

Estudios No Clínicos para Productos Análogos y Derivados del Plasma

DIAPOSITIVA 1

Esta presentación cubrirá la División de Hematología (Division of Hematology, "DH"), en la Oficina de Investigación y Revisión Hematológica del CBER, y cómo la División revisa estudios no clínicos y preclínicos realizados para apoyar las solicitudes para los productos de la DH.

DIAPOSITIVA 2

Como ya sabrán, el CBER tiene tres oficinas: La Oficina de Vacunas, la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas, y la Oficina de Sangre. La Oficina de Sangre tiene tres divisiones: la División de Solicitudes Sanguíneas (Division of Blood Applications, o "DBA"), La División de Hematología, o DH, y la División de Enfermedades Emergentes y Transmitidas por Transfusiones (Division of Emerging and Transfusion-Transmitted Diseases, o "DETTD").

DIAPOSITIVA 3

Esta charla revisará la regulación de los productos en la División de Hematología. Esta división tiene cuatro laboratorios. El Laboratorio de Derivados del Plasma regula las inmunoglobulinas, antitoxinas, antivenenos y algunos otros productos, como el inhibidor de proteasa alfa-1, usado en una enfermedad de deficiencia congénita.

El Laboratorio de Hemóstasis, o LH, tiene una amplia variedad de productos involucrados en la coagulación, tales como factores de coagulación que pudieran ser proteínas derivadas del plasma o análogas, producidas a partir de tecnología recombinante. Igualmente, este laboratorio regula los selladores de heridas y los productos combinados de dispositivo y producto biológico. Estos dispositivos son diferentes a los dispositivos mencionados en la presentación titulada "Revisión de los Dispositivos Médicos en el CBER". Para los productos combinados de dispositivo y producto biológico revisados en el Laboratorio de Hemóstasis, sólo se revisa la parte biológica, no la parte de dispositivo. La parte de dispositivo se encuentra bajo la responsabilidad del Centro para Dispositivos y Salud Radiológica (Center for Devices and Radiological Health, "CDRH"). El laboratorio de Bioquímica y Biología Vasculare regula las proteínas vasculares, los extensores de volumen, portadores artificiales de oxígeno, e inhibidores de encimas, como la Hemina.

Y, el Laboratorio de Hematología Celular, (Laboratory of Cellular Hematology, o "LCH"), regula los productos celulares, como los glóbulos rojos, los glóbulos blancos, los dispositivos de almacenamiento del plasma, los anticoagulantes, y los dispositivos de recolección.

Por lo tanto, como pueden observar, hay una amplia gama de productos que son regulados por la División de Hematología, comenzando por productos derivados de la sangre y el plasma, que se han usado por mucho tiempo en la clínica con buenos antecedentes de seguridad, y proteínas análogas recombinantes. También hay algunos productos novedosos, como los portadores artificiales de oxígeno.

DIAPOSITIVA 4

¿Cuál es el fundamento legal para que la FDA pida estudios en animales? Primero, el término "estudios en animales" comúnmente se usa de manera intercambiable con los

términos estudio de “laboratorio no clínico” o “preclínico”. Por lo que oirán todos estos términos a lo largo de esta presentación.

Para los productos biológicos, está la Ley de Servicios de la Salud Pública (Public Health Service Act). Ella establece los requisitos para la licencia de los productos biológicos, un requisito para la introducción al comercio interestatal. El Código de Reglamentos Federales (Code of Federal Regulations, o “CFR”), especifica que para que una compañía obtenga una licencia de producto biológico, necesitan presentar una solicitud de licencia para productos biológicos (biologics license application, o “BLA”). En esta BLA, están en la obligación de suministrar datos derivados de estudios de laboratorios no clínicos y estudios clínicos que demuestren la seguridad, pureza y potencia – en otras palabras, la seguridad y eficacia de estos productos cuando se usan en seres humanos.

Para que estos estudios clínicos de hecho se realicen, el patrocinador necesita presentar una solicitud de nuevo fármaco experimental (investigational new drug, o “IND”). En esta solicitud, los estudios no clínicos deben mostrar la seguridad adecuada del producto biológico bajo consideración. Esto significa que los estudios en animales muestren que es razonablemente seguro comenzar el estudio propuesto en seres humanos. Sólo entonces puede comenzar el estudio clínico.

