



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesinas de Belgrano

**Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera de Licenciatura en Farmacia**

**Documentación preclínica exigida por
autoridades regulatorias de países de alta
vigilancia sanitaria. Comparación entre FDA y
EMA.**

Nº 157

María Verónica Bucceri

Tutora: Ricardo Bolaños

Departamento de Investigación
Marzo 2005

Agradecimientos

A mis padres por haberme apoyado siempre a lo largo de las distintas etapas que viví para poder llegar hasta esta instancia.

A mis amigos que estuvieron siempre que los necesité.

A mi novio por tener la paciencia que tuvo mientras desarrollé el presente trabajo.

Al Dr. Ricardo Bolaños por aceptar ser mi tutor de tesina y ayudarme con la realización de la misma.

A la Facultad de Ciencias Exactas - incluyendo en esta mención al decano, la directora de carrera y los profesores de Farmacia – por darme las herramientas para poder ser una Farmacéutica.

A todos...

GRACIAS!!!

Índice

INTRODUCCIÓN	7
MATERIALES Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	8
1) CARACTERIZACIÓN DE LAS SOLICITUDES PARA PRESENTAR LA INFORMACIÓN PRECLÍNICA EN ESTADOS UNIDOS Y UNIÓN EUROPEA	8
a) Estados Unidos de América	8
b) Unión Europea	9
2) EXIGENCIAS REGULATORIAS	9
a) Estados Unidos de América	9
b) Unión Europea	13
3) REQUISITOS REGULATORIOS	18
a) Estados Unidos de América	18
b) Unión Europea	21
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIÓN	30
OTRA BIBLIOGRAFÍA GENERAL CONSULTADA	31
ANEXOS	33

Introducción

La historia de las normas aplicadas a la producción y evaluación de nuevos fármacos refleja la participación creciente de los gobiernos de casi todos los países para asegurar algún grado de eficacia y seguridad por parte de los agentes medicinales distribuidos en el comercio. La primera ley en este sentido, la Federal Food and Drug Act de 1906, se ocupó del transporte interestatal de alimentos y fármacos adulterados o con rótulos equívocos, si bien no obligaba a corroborar la eficacia y seguridad de los medicamentos. Esta ley fue enmendada en 1938 después de haber muerto 100 niños como consecuencia del consumo de una solución de sulfanilamida en dietilenglicol tóxica. Esta reforma se ocupó del rotulado verídico y de la inocuidad de los fármacos. Se exigieron estudios de toxicidad y también que se aprobara la solicitud para la aplicación de nuevos fármacos, antes de que estos pudieran ser distribuidos y promovidos. Sin embargo, no se exigía ningún tipo de prueba de eficacia. Los medicamentos podrían pasar del laboratorio a estudios en humanos sin que las autoridades correspondientes lo aprueben.

Así surgió la farmacología básica clínica en los laboratorios. No había definición rigurosa de eficacia y rara vez se mencionaba la relación beneficio/riesgo. Alrededor de 1960, la talidomida, un hipnótico, fue introducida en Europa. Después de un lapso breve se advirtió que aumentaba la incidencia de un efecto congénito relativamente raro, la focomelia. Pronto alcanzó proporciones epidémicas y la investigación epidemiológica definió que la causa era la talidomida que se consumía al principio del embarazo. La reacción a la demostración de la teratogenicidad de esta droga alcanzó proporciones mundiales. En Estados Unidos culminó en la aprobación de las reformas de Harris-Kefauver a la Food, Drug, and Cosmetic Act, en 1962.

Las reformas recién mencionadas exigen que se realice suficiente investigación farmacológica y toxicológica en animales antes de probar un producto medicinal en humanos.

Los estudios farmacológicos se fueron realizando mundialmente durante varios años como parte de la evaluación preclínica de los productos farmacéuticos de uso humano.^I

Las recomendaciones para la extensión de estudios preclínicos seguros para defender las diferentes etapas del desarrollo clínico difieren entre Unión Europea, Estados Unidos y Japón. Esto da más importancia a la cuestión de si existe o no justificación científica para estas diferencias y si es posible hacer una guía a seguir conjuntamente.^{II}

FDA y EMEA regulan la investigación farmacológica. Los datos farmacológicos y toxicológicos de los estudios en animales (investigación preclínica) son remitidos como parte de una solicitud para una nueva investigación farmacológica. Si estos datos demuestran que el fármaco es suficientemente seguro y eficaz, se llevan a cabo estudios en la especie humana (investigación clínica) divididos en tres fases; luego, los datos de esos estudios son enviados como parte de una nueva aplicación farmacológica.^{III}

El desarrollo de un producto farmacéutico es un proceso que involucra la evaluación de los datos de seguridad de animales y humanos.

Los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicológicos de un nuevo fármaco deben realizarse en animales de acuerdo a unas regulaciones, las Buenas Prácticas de Laboratorio, previo a los estudios en la especie humana. En todos los ensayos con animales se destacan dos principios básicos:

- Los efectos de las sustancias químicas en los animales de laboratorio, con las debidas consideraciones, sean aplicables a los humanos.
- Hacer referencia al hecho de que el empleo de dosis altas en los animales es un método necesario y válido para descubrir posible toxicidad en el hombre.

Puesto que el número de animales utilizados en los estudios de toxicidad es pequeño y el interés se centra en detectar respuestas tóxicas de baja incidencia, deben administrarse dosis superiores con el fin de validar la extrapolación al hombre.

La caracterización de los efectos tóxicos encontrados en los ensayos de seguridad preclínicos es importante para la estimación de una dosis inicial segura para los estudios clínicos y la identificación de parámetros para el monitoreo clínico de los efectos adversos.

Los estudios clínicos se realizan para demostrar la eficacia y seguridad del producto, comenzando con una exposición baja en un número pequeño de sujetos. Esta exposición luego incrementa por la dosis, duración y/o tamaño de grupo de pacientes expuestos. Los estudios clínicos se basan en la demostración acerca de la seguridad de ensayos previos así como también de información adicional preclínica.

I. Safety Pharmacology Studies For Human Pharmaceuticals. ICH. Pág. 1.

II. Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals. ICH. Pág. 2.

III. El Manual Merck. 10ª Edición. Pág. 2595.

Materiales y métodos

Para el presente estudio se han utilizado las siguientes fuentes de información:

- Code of Federal Regulations.
- Content and Format of Investigational New Drug Applications for Phase I studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology-derived Products.
- Guidance for the format and content of the Nonclinical Pharmacology/Toxicology Section of an Application.
- Detailed Guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial.
- Non-clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals.
- Common Technical Documents for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Safety.
- Detailed Guidance on the European Clinical Trials Database.

Se procedió a realizar un análisis comparativo de las diferentes normativas acerca de las exigencias de farmacología preclínica en: EE.UU (Food and Drug Administration) y Unión Europea (European Medicines Agency).

En dicho análisis se destacaron las similitudes y diferencias encontradas.

Se consideró Similitud cuando las exigencias son las mismas o tienen el mismo objetivo.

Se consideró No Similitud cuando las exigencias son diferentes o bien inexistentes.

Resultados

A continuación se muestran los resultados obtenidos con la comparación efectuada.

1.- Caracterización de las solicitudes para presentar la información preclínica en Estados Unidos y Unión Europea.

Es la información general que contiene los datos para una nueva aplicación.

a) ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

IND

IND son las siglas en inglés de Aplicación de una Nueva Droga de Investigación (Investigational New Drug Application).

