nivel de dosis seleccionado. Un ejemplo de justificación científica adecuada sería un anticuerpo monoclonal que se une a una diana soluble con un régimen de dosificación clínica destinado a saturar la unión a la diana. Si se puede demostrar tal saturación de la unión a la diana en la especie animal seleccionada y existe un múltiplo de exposición de hasta 10 veces por encima de los niveles terapéuticos del medicamento, un nivel de dosis única y un grupo de control proporcionarían evidencia adecuada de peligro para el desarrollo embriofetal.

5.4 Calendario de los estudios

Si se incluyen mujeres en edad fértil en ensayos clínicos antes de obtener información sobre los efectos sobre el desarrollo embriofetal, es conveniente una gestión adecuada del riesgo clínico, como el uso de métodos anticonceptivos altamente eficaces, conforme a guía ICH M3 R2.

Para los medicamentos biológicos farmacológicamente activos solo en NHPs, cuando existen suficientes precauciones para evitar el embarazo, se puede realizar un estudio EFD o ePPND durante la Fase III, y presentar el informe en el momento de la solicitud de comercialización. Cuando un patrocinador no pueda tomar precauciones suficientes para evitar el embarazo en los ensayos clínicos, debe presentarse un informe completo de un estudio de EFD o un informe provisional de un estudio de ePPND antes del inicio de la Fase III.

Criterios de valoración que deben incluirse en un informe provisional de un estudio de ePPND en NHPs:

- Datos de la madre: supervivencia, observaciones clínicas, peso corporal, datos de exposición gestacional (si están disponibles), cualquier criterio de valoración específico de la PD;
- Datos de preñez: número de animales preñados iniciados en el estudio, estado de preñez tanto al final de la organogénesis (día de gestación (GD) 50) como en GD100, ocurrencia de abortos y momento de los abortos. No es necesario realizar determinaciones ecográficas del tamaño fetal en el informe provisional; no se consideran esenciales; ya que se dispondrá del peso real al nacer;
- Datos de resultados del embarazo: número de nacidos vivos/muertos, peso del lactante al nacer, supervivencia del lactante y peso corporal al séptimo día posparto, evaluación morfológica externa cualitativa (es decir, confirmación de que el aspecto está dentro de los límites normales), datos de exposición del lactante (si están disponibles), cualquier criterio de valoración específico de la PD en el lactante, si procede.–

Cuando el medicamento es farmacológicamente activo sólo en NHPs y su mecanismo de acción genera serias preocupaciones sobre el desarrollo embriofetal, la etiqueta debe reflejar la preocupación sin justificar un estudio de toxicidad del desarrollo en NHP y, por lo tanto, se debe evitar la administración a mujeres en edad fértil.

6. Carcinogenicidad

La necesidad de una evaluación específica del potencial carcinogénico de un biofarmáco debe determinarse con respecto a la población clínica prevista y la duración del tratamiento. Cuando se justifique una evaluación, el patrocinador debe diseñar una estrategia para abordar el peligro potencial.

Esta estrategia podría basarse en un enfoque de ponderación de la evidencia, incluida una revisión de datos relevantes de diversas fuentes. Las fuentes de información pueden incluir datos publicados (por ejemplo, información de modelos transgénicos, knock-out o de enfermedades animales, enfermedades genéticas humanas), información sobre efectos de clase, información detallada sobre la biología de la diana y el mecanismo de acción, datos *in vitro*, datos de estudios de toxicidad crónica y datos clínicos. En algunos casos, la información disponible puede ser suficiente para abordar el potencial carcinogénico e informar el riesgo clínico sin estudios no clínicos adicionales.

El mecanismo de acción de algunos medicamentos biológicos podría generar preocupación con respecto a su potencial carcinogénico (p. ej., inmunosupresores y factores de crecimiento). Si el peso de la evidencia respalda la preocupación sobre el potencial carcinogénico, los bioensayos en roedores no están justificados. En este caso, el peligro potencial se puede abordar mejor mediante el etiquetado del medicamento y las prácticas de gestión de riesgos. Sin embargo, cuando el peso de la evidencia no está claro, el patrocinador puede proponer estudios adicionales que podrían mitigar la preocupación basada en el mecanismo (ver esta Guía, Sección 4.8).

Para medicamentos sobre los que no se conozcan suficientemente las características específicas y el modo de acción en relación con el potencial carcinogénico, podría ser adecuada una evaluación más exhaustiva (por ejemplo, comprensión de la biología de la diana relacionada con la posible preocupación carcinogénica, inclusión de criterios de valoración adicionales en estudios de toxicidad).

Si el peso de la evidencia de esta evaluación más extensa no sugiere potencial carcinogénico, no se recomiendan pruebas no clínicas adicionales. Alternativamente, si el peso de la evidencia sugiere una preocupación sobre el potencial carcinogénico, entonces el patrocinador puede proponer estudios no clínicos adicionales que podrían mitigar la preocupación, o la etiqueta debe reflejar el problema.

La evaluación del potencial carcinogénico de un medicamento específico se utiliza para comunicar el riesgo y aportar información para el plan de gestión de riesgos junto con propuestas de etiquetado, seguimiento clínico, vigilancia poscomercialización o una combinación de estos enfoques.

Los bioensayos en roedores (o estudios de carcinogenicidad a corto plazo) con medicamentos homólogos suelen tener un valor limitado para evaluar el potencial carcinogénico del candidato clínico.

Se pueden considerar enfoques alternativos a medida que se desarrollen nuevas estrategias/ensayos.

- ▶ **ICH Official web site : ICH. (s.f).** <https://www.ich.org/page/safety-guidelines>
- ▶ **ICH S5 (R2) Guideline:** Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products and Toxicity to Male Fertility; June 1993.
- ▶ **ICH S1A Guideline:** Guideline on the Need for Carcinogenicity Studies for Pharmaceuticals; November 1995.
- ▶ **ICH M3 (R2) Guideline:** Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorisation for Pharmaceuticals; June 2009.
- ▶ **ICH S9 Guideline:** Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals; November 2008.
- ▶ **Pentsuk N, Van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer:** new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. Birth defects research (Part B) 2009; 86: 328-344.
- ▶ **Jarvis P, Srivastav S, Vogelwedde E, Stewart J, Mitchard T, Weinbauer G. The Cynomolgous Monkey as a model for Developmental Toxicity Studies:** Variability of Pregnancy losses, Statistical power estimates, and Group Size considerations. Birth Defects Research (Part B) 2010, 89: 175-187.



Documentos Relacionados

- 1 **Guía ICH S5:** Detección de Toxicidad Reproductiva y del Desarrollo de los Medicamentos Humanos
- 2 **Guía ICH S1A:** La Necesidad de Estudios de Carcinogenicidad en Medicamentos
- 3 **Guía ICH M3:** Estudios de Seguridad no clínicos para la realización de ensayos clínicos en humanos y autorización de comercialización de medicamentos
- 4 **Guía ICH S9:** Evaluación No Clínica para Medicamentos Contra el Cáncer (En proceso de emisión)

www.gob.mx/cofepris



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



COFEPRIS
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN
CONTRA RIESGOS SANITARIOS



gob.mx/cofepris