DIPOSITIVA 5

¿Cuál es el objetivo de realizar estudios no clínicos? Los estudios no clínicos en animales – también conocidos como estudios de “farmacología y toxicología” (estudios PT, por sus siglas en inglés) – se llevan a cabo para medir la posible toxicidad en los sujetos clínicos.

DIPOSITIVA 6

No se puede hablar de toxicología sin hablar de la prueba general de toxicidad, que es la unidad básica en las pruebas de toxicología. La prueba general de toxicidad es un estudio en animales que se puede realizar en ratas, pero también en ratones, y algunas veces en perros y monos. Se puede pensar sobre la prueba general de toxicidad en términos de su diseño como estudio clínico. La misma contiene grupos de tratamiento y grupos de control. Contiene un método de control del sesgo, como la aleatorización. Tiene un rango de dosificación que va desde dosis bajas hasta dosis altas. Esto se hace para establecer una respuesta de dosis de la toxicidad observada. Por ejemplo, se puede observar este tipo de respuesta: dosis baja, segura. La dosis media muestra algo de toxicidad. Para la dosis alta, se confirma la toxicidad y es incluso exacerbada.

Igualmente, la prueba general de toxicidad se usa para establecer un “nivel de efecto adverso no observable” o un “nivel de efecto observable”. Estos son niveles usados en toxicología para decidir a qué dosis es seguro usar un compuesto, asegurando así que el compuesto sea seguro para usar a la dosis farmacológica.

DIPOSITIVA 7

La prueba general de toxicidad es exhaustiva y detallada. ¿Qué significa eso en la práctica? Esta es una lista de los componentes que son parte de esta prueba: Incorpora observaciones clínicas de los animales hechas al lado de la jaula varias veces al día.

Estas observaciones se basan en un protocolo pre-establecido, donde el personal de laboratorio maneja los animales y realiza observaciones detalladas en búsqueda de signos

de toxicidad a horas pre-determinadas todos los días, digamos, antes y después de la dosis, en el día cinco, y antes del sacrificio final.

La prueba general de toxicidad incluye observar parámetros mensurables. Estos parámetros incluyen las químicas clínicas, tales como las enzimas del hígado, tales como la coagulación, los hematocritos; patología macroscópica, como la apariencia y peso de los órganos; y la histopatología de los órganos fisiológicos principales, en otras palabras, crear láminas para cada órgano o tejido de interés y examinarlas microscópicamente para detectar cualquier signo de toxicidad.

DIPOSITIVA 8

La prueba general de toxicidad puede ser exploratoria y confirmatoria. Por ejemplo, no es informativo utilizar dosis que son tan tóxicas que todos los animales perecen durante el experimento. A menudo, en un primer estudio, llamado estudio exploratorio, se usan varias dosis, y se determinan las dosis que pudieran ser significativamente utilizadas en un estudio confirmatorio. Entonces, en el estudio principal se podrán usar tres grupos – uno con una dosis donde no se observan efectos en el bienestar del animal, luego uno con una dosis donde los animales muestran algunos signos de toxicidad que preceden a la toxicidad absoluta, y luego uno con una dosis que confirma la toxicidad. Tal diseño sería muy informativo no sólo para determinar el perfil de toxicidad del compuesto, sino también para diseñar un estudio clínico que asegure la seguridad de los pacientes.

La prueba general de toxicidad podría ser aguda, pero normalmente es una prueba de dosis repetida, porque un estudio de dosis repetida es el estudio más informativo. Igualmente, puede ser personalizado. Se pueden agregar criterios de valoración de seguridad farmacológica, como por ejemplo, medir los gases pulmonares. Esta presentación cubrirá la seguridad farmacológica un poco más adelante. Igualmente, se puede añadir criterios de valoración de inmunogenicidad y medir la respuesta del anticuerpo.

Si le preocupa, se puede añadir una histopatología más detallada. Por ejemplo, si el efecto tóxico del producto biológico o fármaco incluye toxicidad del sistema nervioso central, entonces puede recolectar y analizar más láminas del cerebro, y examinarlas para detectar señales de toxicidad.

Después de enumerar todos estos atributos de la prueba general de toxicidad, la pregunta que uno debe hacerse es: ¿hay algún diseño universal? ¿Se puede en realidad diseñar una prueba general de toxicidad que pudiera usarse para analizar la toxicidad de todos esos productos? La respuesta corta es no.