Un IND es un pedido de autorización de FDA para administrar una nueva droga de investigación o un producto biológico a humanos. Las leyes requieren que una droga sea aprobada para el intercambio comercial antes de ser transportada o distribuida a través de los límites estatales. Un patrocinador probablemente quiera enviar la droga de investigación a investigadores clínicos en distintos estados, por esta razón deberá buscar la exención al requerimiento legal mencionado anteriormente. La IND es el medio por el que el patrocinador técnicamente obtiene este privilegio de la FDA.^{IV}

El IND es el resultado exitoso de un programa de desarrollo preclínico.^V

Principios generales para la entrega de IND

Los principales objetivos de la FDA en la revisión de IND son, en todas las fases de investigación, garantizar la seguridad y los derechos de los sujetos, y, en fases 2 y 3, asegurar que la calidad de la evaluación científica de las drogas sea la adecuada para permitir un control acerca de la seguridad y eficacia de la misma. Por eso, aunque la revisión de la FDA de las sumisiones de fase 1 enfoque a la evaluación de la seguridad en investigaciones de esta misma fase, las revisiones de las sumisiones de fases 2 y 3 también incluyen una valoración de la calidad científica de las investigaciones clínicas.

La cantidad de información sobre una droga en particular que debe ser presentada para un IND con el fin de asegurar el cumplimiento de los objetivos mencionados anteriormente depende de la novedad de la droga, de la extensión con la que fue estudiada previamente, de los riesgos conocidos o sospechosos, y de la etapa de desarrollo en que se encuentra la droga.

El enfoque central para la presentación inicial de un IND se debe basar en el plan general de investigación

IV. http://www.fda.gov/cder/regulatory/applications/ind_page_1.htm

V. CRA Basic Training. PAREXEL INTL.

y en los protocolos de los estudios en humanos. Las enmiendas posteriores al IND que contienen protocolos nuevos o corregidos se deben establecer en las presentaciones previas y deben ser complementadas con información adicional, incluyendo los resultados de los estudios toxicológicos en animales u otros estudios humanos que sean apropiados.^{VI}

b) UNIÓN EUROPEA

EUDRACT Data Base

Las autoridades regulatorias europeas necesitan una base de datos para que cada una de ellas pueda obtener un resumen de las investigaciones clínicas que se están llevando a cabo en la comunidad europea. Esta base de datos es útil para facilitar la comunicación entre las autoridades acerca de las investigaciones, para permitir a cada una de ellas a comprometerse a realizar una mejor vigilancia de los estudios y del desarrollo del producto medicinal a investigar, y para proveer una mayor protección de los sujetos y pacientes que reciben la medicación experimental.

La base de datos es diseñada para llevar un registro de todas las investigaciones clínicas que se realizan en la comunidad europea, la información que contienen, el comienzo y la terminación de las mismas, y las inspecciones.

Los usuarios de las autoridades competentes de los Estados Miembros, la Agencia y la Comisión requieren la base de datos para los siguientes propósitos:

- Proveer un compendio de las investigaciones clínicas.
- Facilitar la comunicación entre los Estados Miembros, la Agencia y la Comisión acerca de las investigaciones.
- El reconocimiento de los estudios que se están llevando a cabo o de los finalizados, conducidos en uno o más centros de la Comunidad.
- Proporcionar información sobre BPC (Buenas Prácticas Clínicas) y de las inspecciones de BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) que fueron realizadas por los inspectores de las autoridades competentes.
- Notificación a toda autoridad cuando el estudio es terminado por razones de seguridad.
- Aportar las listas de investigadores, de las CRO comprometidas, y de los laboratorios centrales involucrados.

Identificación del estudio clínico

Cada estudio será identificado con un único número EudraCT. Un número de estos es emitido por protocolo, aparte de la cantidad de centros de investigaciones o de los estados miembros involucrados.

El número EudraCT lo emitirá el sistema sólo una vez. Si fue facilitado pero el estudio no prosigue, el primero no estará disponible para usarlo nuevamente. Es entregado al patrocinante después de la entrega de la información requerida.

La forma impresa exhibiendo el número EudraCT debe ser incluido en la sumisión de la petición para el estudio a las autoridades competentes y a los comités de ética, y éste debe ser usado en cualquier enmienda o en el final del estudio. Además será usado en los reportes de las reacciones adversas serias.

Las sumisiones a las autoridades competentes o comités de ética pueden no ser aceptadas como válidas sin el número EudraCT legal generado por el sistema.

El código del protocolo del patrocinador y el código de las enmiendas serán incluidos en la base de datos.^{VII}

2.- Exigencias Regulatorias.

Son las exigencias establecidas por la agencia regulatoria.

a) ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

En esta sección se describirá acerca de los formatos para organizar y presentar los datos farmacológicos y toxicológicos que requiere la FDA para la solicitud de los estudios preclínicos y así obtener el IND.

Es de gran importancia tener información adecuada acerca de los estudios farmacológicos y toxicológicos involucrando animales de laboratorio o in vitro. La raza del animal y la extensión de los estudios requeridos dependen de la duración y motivo de las investigaciones clínicas. Esta información debe contener la identificación y aptitudes de las personas que evaluaron los resultados y una declaración del lugar donde se realizaron las pruebas y donde se encuentran los documentos para las inspecciones. A medida que el

VI. Code of Federal Regulations. Title 21 – Food and Drugs Administration. April 2000.

VII. Detailed Guidance on the European Clinical Trials database. (EUDRACT Database). April 2003. European Commission.

estudio se desarrolla, el patrocinador tiene que ir presentando enmiendas con la información adicional concerniente a la seguridad.

a) características de la droga y la farmacología. Una sección describiendo los efectos farmacológicos y los mecanismos de acción de la droga en animales, e información acerca de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la misma.

b) **Toxicología.**

i. Las regulaciones actuales requieren un resumen integrador de los efectos toxicológicos de las drogas en animales e in vitro. Dependiendo de la naturaleza de la droga y de la fase de la investigación, la descripción debe incluir los resultados de las pruebas de toxicidad aguda, subaguda y crónica; los ensayos de los efectos de la droga en la reproducción y en el desarrollo fetal; algún otro ensayo de toxicidad especial relacionado a un modo en particular de administración o condiciones de uso (por ejemplo, toxicología de inhalación, dérmica u ocular); y cualquier estudio adicional in vitro que intente evaluar la toxicidad de la droga.

ii. para cada estudio toxicológico que intenta principalmente proteger la seguridad de la investigación clínica, es necesaria una tabulación completa de los datos conveniente para una revisión detallada.

c) para cada estudio preclínico de laboratorio sujeto a las regulaciones de buenas prácticas de laboratorio se necesita una declaración indicando que el estudio se condujo cumpliendo esas normas. En caso contrario, se debe presentar una pequeña explicación dando las razones del no cumplimiento de las normas.vi.

Por otro lado está bien detallada la información acerca de los estudios toxicológicos a someter ya que es importante indicar los resultados sobre seguridad o la evaluación de las cuestiones toxicológicas.

Las regulaciones no son específicas con respecto al reporte de los datos toxicológicos necesarios en la presentación para el IND y a los reportes del estudio sobre los cuales se basa el informe a presentar para el IND.