El motivo para esta respuesta es la amplitud y el alcance de los productos regulados por el CBER. Existen productos muy antiguos cuya toxicidad en la clínica es muy bien conocida. Por lo que no se necesita realizar un estudio muy extenso. En vez de eso, se adopta un enfoque más enfocado y directo. Pero hay productos que son tan novedosos que en realidad se necesita indagar más exhaustivamente, porque no se conoce la posible constelación de toxicidades que podrían ocurrir.

DIPOSITIVA 9

Existe otro factor que hace que la regulación de los productos biológicos sea más compleja que la de las moléculas pequeñas. Y es la complejidad estructural de los productos biológicos. Este es un ejemplo:

Esta es la fórmula estructural de la Warfarina, la cual es un anticoagulante de molécula pequeña. La fórmula estructural es una representación gráfica de la estructura química de un compuesto. Una vez que se conoce la estructura química de la warfarina y se escribe su fórmula, entonces se sabe de qué farmacéutico se trata. Sintetizar esta estructura química significa sintetizar la warfarina.

Esta es una rendición en dibujos animados de la estructura de la antitrombina III, una proteína y un producto biológico que está sujeto al requisito de licencia para ser usado en algunos trastornos donde también se puede usar la warfarina. Sin embargo, hasta allí llegan las similitudes.

Cuando se habla de la estructura química de la antitrombina III, se podría estar hablando de su secuencia o de "la estructura primaria". Sin embargo, observen que su fórmula estructural no se exhibe de la misma forma que para la warfarina. No hay suficiente espacio en esta diapositiva para mostrar la fórmula estructural completa para la antitrombina III. La razón de esto es porque la estructura primaria de la antitrombina III es grande, mucho más grande que la de la warfarina. Contiene 430 aminoácidos, contiene azúcares, y contiene iones. Además, aún escribiendo explícitamente estos 430 aminoácidos, azúcares e iones no le darían como resultado la antitrombina III. Más importantemente, sintetizar estos 430 aminoácidos, azúcares e iones no le darían como resultado la antitrombina III.

DIAPPOSITIVA 10

Eso es porque, además de la estructura primaria, la antitrombina III también tiene una estructura secundaria. Esto significa que tiene hélices, espirales y láminas beta en diferentes partes de su secuencia. Además, aparte de ello, la antitrombina III tiene una estructura terciaria, también llamada estructura global, que en este caso se mantiene unida por los tres enlaces de disulfuro que contiene. Una gran cantidad de proteínas también pueden tener una estructura cuaternaria debido a la homodimerización o a la heterodimerización.

Así pues, la estructura de la antitrombina III y otros productos biológicos es bastante compleja. Debido a esta complejidad, cuando se evalúa la potencia y la seguridad de los productos biológicos, se debe tomar en cuenta su estructura. Uno debe asegurarse de que la estructura primaria esté correcta, que la estructura secundaria esté correcta, y que la estructura terciaria esté correcta, a fin de estar seguro que el producto biológico es seguro y efectivo.

DIAPPOSITIVA 11

La FDA ha promulgado una orientación para ayudar a diseñar un programa para evaluar la toxicidad de los productos biológicos y reconoce la complejidad de los productos biológicos. La batería de estudios no clínicos para evaluar la seguridad de los productos farmacéuticos se establece en dos orientaciones. La que más se usa es la ICH S6 y se titula Evaluación Preclínica de la Seguridad de los Productos Farmacéuticos Derivados de la Biotecnología (Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals).

Esta orientación aplica a la mayoría de los productos regulados en la División de Hematología, porque la mayoría de estos productos de hecho se derivan por medio de un programa manufacturero de biotecnología.

Otra orientación que trata la evaluación preclínica de la seguridad es la ICH M3, titulada “Estudios No Clínicos de Seguridad para la Realización de Ensayos Clínicos de Productos Farmacéuticos en Seres Humanos (Nonclinical Safety Studies for Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals).

DIAPOSITIVA 12

Esta es una comparación lado a lado de las orientaciones ICH-S6 e ICH-M3 (se debe destacar que a la fecha en que se redactó esta presentación, había revisiones en progreso para ambas orientaciones en el ICH). Se hace bastante claro que hay una gran cantidad de coincidencias entre las dos. Ambas orientaciones recomiendan que se realicen estudios de farmacología de seguridad, la evaluación de exposición por medio de estudios farmacocinéticos y toxicocinéticos, estudios de toxicidad de una sola dosis, estudios de toxicidad de dosis repetidas, desempeño productivo, toxicidad general, y carcinogenicidad.