Toda la información la debe guardar el patrocinante teniéndola disponible así cuando un auditor la necesita, puede ser entregada sin inconvenientes. Se debe archivar toda la documentación relevante a cada animal como patologías, sacrificios o muertes, fechas de los acontecimientos.

Las tablas son fundamentales para evaluar y reportar los datos farmacológicos y toxicológicos. Deben estar escritas en el idioma inglés. Para los estudios multidosis se deben presentar los datos de dosificación en orden creciente para cada sexo.

El código de la droga debe estar resaltado cuando se comparan tablas o discusiones en donde figuran el o los principios activos. Estos, que se identifican con el código, también se deben mencionar a sus nombres químicos o estructuras.

En el caso que el estudio preclínico utilice más de una especie animal, los datos se deben reportar respetando el siguiente orden, optando primero por el sexo masculino:

- Ratonés
- Ratas
- Coballos
- Otros roedores
- Conejos
- Perros
- Monos
- Otros no roedores mamíferos
- No mamíferos

Los datos de animales adultos deben preceder a los de infantes, geriátricos o animales modelos para enfermedades si se realizan estudios comparativos en uno o más de los grupos mencionados últimos.

Los estudios para cada especie deben representar primero la vía de administración que se pretende para el uso humano, seguidos de los datos para otras vías en el siguiente orden:

- Oral
- Intravenosa
- Intramuscular
- Peritoneal
- Subcutánea
- Inhalación
- Tópica

La dosis debe estar basada en el principio activo del componente si la droga es una sal o un derivado disociable, se debe expresar en medidas de peso corporal como mg/kg, excepto cuando hay alguna razón específica para expresar las dosis de otra manera, como por ejemplo, superficie corporal o concentración

plasmática.

Todos los ensayos biológicos, determinaciones de laboratorio y métodos estadísticos deben ser descriptos en el reporte o mencionados en un apéndice de métodos.

En las secciones de cada reporte de estudio se debe incluir una breve descripción de los resultados importantes así también una discusión de los mismos en todos los estudios relacionados a cada especie.

El sumario general de la farmacología y toxicología preclínica debe proporcionar una discusión que integre los resultados pertinentes, incluyendo comparaciones entre los estudios y entre las especies.

Se recomienda el siguiente orden de los distintos estudios para la solicitud del IND:

- Estudios Farmacológicos
- Estudios de Toxicidad Aguda
- Estudios de Toxicidad Subcrónica, Crónica y Carcinogenicidad
- Estudios de Toxicidad Especial
- Estudios de Reproducción
- Estudios de Mutagenicidad
- Estudios Farmacocinéticas: Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción.

Farmacología

Los estudios farmacológicos deben presentarse de la siguiente manera, indicando las DE_{50} para los estudios de rangos de dosis y los mecanismos de acción para cada sujeto.

- Efectos relacionados a la indicación terapéutica: actividad primaria y secundaria.
- Efectos relacionados a las posibles reacciones adversas.
- Interacciones con otras drogas

La información obtenida de lo nombrado recientemente se puede dividir en las siguientes categorías:

- Neurofarmacología
- Cardiovascular / Respiratorio
- Gastrointestinal
- Genitourinario
- Endocrinología
- Anti-inflamatorio
- Inmunoactivo (immunoactive)
- Quimioterapéutico (chemotherapeutic)
- Efectos enzimáticos

Los datos deben estar tabulados con los estudios correspondientes a las categorías con el objetivo de presentar un perfil farmacológico coherente de la droga.^{VIII}

Toxicología

Las regulaciones no expresan si el material que se debe entregar debe estar basado en:

- Un reporte final, completo y evaluado del estudio;
- Borradores de los reportes toxicológicos sin auditar.

La mayoría de los patrocinadores concluyeron que una sumisión basada en el primer caso es requerida, y que una demora sustancial de varios meses en la presentación de un IND ocurre a menudo con el fin de terminar el reporte final, completo y evaluado desde el momento que se preparan los borradores de los reportes.

Aunque las regulaciones no exigen específicamente un reporte de toxicología y se refieren sólo a un resumen del mismo, el CFR (Code of Federal Regulations) requiere que todos los datos obtenidos de los estudios sean tabulados para una revisión detallada. Esto llevó a que gran parte de los patrocinadores provean reportes detallados de cada estudio toxicológico.

Debido a lo explicado anteriormente, si un reporte final, completo y evaluado no está disponible en el momento de la presentación, se puede entregar un resumen integrador de los resultados toxicológicos basado en el borrador sin auditar. Este resumen debe representar todas las evaluaciones que realiza el patrocinador de los estudios en animales ya que éstos permiten tomar la decisión acerca si los estudios propuestos en humanos son seguros.

Los reportes completos finales de los estudios toxicológicos deben estar disponibles cuando FDA los necesite dentro de los 120 días desde el comienzo de los estudios clínicos para los que estudios animales formaron parte de la conclusión acerca de la seguridad.

El resumen conteniendo los resultados de los estudios en animales sobre la toxicología para fundamentar la seguridad en humanos debe contener lo siguiente:

VIII. Guideline for the format and content of the nonclinical pharmacology/toxicology section of an application. FDA, 1987.

- Una breve descripción del diseño de los estudios. Las fechas de la realización de los ensayos deben estar incluidas, además de hacer referencia al protocolo y sus enmiendas.
- Un esquema de los resultados de los estudios en animales acerca de la toxicología y farmacocinética. Se debe resaltar aquellos que un experto puede considerar razonablemente de riesgo humano. Se debe especificar si no se evaluaron los efectos del producto en algún sistema del organismo.
- Las aptitudes e identificación de las personas involucradas en la evaluación de la seguridad de los datos preclínicos y concluyeron que es seguro comenzar con el estudio propuesto en la fase humana. Estas personas deben firmar el resumen declarando que el éste expresa correctamente los datos toxicológicos de los estudios en animales.
- Una declaración acerca del lugar donde se realizaron los estudios y donde se archivan los documentos.^{IX}

Toxicidad aguda

Los estudios de toxicidad aguda deben contener la siguiente información:

- Un ensayo preliminar de las condiciones y edad de los animales, los procedimientos de dosificación, los vehículos usados y el volumen de dosificación utilizado para cada estudio.
- Los distintos tipos de síntomas tóxicos, su severidad, comienzo y progresión, o los cambios en la relación dosis/tiempo deben ser descriptos para cada especie.
- Se debe tabular los datos de la dosis letal para cada estudio de comparación entre especies.

Toxicidad subcrónica, crónica y estudios de carcinogenicidad

Al principio de esta sección todos los estudios deben estar mencionados y descriptos brevemente en una tabla para una rápida visualización. Se deben agrupar según las especies, ordenando los datos según el incremento de la duración o las vías de administración. Los encabezados de las tablas deben incluir la especie animal, sexo, dosificación, vía de administración, duración del estudio en semanas, nombre del laboratorio donde se realiza el estudio y número de reporte. Las descripciones de cada estudio deben incluir la siguiente información:

- Las especies y sus edades en el momento que se inicia la dosificación.
- Cantidad de machos, primero, al comienzo y final del estudio, y por último la cantidad de hembras.
- La vía de administración.
- Los niveles de dosis calculados para cada grupo.
- La consecuencia lógica de la elección de la dosis.
- El vehículo administrado y el tratamiento de control.
- El número de lote de la droga.
- La duración del tratamiento en semanas.
- La duración del estudio en semanas.
- Los sacrificios eventuales, si existen, indicando la cantidad por sexo por semana.