Sin embargo, hay dos áreas específicas en el documento S6 que son de particular importancia para los productos biológicos: la especificación del material de la prueba y los estudios de inmunotoxicidad. ¿Por qué?

DIAPOSITIVA 13

Primero, ¿por qué es importante la especificación del material de prueba? Como ya se mencionó con respecto a la complejidad de la estructura de un producto biológico, la especificación del material de prueba debe tomar en cuenta la integridad estructural del producto biológico. Eso quiere decir las estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, las cuales son todas muy importantes para determinar la potencia de la actividad del producto biológico.

Especificar el material de prueba también significa tomar en cuenta la glicosilación y otras modificaciones post-traslación, que juegan un papel muy importante en la depuración del producto biológico. La depuración se vuelve un parámetro esencial al determinar la dosis del producto biológico.

Estrechamente relacionado con la especificación del material de prueba se encuentra el asunto de las impurezas. Ya que los productos biológicos se producen a partir de tan complejos materiales iniciales, como la sangre o un cultivo de células, existe una gran cantidad de proteínas en esa mezcla. A partir de esa mezcla, se necesita purificar la proteína de interés, el producto biológico. Así pues, las impurezas en el producto final podrían derivarse de sustancias que se co-purifican con el producto biológico durante la purificación.

Otro asunto de inquietud que surge de los materiales iniciales de sangre y cultivos celulares es el asunto de los agentes adventicios, tales como virus o bacterias que pudieran estar presentes. Así pues, el proceso manufacturero necesita asegurar que todos los agentes potencialmente dañinos sean eliminados. En consecuencia, el proceso de purificación es muy a menudo bastante complejo, y las impurezas que surgen del proceso de purificación podrían de hecho encontrarse presentes en el producto final.

La orientación S6 especifica que el énfasis debe colocarse en la purificación. No es eficiente diseñar un programa preclínico que busque medir y evaluar las impurezas. La fabricación debe asegurar una purificación robusta de cualquier y toda impureza. Sin embargo, si el proceso de purificación no se encarga de todo, entonces se debe realizar un análisis – una evaluación de riesgo de cuál es el riesgo de exposición de esta impureza a los seres humanos. En tal análisis, todos los datos de cosas tales como estudios en animales, la literatura, y los estudios clínicos deben tomarse en cuenta.

DIAPOSITIVA 14

La seguridad de los excipientes es otro asunto de especial interés en los productos biotécnicos. Muy frecuentemente se añaden excipientes a la formulación final del producto biológico debido a la naturaleza propia del producto biológico. Con frecuencia son inestables. Los productos biológicos necesitan ser estables para asegurar la potencia, por lo que hay excipientes que se añaden a la formulación final.

Hay una orientación emitida por la FDA llamada Orientación para Estudios No Clínicos de la Industria para la Evaluación de la Seguridad de los Excipientes Farmacéuticos (Guidance for Industry Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients). Esta orientación clarifica y establece el programa que debe seguirse para asegurar que los excipientes sean seguros. Sin embargo, dicho esto, debemos mencionar que los excipientes nuevos son poco comunes. Los fabricantes muy a menudo usan excipientes para los cuales ya se ha acumulado una base de datos.

Por lo tanto, cuando la FDA recibe una nueva solicitud de producto biológico, se chequea el excipiente, tanto en su cantidad como la exposición esperada. Luego se realiza una comparación de la exposición con otros productos con licencia con un perfil de seguridad clínica conocido.

DIAPOSITIVA 15

Un recurso muy útil es la Base de Datos TOXNET de la Biblioteca Nacional de Medicina, que es parte de los Institutos Nacionales de la Salud. Es una página Web con capacidad de búsqueda. Y es gratis.

En la izquierda de esta diapositiva hay una lista de todas las bases de datos con capacidad de búsqueda, incluyendo una base de datos de sustancias peligrosas, una base de datos de carcinogenia, y una base de datos de desarrollo, toxicidad reproductiva, [y] genotoxicidad. Uno hace clic en la base de datos, ingresa el nombre de un excipiente químico de interés, y luego se tiene acceso a una tremenda cantidad de información sobre los estudios conocidos para ese químico.

DIAPOSITIVA 16

Otro recurso muy bueno para evaluar la seguridad de los excipientes es la Base de Datos del Programa Nacional de Toxicología (National Toxicology Program, o “NTP”). El NTP es parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos. Se encarga de realizar investigaciones relacionadas con la carcinogenia y la genotoxicidad de los químicos. La base de datos tiene capacidad completa de búsqueda, está muy bien anotado, y también es gratis para el público. Hay otras bases de datos gratis y de propiedad exclusiva que la FDA puede usar; las dos que aquí se mencionan son sólo algunos ejemplos.