Adjuntos a los reportes individuales del estudio se debe presentar datos acerca de los niveles de las dosis en el siguiente orden:

- Efectos observados
- Mortalidad
- Peso
- Consumo de alimentos o agua
- Examinaciones físicas como electrocardiogramas u oftalmológicas
- Hematología - Coagulación
- Composición de la sangre – Análisis urinarios – Datos de absorción, distribución, metabolismo y excreción
- Peso de los órganos
- Histopatología

Se recomienda que se presente la información histopatológica de manera racional para todos los estudios. La nomenclatura patológica utilizada no debe variar en los estudios y las lesiones histopatológicas deben enumerarse según los sistemas anatómicos. La tabla conteniendo datos de las patologías debe permitir:

- Identificar los órganos y tejidos examinados y todas las lesiones identificadas en cada animal.
- Identificar la incidencia de los resultados patológicos entre cada animal que murió o fue sacrificado prematuramente, para comparar con resultados obtenidos en los sacrificios programados.
- Presentar información acerca de los tumores en animales machos y hembras por separado mencionando los distintos puntos que se describen a continuación.

IX. Content and Format of INDs for Phase 1 studies of Drugs. CDER y CBER. Noviembre 1995.

- Una lista cronológica mostrando el período en que se descubrió el tumor, el grupo de dosis al que pertenecía el animal, la identificación del animal, indicar si el animal murió o se sacrificó, el lugar donde se encuentra el tumor, la clase de tumor y una evaluación para ver si el maligno o benigno.
- Una tabla que señale para cada período en que ocurre una muerte o un sacrificio y para cada grupo de dosis, la cantidad de animales que abarca el período.
- Una tabla mostrando las apariciones de tumores organizada por sistema biológico, clase de tumor y el nivel de dosis.

Toxicidad Especial

Los estudios de toxicidad especial son aquellos que se aplican a una formulación en particular o vía de administración, por ejemplo estudios de irritación tóxica.

Los resultados de los estudios in vivo deben estar tabulados de manera que se indique fácilmente el tipo de ensayo, los rangos de dosis en orden creciente y los efectos relacionados a las dosis.

Reproducción

Los estudios de reproducción se deben presentar en una tabla de manera resumida al principio. Se deben presentar en el siguiente orden:

- Fertilidad y avance reproductivo.
- Teratología.
- Postnatal.

Las descripciones de los estudios deben incluir los regímenes de dosificación y los detalles del procedimiento.

Mutagenicidad

Los resultados de los estudios de mutagenicidad disponibles se deben tabular indicando el tipo de estudio, los métodos utilizados, los rangos de dosis en orden creciente y los efectos en cada dosis. Estos estudios se deben presentar como se muestra a continuación:

- In vitro: sistemas celulares no mamíferos.
- In vitro: sistemas celulares de mamíferos.
- In vivo: sistemas de mamíferos.
- In vivo: sistemas de no mamíferos.

Farmacocinética

Los datos en estos estudios para cada especie animal se deben organizar según el orden mencionado al principio en la siguiente secuencia con tablas y reportes detallados:

- Absorción – Farmacocinética – Vida Media
- Unión a proteínas
- Distribución o Acumulación en tejidos
- Inducción o Inhibición enzimática
- Características del metabolismo y del principio activo
- Modelos de excreción

Las descripciones de estos estudios deben precisar claramente la dosis usada en cada uno de ellos.viii.

b) UNIÓN EUROPEA

La información preclínica a presentar según EMEA debe contener una evaluación integral y crítica de los estudios farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos de la droga. Las pruebas que se realizan en esta etapa de la investigación deben estar bien justificadas. Se debe indicar, cuando sea apropiado, cualquier asociación entre resultados preclínicos y características de la calidad de la droga, resultados de estudios clínicos, o efectos que se observaron con productos similares.

Se debe incluir una declaración de las impurezas que puede contener la droga. Esto debe formar parte de la justificación para los límites de impureza propuestos que puede haber en el producto. Las discrepancias en la quiralidad, fórmula química o perfil de materia extraña entre el compuesto que se usa en el ensayo preclínico y el producto a comercializar deben ser discutidas. Si la droga incluye un excipiente nuevo se debe proveer información acerca de su seguridad.

La información preclínica se debe presentar según la siguiente secuencia:

- Enfoque de las estrategias de los ensayos preclínicos que se utilizarán
- Farmacología
- Farmacocinética

- Toxicología

- Revisión general y discusiones

El análisis de los datos farmacocinéticos, toxicológicos y metabólicos debe especificar la importancia de los métodos analíticos, los modelos farmacocinéticos y los parámetros usados.

El comienzo, la severidad y la duración de los efectos tóxicos, su relación dosis/dependencia y las diferencias relacionadas a la especie deben ser evaluadas y las características más importantes deben ser discutidas, especialmente aquellas con respecto a:

- farmacodinamia
- síntomas de toxicidad
- causas de muerte
- efectos patológicos
- actividad genotóxica – la estructura química de la droga, su modo de acción y su relación con compuestos que se conocen que son genotóxicos
- potencial carcinogénico
- los riesgos carcinogénicos en humanos – si hay disponibles datos epidemiológicos, éstos deben tenerse en cuenta
- fertilidad, desarrollo fetal, toxicidad pre- y pos-natal
- estudios en animales jóvenes
- las consecuencias del uso del compuesto antes y durante el embarazo, durante lactancia y desarrollo pediátrico

La evaluación de los estudios toxicológicos debe ordenarse de cierta manera tal que se reúnan todos los datos importantes que expliquen algún efecto o fenómeno. La extrapolación de información desde animales a humanos se debe considerar en relación a lo siguiente:

- especies animales usadas
- cantidad de animales usados
- vías de administración empleadas
- dosis utilizadas
- duración del tratamiento o del estudio
- efecto de la droga observado en estudios preclínicos respecto de los esperados u observados en humanos.

Esta presentación y sus respectivas conclusiones deben definir claramente las características de la droga demostradas con los estudios preclínicos, con conclusiones bien argumentadas asegurando la seguridad del producto para su uso pretendido en humanos.

Cuando sea posible, los estudios in vitro deben preceder a los estudios in vivo. Si estudios múltiples de la misma clase deben resumirse en secciones de farmacocinética y toxicología, se tienen que ordenar por especie, vía de administración y duración (menor duración, primero). Las especies se deben ordenar así:

- Ratonés
- Ratas
- Coballos
- Otros roedores
- Conejos
- Perros
- Monos
- Otros no roedores mamíferos
- No mamíferos

Las vías de administración según la siguiente secuencia:

- Oral
- Intravenosa
- Intramuscular
- Peritoneal
- Subcutánea
- Inhalación
- Tópica

Aunque los resúmenes de los estudios preclínicos son principalmente texto, algo de la información que contienen puede ser más efectiva o concisa si se incluye en tablas o diagramas.

Se recomienda la siguiente secuencia para los resúmenes escritos y la tabulación de sus respectivos datos:

- Introducción

- Resumen escrito Farmacológico
- Resumen tabulado Farmacológico
- Resumen escrito Farmacocinético
- Resumen tabulado Farmacocinético
- Resumen escrito Toxicológico
- Resumen tabulado Toxicológico

Introducción

El objetivo de la introducción es describir brevemente al producto y su uso clínico propuesto. Esta sección debe contener: una pequeña descripción acerca de la estructura química de la droga y sus propiedades farmacológicas; e información concerniente a la indicación clínica proyectada y la dosis. También se deben realizar comentarios acerca de los excipientes y las impurezas.