DIPOSITIVA 17

Esta diapositiva muestra un ejemplo de un problema que la FDA enfrenta muchas veces. Una nueva solicitud viene a la FDA, con todos los estudios animales hechos, pero usando material que, debido a cambios en el proceso manufacturero, es diferente al material del producto final para el cual se busca la licencia.

Por ejemplo, durante el desarrollo del producto, el fabricante puede haber agregado un paso final de tratamiento de calentamiento o nanofiltrado durante el proceso manufacturero para hacer el producto más seguro. Pero este paso adicional en el proceso manufacturero puede haber cambiado el producto final. Debido a que los productos biológicos son tan complejos, eso podría cambiar la estructura química del producto biológico, o podría cambiar el perfil de impurezas del producto biológico. Por lo tanto, la FDA necesita averiguar cómo se compara el producto final con el producto para el cual se realizaron los estudios en animales. ¿Es seguro y efectivo? Esta comparación se llama estudio de comparabilidad. Los estudios de comparabilidad se pueden hacer in vitro e in vivo.

A menudo la FDA recibe estudios in vitro que comparan las estructuras primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria de dos productos. El patrón de glicosilación del producto farmacéutico final se chequea para ver como se compara con el predecesor. La FDA pide a los patrocinadores que midan la potencia, tales como las actividades enzimáticas, para ver como se comparan con el predecesor

Si la FDA no está satisfecha con la comparabilidad bioquímica, es decir, si los dos productos no muestran comparabilidad en los estudios in vitro, entonces se pueden realizar los estudios de comparabilidad in vivo, en animales. A menudo éstos son estudios farmacocinéticos y de biodistribución, es decir, que se compara la disposición del predecesor con el producto farmacéutico final en un estudio en animales observando cómo estará distribuido, cuál es la exposición total, etcétera. Estos parámetros están más relacionados con la eficacia del producto biológico. Pero un estudio de comparabilidad también podría ser una comparación del perfil de seguridad. En tal estudio, se puede comparar la seguridad y toxicidad potencial del predecesor y del producto farmacéutico final en un animal. La FDA podrá solicitar que se realice tal estudio si lo estima necesario.

DIPOSITIVA 18

Ahora veamos algunas consideraciones específicas de inmunogenicidad. ¿Por qué es importante la inmunogenicidad para los productos biológicos? Un organismo animal reconoce a los productos biológicos humanos como distintos. Por lo tanto, ellos originarán una respuesta inmunológica en los animales. Puesto en términos simples, los animales formarán anticuerpos al producto biológico humano, y la presencia de anticuerpos podría confundir o viciar el resultado y la interpretación del estudio, especialmente el estudio de toxicidad de dosis repetida.

Los estudios de dosis son repetidos porque la inmunogenicidad no aparece de inmediato, es en su mayoría retrasada. Debido a que la formación de anticuerpos podría de hecho neutralizar el efecto del producto biológico, los datos que se obtienen del estudio podrían estar viciados. Se podría creer que no hay toxicidad del producto cuando de hecho el producto ni siquiera es activo en el animal debido a haber sido neutralizado por los anticuerpos. Es por eso que en los productos biológicos, muy a menudo hay estudios de

dosis repetidas que duran sólo una o dos semanas, con un periodo de observación de dos semanas después del estudio repetido, debido al inicio de la respuesta del anticuerpo.

DIAPOSITIVA 19

Aun cuando se sabe que se obtendrá una respuesta inmune a la una o dos semanas, esta respuesta inmune podría aportar información importante, especialmente cuando se comparan dos formulaciones distintas del mismo producto biológico. Por lo tanto, la respuesta inmunogénica a menudo debe ser caracterizada. El tipo de respuesta del anticuerpo, el número de animales que respondieron, así como también la actividad neutralizadora son todas piezas importantes de información para interpretar los datos del estudio.

DIAPOSITIVA 20

Otra área de importancia cuando se analiza la inmunogenicidad de un producto biológico es el estudio de inmunogenicidad comparativa en animales. Por ejemplo, si ya hay una proteína o un producto biológico derivado del plasma en el mercado que tiene una buena trayectoria de inmunogenicidad en los pacientes, es esencial comparar la inmunogenicidad del producto nuevo, como por ejemplo un producto recombinante, en los animales, lado a lado con el producto con buena trayectoria de seguridad. Esto puede suministrar información importante sobre la inmunogenicidad para el nuevo producto recombinante.