Farmacología

La farmacodinamia estudia las acciones y los efectos de los fármacos. El objetivo es conocer la interacción del fármaco a nivel molecular, pero también es importante conocer las consecuencias de dicha interacción en las células y los sistemas, y en los grandes procesos de regulación^x. Es decir que la farmacodinamia son todas las modificaciones que la droga produce sobre el sistema biológico.

Las interacciones de carácter farmacodinámico se deben a modificaciones en la respuesta del órgano efector, dando origen a fenómenos de sinergia, antagonismo y potenciación. Esta interacción puede ser realizada: a) en los receptores farmacológicos y aquí se dan los fenómenos de antagonismo, agonismo parcial, hipersensibilización y desensibilización de receptores; b) en los procesos moleculares subsiguientes a la activación de receptores; y c) en sistemas fisiológicos distintos que se contrarrestan o contraponen entre sí x.

Los estudios que se conducen para establecer los efectos farmacodinámicos, el modo de acción y los efectos adversos potenciales deben ser evaluados.

La evaluación de los datos farmacocinéticos, toxicológicos y metabólicos deben indicar los métodos analíticos y parámetros utilizados. Puede ser apropiado realizar una comparación detallada considerando ciertos resultados en los estudios farmacológicos o toxicológicos como ser el impacto en los estados de la enfermedad o los cambios en la fisiología. Las comparaciones entre especies sobre el metabolismo y la exposición sistémica en animales y humanos (como los parámetros AUC y C_{máx}) deben ser discutidas al igual que las limitaciones y utilidad de los estudios preclínicos para la predicción de efectos adversos en humanos.^{xi}

En el resumen escrito farmacológico a presentar, los datos deben estar según la siguiente secuencia:

- Un breve sumario. Los hallazgos de los estudios farmacológicos deben estar resumidos en aproximadamente 2 o 3 páginas. Esta sección debe comenzar con una pequeña descripción de los datos farmacológicos, indicando los aspectos más notables como la exclusión o inclusión de ciertos datos. Se debe describir la actividad de la sustancia, el modo de acción, la secuencia para el desarrollo del producto en la indicación propuesta. Se debe hacer mención a las características físico-químicas como isomerismo, peso molecular, solubilidad acuosa, pKa^{xii}, coeficiente de distribución, solubilidad en otros solventes.
- Farmacodinamia primaria.^{xiii} Estos estudios deben ser resumidos y evaluados. Si es posible, es interesante relacionar la farmacología de la droga con datos (selectividad, frecuencia, potencia, seguridad) disponibles sobre otras drogas de la misma clase. En esta sección se incluyen los siguientes puntos: comprobación del principio activo (in vivo e in vitro), disponibilidad de animales de experimentación, comparación entre especies, medidas de actividad, perfiles de resistencia.
- Farmacodinamia secundaria xiii. Estos estudios deben presentarse por el tipo de órgano y además ser evaluados. Aquí se describen efectos farmacológicos diferentes a los nombrados anteriormente.
- Seguridad farmacológica. Los estudios de seguridad farmacológica se definen como aquellos que investigan los efectos farmacodinámicos no deseados de una sustancia en las funciones fisiológicas relacionándolos con el rango terapéutico. En algunos casos los estudios farmacodinámicos secundarios contribuyen en la evaluación de seguridad cuando predicen o valoran efectos adversos en humanos. Es importante que se investiguen los efectos de la droga en las funciones vitales, de este modo los sistemas cardiovascular, respiratorio y nervioso central deben ser estudiados primariamente.

X. Farmacología Humana. Jesús Florez. 3^o edición.

XI. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. ICH, 2000.

XII. El concepto de pKa en farmacología es el pH en el cual el 50% de las moléculas de droga se encuentran ionizadas.

XIII. Los estudios que se refieren al modo de acción y/o los efectos de una sustancia en relación a su efecto terapéutico esperado son **estudios farmacodinámicos primarios**. En cambio los que no se relacionan con este efecto son **estudios farmacodinámicos secundarios**.

- Interacciones farmacodinámicas de la droga. Aquí se debe informar acerca de lo siguiente: las interacciones a nivel del receptor, posibles interacciones medicamentosas y advertir la seguridad farmacológica o los estudios toxicológicos.

Farmacocinética

La farmacocinética estudia los procesos y factores que determinan la cantidad de fármaco presente en el sitio en que debe ejercer su efecto biológico en cada momento, a partir de la aplicación del fármaco sobre el organismo vivo. Esto requiere el análisis de las concentraciones de fármacos y sus metabolitos en los líquidos orgánicos.

La farmacocinética son todas las modificaciones que el sistema biológico le produce a la droga, es el estudio cuantitativo de las relaciones concentración / tiempo. En este contexto cinética es la velocidad de pasaje de un compartimento a otro. La farmacocinética tiene cuatro etapas:

- Absorción
- Distribución
- Metabolismo
- Excreción

Las interacciones del tipo farmacocinético se deben a las modificaciones producidas por el fármaco desencadenante sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación del otro fármaco cuyo efecto es modificado. En definitiva, lo que cambia es el número de moléculas que actúan en el órgano efector. Es decir, si se favorece la absorción, disminuirá la unión a proteínas, disminuirán los mecanismos de eliminación o aumentará la formación de metabolitos activos si aumenta la presencia de fármaco en su lugar de acción; mientras, que en caso contrario, disminuirá la cantidad de droga.x.

Para la presentación del resumen escrito de los ensayos farmacocinéticos se debe respetar el siguiente orden:

- Un resumen pequeño. Los resultados principales de los estudios farmacocinéticos deben figurar resumidos en aproximadamente 2 o 3 páginas. Esta sección debe contener una descripción de los objetivos de la evaluación farmacocinética, haciendo énfasis en, por ejemplo, si las especies examinadas son las mismas a las usadas en las evaluaciones farmacológicas y toxicológicas, y además si las formulaciones utilizadas son similares o idénticas.
- Métodos de análisis. Aquí se debe describir brevemente los métodos de análisis para muestras biológicas, incluyendo los límites de detección y cuantificación de los procedimientos analíticos. Las unidades de medida deben estar claramente definidas (por ejemplo, molaridad o mg/ml).
- Absorción. En esta sección se debe discutir acerca de lo siguiente:
 - ✍ el sitio de absorción de las preparaciones orales
 - ✍ dosis simples y repetidas
 - ✍ dosis proporcional
 - ✍ diferencia en los sexos
 - ✍ comparación entre las especies.

Los datos pueden presentarse en una tabla mencionando, por ejemplo, las especies, dosis, vías de administración, $C_{máx}$, $t_{máx}$, AUC, $t_{1/2}$, V_d .

- Distribución. Se debe considerar: estudios de distribución en tejidos, unión a proteínas, y estudios de transferencia placentaria.
- Metabolismo. Se debe incluir la siguiente información: estructuras químicas y proporciones de los metabolitos; posibles rutas metabólicas; metabolismo presistémico (efectos gastrointestinales o hepáticos de primer paso); inducción e inhibición enzimática. Es importante comparar los esquemas metabólicos en animales y humanos. Este es un paso importante para la evaluación de la relevancia de los modelos animales usados.
- Excreción. Se debe mencionar las rutas de excreción que fueron importantes para la evaluación de la toxicidad específica de los órganos.
- Interacciones farmacocinéticas. Se debe enfocar a las interacciones con drogas que se administrarán paralelamente al ensayo clínico.

Toxicología

La toxicología estudia los efectos nocivos o tóxicos de los fármacos, así como los mecanismos y las circunstancias que favorecen su aparición. Desde el punto de vista del medicamento, la toxicología estudia las reacciones adversas y las enfermedades producidas por los medicamentos, tanto si se emplean con fines terapéuticos o suicidas. x.

La secuencia que se debe seguir para escribir el resumen toxicológico es la siguiente:

- Un breve resumen. Los resultados principales obtenidos de los estudios toxicológicos se deben sintetizar en esta sección. Se puede indicar la extensión de la evaluación toxicológica con una tabla mencionando los principales estudios que se realizarán, como se muestra en la Tabla 1 (los resultados no se deben incluir en esta tabla):

Tabla 1. La columna de «Sustancia administrada» sólo es requerida si se investigan los principios activos.^{XIV}

TIPO DE ESTUDIO Y DURACIÓN	VIA DE ADMINISTRACIÓN	ESPECIE	SUSTANCIA ADMINISTRADA
Toxicidad de dosis única	Intravenosa y oral	Ratas y ratones	Droga madre
Toxicidad de dosis simple	Intravenosa y oral	Ratas y Ratones	Metabolito X
Toxicidad de dosis repetida			
1 mes	Oral	Ratas y perros	Droga madre
6 meses	Oral	Ratas	Droga madre
9 meses	Oral	Perros	Droga madre

Los objetivos de la evaluación toxicológica se deben describir relacionándolos al uso clínico propuesto.

- Toxicidad de dosis única (aguda). Esta información se debe presentar ordenada por especie y por vía administración. Se debe notificar si los estudios mostraron toxicidad aguda baja o alta, y además incluir el período de la observación. Es útil dar una aproximación de la dosis letal o la dosis no letal máxima observada. También se debe presentar los síntomas de toxicidad aguda, y los modos y horarios de las muertes. Los estudios de toxicidad de dosis única deben ser evaluados en dos especies mamíferas antes de exponer la droga a humanos.

- Toxicidad de dosis repetida (subaguda o subcrónica, y crónica) . Los estudios se deben organizar por especie, por vía de administración y por su duración dando pocos detalles acerca de la metodología utilizada y se debe destacar los resultados más importantes, como por ejemplo, origen y severidad de la toxicidad, la relación dosis/respuesta, duración del efecto tóxico.
- Genotoxicidad. Los ensayos se deben organizar de acuerdo al nivel de interés, como ser, mutagenicidad, anomalías cromosomales in vitro e in vivo, daños principales al ADN. Los estudios se deben presentar en el siguiente orden:
 - In vitro: sistemas celulares de no mamíferos
 - In vitro: sistemas celulares de mamíferos
 - In vivo: sistemas de mamíferos
- Carcinogenicidad. Se debe comunicar porqué se eligieron estos estudios y entregarlos en el siguiente orden :
 - Estudios a largo plazo. Deben estar ordenados por especie. Los ítems que se tienen que considerar en detalle son: especies, cantidad de grupos control, cantidad de animales por grupo, animales que no mueren al finalizar el estudio, resultados tumorales, nomenclatura de los tumores, resultados tóxicos no encontrados en los estudios a corto plazo.
 - Estudios a corto o mediano plazo. Aquí se debe detallar acerca del número de animales y el período del tratamiento, el uso de compuestos para comparar, estudio estadístico de los tumores más importantes.
- Toxicidad durante la reproducción y el desarrollo. Se debe presentar un resumen de los estudios realizados en el siguiente orden, dando algunos detalles sobre la metodología:
 - Fertilidad y desarrollo embrionario temprano
 - Teratología
 - Desarrollo prenatal y postnatal
 - Estudios en los que las crías también fueron dosificadas o evaluadas.

Se debe también considerar la histopatología de los órganos reproductores por la toxicidad de dosis repetida, efectos endocrinos, farmacocinética y farmacodinamia.

XIV. Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use-safety. EMEA, febrero 2003.

- Tolerancia local. Se debe entregar un comentario acerca si el compuesto mostró alguna evidencia de irritación local en el lugar de administración.
- Otros estudios toxicológicos. Si se efectuaron otros estudios, deben ser asimismo mencionados y brevemente detallados. Estos pueden ser:
 - Inmunotoxicidad
 - Dependencia
 - Estudios en metabolitos
 - Estudios en impurezas

3.- Requisitos Regulatorios

Se considera como tal al formato con que debe ser presentada la información.

a) ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Contenido y Formato de los INDs

El patrocinante que intente conducir un ensayo clínico debe entregar un formulario de una Nueva Droga de Investigación incluyendo lo siguiente en el orden indicado:

Hoja introductoria (Formulario de FDA-1571). Esta hoja debe contener:

- nombre, dirección y número de teléfono del patrocinante, fecha de la solicitud, y nombre de la nueva droga de investigación.
- identificación de la o las fases del estudio que se van a realizar.
- el compromiso a no empezar los estudios clínicos antes de que el IND sea efectivo.
- el compromiso de un comité de revisión a ser el responsable del control del inicio y continuación, y la aprobación de cada uno de los estudios de la investigación propuesta.
- el nombre y título de la persona responsable de monitorear la conducción y el progreso del estudio.
- si el patrocinante delegó alguna de las obligaciones a una organización de contratos de investigación, se debe especificar el nombre y la dirección de esta empresa, identificación del estudio clínico, y una lista de obligaciones delegadas. En cambio si se transfirieron todos los cumplimientos, se puede presentar una declaración detallando cada uno de ellos.
- la firma del patrocinador o su representante. Si la persona que firma no reside o no tiene un trabajo en Estados Unidos, se requiere que el IND contenga el nombre y dirección de un abogado, representante o algún oficial autorizado que resida o trabaje en este país.

Una explicación introductoria y un plan general de investigación.

- una breve introducción indicando el nombre de la droga y todos los principios activos, la clase farmacológica a la que pertenece, la forma estructural (si se conoce), la fórmula de la dosificación a utilizar, la vía de administración, y duración planeada de la investigación.
- un resumen de las experiencias previas en humanos con la droga, haciendo referencia a otros INDs, y experiencia de investigación en otros países que pueden ser relevantes para la seguridad del estudio.
- si la droga se retiró de la investigación o del comercio en cualquier país por alguna razón de seguridad o eficacia, mencionar al país y las razones del retiro.
- una descripción del plan para investigar la droga. Éste debe incluir lo siguiente:
 - la lógica de la droga o del estudio
 - las indicaciones que se van a estudiar
 - el camino a seguir en la evaluación de la droga
 - los tipos de pruebas clínicas que se realizarán en el primer año siguiente a la sumisión (si los planes no se desarrollan para el año entero, el patrocinante debe indicarlo)
 - el número estimado de pacientes que se les dará la droga
 - cualquier riesgo severo o serio anticipado que resultó de datos toxicológicos en animales o en previos estudios en humanos con la droga.

El folleto del investigador.

Éste debe contener la siguiente información:

- una breve descripción de la droga y de la formulación, incluyendo la fórmula estructural si se conoce.
- un resumen de los efectos farmacológicos y toxicológicos de la droga en animales.
- un resumen de las características biológicas y farmacocinéticas de la droga en animales.
- un resumen de la información relacionada a seguridad y eficacia en humanos obtenida en estudios clínicos anteriores.