DIAPOSITIVA 21

Otra área de interés específico para los productos regulados en la División de Hematología se refiere a la nueva ruta de administración de un producto biológico existente. Digamos por ejemplo que existen compuestos en el mercado que ya han sido aprobados para su aplicación intravenosa, y una empresa quiere usar el mismo producto pero ahora quiere administrarlo de manera subcutánea.

Existe una orientación muy buena, aun en forma de borrador, que ha sido publicada en la página Web de la FDA, llamada Orientación para la Industria y el Personal de Revisión, Evaluación de Seguridad No Clínica para Fármacos y Productos Formulados Destinados para Administración por Ruta Alternativa (Guidance for Industry and Review Staff, Nonclinical Safety Evaluation for Formulated Drugs and Products Intended for Administration by an Alternate Route). La orientación establece las formas de evaluar la seguridad de una nueva ruta de administración.

Un conjunto de estudios recomendado son los estudios puente farmacocinéticos que compara la antigua ruta de administración con la nueva. ¿Qué se aprende de este tipo de estudios? Se aprenden varias cosas con respecto a la dosis y a la eficacia de la nueva dosis, pero también se aprende información que podría ser importante para el análisis de la seguridad. Por ejemplo, si se observa una exposición mayor con la nueva ruta de administración, digamos que el área por debajo de la curva para la nueva ruta es más grande para la misma dosis, entonces es posible que se tenga que pedir al patrocinador que mire la toxicidad de la nueva ruta de administración, porque ahora se tienen cantidades más grandes del producto biológico en el organismo.

Igualmente, otra cosa que se compara en tales estudios puente es la depuración. Por ejemplo, si el producto biológico usado en la nueva ruta de administración es depurado más rápidamente que en la ruta antigua de administración, entonces es posible que se

tenga que ajustar la dosis en la clínica porque ahora se tienen menos cantidades de este fármaco en el organismo.

Otra área que a menudo se observa es la posibilidad de formación de neoantígenos, lo que significa que al aplicar el producto biológico por una ruta de administración diferente, uno puede hacerlo más inmunogénico, y por lo tanto crear más anticuerpos al mismo. Eso es una posibilidad, y la FDA busca observar tal tipo de respuestas usando diferentes métodos, incluyendo histopatologías del sitio local. Por lo tanto, además de observar la inmunogenicidad sistémica, uno chequea la inmunogenicidad del sitio local usando histopatologías.

DIAPPOSITIVA 22

Ahora hablaremos un poco sobre los estudios de seguridad farmacológica, que es un área de estudios donde se proporciona un montón de información para la seguridad de los productos biológicos. Éstos son estudios que se enfocan en las toxicidades específicas de los órganos, tales como la seguridad cardiovascular, la hipertensión y la hipotensión. El potencial trombogénico del nuevo producto biológico es otra área que se observa muy de cerca.

La batería estándar de estos estudios se incluye en la orientación del ICH conocida como “7A” la cual, al igual que con todas las orientaciones del ICH, la FDA ha implementado. Otra cosa que los patrocinadores podrían hacer, y a menudo hacen, es incorporar estos criterios de valoración de seguridad farmacológica en el estudio general de toxicidad. De esta forma, uno puede usar menos animales combinando los estudios, y por lo tanto refinando dichos estudios.

DIAPPOSITIVA 23

Aquí hay un par de ejemplos de la vida real con los que se ha encontrado la FDA al revisar solicitudes en la práctica cotidiana. Comencemos con algunos hallazgos en animales que no se observaron en la clínica. El ejemplo involucra a una preparación de inmunoglobulina humana que ocasionó una hemólisis de glóbulos rojos dependiente de la dosis, seguida de una anemia aguda en conejos, como en el caso de la anemia hemolítica.

El patrocinador usó una formulación de inmunoglobulina aprobada, completamente segura en la clínica y con una trayectoria de seguridad comprobada, como control en un estudio con conejos. Sin embargo, en este estudio algunos conejos sufrieron de anemia hemolítica donde se observó lisis de los glóbulos rojos. Tras una investigación, se descubrió que esta toxicidad dependía de la dosis y, a dosis altas, ocasionó el deceso de todos los conejos.