- una descripción de los posibles riesgos y efectos colaterales basados en experiencias previas con la droga en investigación.

Los protocolos.

Debe haber un protocolo para cada uno de los estudios planeados. En general los protocolos para fase 1 pueden estar menos detallados que los de fase 2 y 3.

Los primeros deben ser enfocados principalmente para proveer un esquema de la investigación - del número estimado de pacientes que se involucrarán, una enumeración de las exclusiones, y una descripción del plan de dosificación haciendo mención a la duración, dosis, o método que se utilizará para determinar la dosis – y debe especificar en detalle sólo aquellos elementos del estudio que son críticos para la seguridad, como la necesidad de monitorear los signos vitales y la composición de la sangre. Las modificaciones del diseño experimental de fase 1 que no afectan de manera importante a la seguridad se requiere que sean reportados a la FDA sólo en el informe anual.

En las dos fases siguientes, se deben presentar los protocolos detallados describiendo todos los aspectos del estudio. Deben ser diseñados de tal manera que, si el patrocinante prevé que alguna desviación puede ser necesaria mientras la investigación se desarrolla, tiene que decir en el protocolo las alternativas o eventualidades para mantener aquella desviación.

En el protocolo se requieren los siguientes ítems:

- un enunciado de los objetivos del estudio.
- el nombre y la dirección, mención de las calificaciones de cada investigador (curriculum vitae, o alguna otra declaración), y el nombre de cada subinvestigador trabajando bajo la supervisión del investigador; el nombre y la dirección de los centros de investigación; y el nombre y la dirección de cada comité de revisión local.
- el criterio de selección y exclusión de pacientes, y un número estimado de pacientes a ser estudiados.
- una descripción del diseño del estudio, incluyendo el tipo de grupo control a utilizar, si lo hay, y una descripción de los métodos que se usarán para minimizar los prejuicios de los sujetos, investigadores y analistas.
- el método para determinar la dosis que se va a administrar y la tiempo de cada paciente que estará expuesto a la droga.
- una descripción de las observaciones y medidas a realizar para llegar a los objetivos del estudio.
- una descripción de procedimientos clínicos, ensayos de laboratorio, o cualquier otra medida que se asemeje a los efectos de monitoreo de la droga en sujetos humanos y para minimizar los riesgos.

Química, manufactura, e información control.

Esta es una sección que describe la composición, fabricación, y el control de la droga para cada investigación en particular ya registrada con el IND.

Aunque en cada fase de investigación se requiere presentar suficiente información para asegurar la correcta identificación, calidad, pureza, y la concentración de la droga, la cantidad de información necesaria para tal fin dependerá de la fase de investigación, el tiempo propuesto para llevarla a cabo, la dosificación, y los datos disponibles. La FDA reconoce que las modificaciones en el método de preparación de la droga y en la forma de dosificación son probables de ocurrir mientras el estudio progresa. Por eso, el énfasis para la presentación de una fase 1 inicial debe ser la identificación y el control de las materias primas y de la nueva sustancia.

Se debe destacar que la cantidad de información a presentar depende de la extensión de la investigación clínica propuesta. Por ejemplo, aunque los datos de estabilidad sean requeridos en todas las fases para demostrar que el nuevo producto está dentro de los límites químicos y físicos aceptables para la duración planeada del estudio, en los ensayos a corto plazo los datos de estabilidad pueden ser muy limitados.

Expresando las diferencias mencionadas en el segundo párrafo, y basadas en las fases a estudiar, se requiere que la sumisión contenga lo siguiente:

- una descripción del principio activo incluyendo sus características físicas, químicas o biológicas; el nombre y dirección del productor; el método general de preparación; los límites aceptables y los métodos analíticos utilizados para asegurar la identidad, concentración, calidad y pureza; y la información necesaria para afirmar la estabilidad de la droga durante los estudios toxicológicos.
- una lista de todos los componentes utilizados en la manufacturación de la droga, mencionando a aquellos componentes que se quiere que aparezcan en el producto y los que pueden no aparecer pero son usados en el proceso de fabricación. Se debe nombrar también la composición cuantitativa de la droga, una breve descripción de los procedimientos de manufactura y empaquetado, y suficiente información para asegurar la estabilidad del producto durante los estudios clínicos planeados.

- una pequeña descripción de la composición, manufactura y control del placebo utilizado en el ensayo clínico controlado.
- una copia de todas las etiquetas que se le entregaran a los investigadores

Información farmacológica y toxicológica.

Información adecuada acerca de estos estudios involucrando animales de laboratorio o in vitro. La raza del animal y la extensión de los estudios requeridos dependen de la duración y motivo de las investigaciones clínicas. Esta información debe contener la identificación y aptitudes de las personas que evaluaron los resultados y una declaración del lugar donde se realizaron las pruebas y donde se encuentran los documentos para las inspecciones. A medida que el estudio se desarrolla, el patrocinador tiene que ir presentando enmiendas con la información adicional concerniente a la seguridad.

- características de la droga y la farmacología. Una sección describiendo los efectos farmacológicos y los mecanismos de acción de la droga en animales, e información acerca de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la misma.
- toxicología.
- un sumario integrador de los efectos toxicológicos de la droga en animales y en vitro. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia y de la fase de investigación, hay que describir los resultados de las pruebas de toxicidad aguda, subaguda y crónica; los efectos de la droga en la reproducción y en el desarrollo del feto; cualquier prueba de toxicidad especial relacionada a un modo de administración en particular o a las condiciones de uso (por ejemplo, toxicología ocular, dérmica o de inhalación); y algún estudio in vitro pretendiendo evaluar la toxicidad de la droga.
- para cada estudio toxicológico que intenta principalmente proteger la seguridad de la investigación clínica, es necesaria una tabulación completa de los datos conveniente para una revisión detallada.
- para cada estudio preclínico de laboratorio sujeto a las regulaciones de buenas prácticas de laboratorio se necesita una declaración indicando que el estudio se condujo cumpliendo esas normas. En caso contrario, se debe presentar una pequeña explicación dando las razones del no cumplimiento de las normas.

Experiencias humanas anteriores con la droga experimental.

La información requerida en el resumen acerca de este tema es la siguiente:

- si el material ya fue investigado o comercializado anteriormente, tanto en Estados Unidos como en otro país, la información necesaria es aquella que detalle sobre esas experiencias. Si la droga fue el objetivo de ensayos clínicos controlados, también se debe proveer información detallada acerca de ellos que sea relevante a la evaluación de la eficacia de la droga. Además se debe entregar cualquier material publicado que sea importante para la seguridad del estudio propuesto o para la evaluación de la eficacia de la droga.
- si el producto es una combinación de principios activos previamente investigados o comercializados, la información requerida en el párrafo anterior debe ser dada para cada uno de los compuestos. Sin embargo, si ningún componente está sujeto a una aprobación de negociación o, de otra manera, es legalmente comercializado en Estados Unidos, no se le pide al patrocinador que presente material publicado concerniente a ese principio activo a menos que éste se relacione directamente con el uso de investigación propuesto.
- si la droga se vende fuera de Estados Unidos, hay que presentar una lista de los países en donde se comercializa y una lista de países en donde se la retiró del mercado por razones relacionadas a la seguridad o eficacia.