Los glóbulos rojos de los conejos contienen galactosa 1-3 en sus paredes celulares. Sin embargo, las células humanas no contienen esta modificación, y 1 por ciento de las inmunoglobulinas que circulan en nuestra sangre son inmunoglobulinas antigal. Por lo tanto, se determinó que el producto derivado de humanos contenía anticuerpos que se vinculaban a los glóbulos rojos de los conejos, ocasionando así su hemólisis. Esto explica el efecto dosis-respuesta observado – a dosis más altas, mayores cantidades de anticuerpos, y por lo tanto una anemia hemolítica más aguda.

¿Qué se aprendió de este estudio? Que la dosis debe limitarse en los estudios con conejos. Una dosis más pequeña en este modelo también permite obtener un cuadro más

realista de la toxicidad que no se encuentra enmascarado por el artefacto dependiente del modelo, es decir, la anemia hemolítica. Como nota secundaria, estos estudios en conejos fueron muy importantes porque eran un modelo para una enfermedad específica, por lo que usar un modelo animal diferente no era una opción.

DIAPOSITIVA 24

El tercer ejemplo corresponde a una aprobación exitosa. La solicitud era para un producto biológico con un ingrediente activo que es una proteína humana recombinante. Estaba indicado para la prevención de eventos trombóticos en pacientes que tenían deficiencia hereditaria de esta proteína. El proceso de purificación incluyó un nanofiltrado y un tratamiento terminal de calor seco para la eliminación e inactivación viral.

DIAPOSITIVA 25

Se realizaron varios estudios de seguridad toxicológica para respaldar la solicitud. Se realizaron estudios de una sola dosis tanto en ratas como en perros. Se realizaron estudios de dosis repetida. Se realizaron dos estudios de 28 días en ratas; uno incluyó la toxicocinética para medir la exposición. Se realizó un estudio de catorce días en monos. También se realizaron estudios reproductivos en ratas, así como también estudios de genotoxicidad in vitro e in vivo.

DIAPOSITIVA 26

El diseño y la conclusión de los estudios de seguridad se presentan en esta diapositiva. Estos estudios se realizaron de conformidad con las buenas prácticas de laboratorio con rangos de dosis y controles. Las dosis más altas usadas en los estudios de efectos agudos y en los estudios repetidos fueron aproximadamente 9 veces más grandes que la dosis diaria máxima, y aproximadamente 5 veces más grandes que la dosis diaria en seres humanos, incluyendo estudios reproductivos. Más importantemente, las toxicidades observadas a los niveles de dosis más altos se debieron a un efecto farmacológico exagerado al nivel de dosis humana múltiple. Éstos fueron todos transitorios, y no hubo ningún efecto neutralizador debido a la formación de anticuerpos, lo que significa que los resultados de los estudios repetidos podían ser bien interpretados.

DIAPOSITIVA 27

Esta es una tabulación de los estudios de farmacocinética y bio-distribución realizados durante la etapa preclínica del desarrollo de este producto biológico. Ellos incluyen estudios de toxicocinética en perros y ratas, una comparación de lotes con diferentes procesos de desarrollo, y varios estudios que comparan productos biológicos recombinantes y de plasma humano, por ejemplo, en monos, pero también en ratas.

DIAPOSITIVA 28

Algunos de estos estudios farmacocinéticos y de bio-distribución se realizaron después de un cambio durante el proceso manufacturero, y después de haber completado los estudios de toxicidad en animales. Este cambio manufacturero incluyó la adición de un paso de nanofiltrado y calor seco terminal. Esto ocasionó cambios en los perfiles de agregación y desamidación de este producto biológico. Debido a esto, la compañía realizó estudios farmacocinéticos y de bio-distribución en animales. Los parámetros farmacocinéticos de dos estudios diferentes que usaron productos tratados con calor y sin tratar con calor, respectivamente, mostraron valores similares de depuración, exposición sistémica, y vida

media en ratas. Por lo tanto, se descubrió que no había diferencia en la exposición y distribución de este producto biológico después de que ocurrieron los cambios.

DIPOSITIVA 29

Como ya se mencionó, los estudios de comparabilidad incluyen una comparación entre el producto antiguo y el producto nuevo, que es un producto recombinante. Esto frecuentemente significa comparar un producto para el cual ya existe una base de datos de seguridad sustancial con un producto nuevo que es más novedoso. Este también fue el caso en esta solicitud.

Existe un producto derivado del plasma análogo al producto en esta solicitud. Este producto existente había estado en el mercado por muchos años, y la FDA sabía de su larga trayectoria de uso seguro y eficaz. Por lo tanto, se realizó una comparación con la farmacocinética del producto derivado del plasma existente y el nuevo producto biológico prospectivo.

De esta comparación, resultó que los mecanismos de depuración para los productos derivado del plasma y recombinado eran diferentes. El producto recombinado se depuró más rápidamente porque era reconocido por los receptores en el hígado que no reconocieron el producto derivado del plasma. Así pues, su depuración era seis veces más rápida que la del producto derivado del plasma. Esta información de depuración fue muy útil para determinar la dosis inicial humana en el estudio clínico, porque ahora se sabía que se tenía que dosificar de modo diferente, y se tenía que dosificar más frecuentemente debido a la depuración más rápida que ocurría.

DIPOSITIVA 30

Este es un cuadro general de lo que la FDA aprende a partir de los estudios farmacológicos y de toxicidad. En estudios no clínicos en animales, la FDA aprende información sobre la posible toxicidad del producto. En otras palabras, la FDA observa las respuestas tóxicas específicas que podrían acompañar al uso del producto biológico.

La FDA aprende sobre la dosis a la que estas toxicidades se vuelven aparentes. Aun más importante, la FDA aprende sobre la forma de la curva toxicidad/dosis de respuesta. Esto es importante porque si uno descubre una curva pronunciada, que quiere decir que la toxicidad inicial es baja pero aumenta bastante rápidamente, entonces se debe proceder con mucha cautela al escalar las dosis en la clínica. Es importante saber esa información antes de realizar el estudio clínico.

La FDA también aprende sobre los signos y síntomas que podrían preceder a una toxicidad generalizada. Por ejemplo, se sabe que si se observa una trombocitopenia en un paciente, se debe prestar mucha atención, porque podría preceder a una coagulación diseminada, que es una respuesta tóxica mucho más grave. También se aprende sobre la reversibilidad del efecto tóxico, por ejemplo, si un aumento en las enzimas hepáticas está relacionado con un aumento en actividad enzimática debido a la depuración, y por lo tanto es reversible, o si se debe a un daño hepático permanente debido a una toxicidad específica del órgano.

Todos éstos son datos muy importantes para tomar decisiones sobre cosas tales como el uso clínico, la dosificación, y el diseño del estudio clínico.

DIAPOSITIVA 31

Ahora, ¿cómo se usa toda esta información? Desde luego, la FDA la usa para tomar decisiones sobre el producto biológico. La palabra clave a lo largo de la presentación ha sido “seguridad”. Por lo tanto, las decisiones se toman con respecto a la seguridad del producto biológico. La FDA salvaguarda la seguridad de los pacientes o participantes en ensayos clínicos usando una dosis inicial segura, añadiendo pruebas específicas para monitorear señales específicas de toxicidad y, en definitiva, no permitiendo que el estudio clínico prosiga si no es seguro. En algunos casos, esa decisión se toma si la toxicidad es muy alta y la FDA siente que no es seguro proceder en seres humanos. El término usado es “suspender” el nuevo fármaco experimental. En tal caso, el producto biológico no se usa en el ensayo clínico hasta que se haya demostrado que es seguro y el diseño del estudio es seguro. La información obtenida de estudios en animales puede ayudar a la FDA a hacer que el diseño del estudio sea seguro. Por ejemplo, como se mencionó, incorporar los criterios de exclusión para excluir a poblaciones de alto riesgo, podría mejorar el diseño del estudio clínico y hacerlo lo suficientemente seguro para salir de la suspensión clínica.

En conclusión, esta información ayudaría al paciente y a los investigadores médicos a tomar decisiones informadas. Es por eso que esta información se incluye en el prospecto del paquete y en el prospecto del paciente para el paciente, a fin de que tanto el investigador como el paciente puedan tomar decisiones informadas sobre el tratamiento médico.

DIAPOSITIVA 32

Y entonces, culminamos por donde comenzamos: “La toxicología apunta a la vía hacia la seguridad”.

DIAPOSITIVA 33

Estos son sitios Web útiles.

DIAPOSITIVA 34:

Esto concluye la presentación, “Estudios No Clínicos para Productos Análogos y Derivados del Plasma”.

En esta oportunidad quisiéramos reconocer a todos aquellos que contribuyeron a su desarrollo. Gracias.