Información auxiliar.

A veces se necesita información adicional sobre algunos temas. Estos datos se presentan de la siguiente manera:

- dependencia y abuso. Si la droga es una sustancia psicotrópica o puede causar abuso potencial, se debe describir estudios clínicos relevantes, y experiencia y estudios en animales.
- drogas radioactivas. En estos casos hay que presentar datos suficientes de estudios animales o humanos para permitir un razonable cálculo de la dosis de radiación absorbida por el cuerpo entero y por algunos órganos. Los estudios de fase 1 de estas drogas deben incluir ensayos con los que obtendrán cálculos dosimétricos.
- estudios pediátricos. Presentar planes para la evaluación de la seguridad y eficacia pediátrica.

El patrocinante, por lo general, no necesita presentar nuevamente información que ya fue entregada, pero puede incorporar otros datos por medio de referencias. Una referencia para información presentada previa-

mente debe identificar el archivo por el nombre, número de referencia, volumen y número de página donde se puede encontrar la información.

El patrocinador debe presentar una traducción en inglés adecuada y completa de cada parte del IND que no está en ese idioma. Además debe presentar una copia de cada publicación original de las traducciones que se entregan.

Se deben entregar un original y dos copias de todas de todas las sumisiones al archivo de IND, incluyendo el original, las enmiendas y el reporte.

Cada presentación para el IND se requiere que sea numerada en serie utilizando números consecutivos de tres dígitos. El IND inicial se enumera 000; cada presentación que le siga (por ejemplo, enmienda, reporte o correspondencia) se requiere que sea numerada cronológicamente en secuencia.

b) UNION EUROPEA

La base legal a tener en cuenta para la autorización de un estudio clínico es la Directiva 2001/20/EC que se aplica a todos los productos medicinales de investigación incluyendo:

- Entidades químicas
- Productos biotecnológicos
- Productos inmunológicos
- Hierbas medicinales
- Productos radioquímicos
- Productos homeopáticos

La autorización por la autoridad competente de un Estado Miembro será solamente válida para el ensayo clínico que se condujo en ese estado.

Petición para la autorización de un estudio clínico

El solicitante debe presentar una solicitud válida para la autorización a la autoridad correspondiente. El patrocinador debe proveer una lista de todas las autoridades a las que les hicieron la misma demanda con los detalles de sus respectivas decisiones y una copia del dictamen de los comités de ética. En el caso que el comité de ética sea el responsable de dar una única opinión en los Estados Miembros ésta sea no favorable, el patrocinante debe informar a la autoridad competente del país donde solicitó la autorización y entregarles una copia de la misma. Si el solicitante no es el patrocinador, se debe acompañar el pedido con una carta autorizando al primero para actuar por su parte. Si la solicitud no es válida la autoridad competente informará al interesado y dará las razones.

La carta adjunta

El solicitante debe entregar y firmar una carta adjunta con la solicitud. Su encabezado debe contener el número EudraCT y el número de protocolo del patrocinante con el título del estudio. El texto debe enfatizar cualquier cuestión relacionada a la aplicación como poblaciones especiales de estudio, primera administración del principio activo en humanos, productos medicinales de investigación o diseños experimentales no usuales, etc. E indicar donde se encuentra la información pertinente.

Asignación del número EudraCT

Antes de presentar la aplicación a la autoridad competente, el patrocinante debe obtener un único número EudraCT de la base de datos. Este número identificará el protocolo para un estudio determinado si es conducido en un solo centro o en múltiples centros en uno o varios estados.

Formulario de solicitud

Se puede acceder a este formulario por medio de internet. Debe poder identificar el estudio clínico, las organizaciones y las personas responsables en la conducción del mismo. El solicitante debe imprimir el formulario completarlo, firmarlo, fecharlo y enviarlo como parte de la aplicación a la autoridad competente de cada Estado Miembro donde se desea realizar la investigación. La firma del solicitante confirmará que el patrocinador está seguro que:

- la información proporcionada es completa
- los documentos adjuntos contienen una descripción certera de la información disponible
- es razonable llevar a cabo el estudio clínico propuesto.

El protocolo

El contenido y formato del protocolo debe cumplir con lo requerido en las pautas de la Comunidad sobre Buenas Prácticas Clínicas. La versión que se presenta debe incluir todas las enmiendas autorizadas. Se

debe identificar por el título, un código numérico específico del patrocinante para todas las versiones, un número y fecha de la versión que será actualizada con la inclusión de las enmiendas, y por título corto o nombre que se le asigne, además de ser firmado por el patrocinador y el investigador principal.

Los contenidos de un protocolo, generalmente, deben mencionar los siguientes temas:^{XV}

- Información General.
 - Título, número de identificación y fecha.
 - Nombre y dirección del patrocinador o del monitor.
 - Nombre y título de la persona autorizada a firmar el protocolo.
 - Nombre y título del investigador responsable de conducir el ensayo clínico, y las direcciones y números de teléfonos de los centros que participarán.
 - Nombres y direcciones de los laboratorios clínicos y/o cualquier otra institución involucrada.
- Antecedentes.
 - Nombre y descripción del producto a investigar.
 - Resumen de los riesgos y beneficios potenciales y conocidos para los humanos.
 - Descripción y justificación de las vías de administración, dosis y período de tratamiento.
 - Una declaración indicando que el estudio clínico se conducirá cumpliendo el protocolo y las Buenas Prácticas Clínicas.
- Los objetivos del estudio.
- Diseño del estudio.
 - Descripción del estudio a realizar, por ejemplo, doble ciego o de control de placebo.
 - Descripción del tratamiento y la dosis.
 - El tiempo que se espera que participen los sujetos
 - Descripción de los criterios de discontinuación.
- Selección y reclutamiento de sujetos.
 - Criterios de inclusión
 - Criterios de exclusión
 - Criterios de terminación de sujetos.
- Tratamiento de los sujetos.
 - El tratamiento a administrar, incluyendo los nombres de todos los productos, la dosis, el régimen de dosificación, la vía de administración, el período del tratamiento, los seguimientos de los individuos.
 - Medicación permitida y no permitida antes o durante de la investigación.
- Evaluación de la eficacia
 - Especificación de los parámetros de eficacia
 - Métodos para la evaluación y análisis de los parámetros.
- Evaluación de la seguridad.
 - Especificación de los parámetros de seguridad.
 - Métodos para evaluación y análisis de los parámetros.
 - Procedimientos para la obtención de reportes y para reportar los eventos adversos
- Estadística.
 - Descripción de los métodos estadísticos a emplear.
 - Número de pacientes que se planea enrolar.
 - Criterios para la terminación del estudio
- Control de calidad.
- Política de publicación.

Entre otras cosas debe incluir:

 - la evaluación de riesgos y beneficios;
 - la justificación de incluir sujetos que sean incapaces de dar el consentimiento informado; y
 - una descripción del plan para la provisión de cualquier cuidado adicional a los sujetos una vez que su participación en la investigación finalizó, donde difiera de lo que normalmente se espera según las condiciones médicas del sujeto.

El cuadernillo de los investigadores

El cuadernillo es una compilación de los datos preclínicos y clínicos del producto a investigar.

El contenido, formato y procedimientos para la actualización del cuadernillo deben cumplir con lo exigido en las pautas de la Comunidad sobre Buenas Prácticas Clínicas. Se debe preparar con información válida

XV. Guideline for Good Clinical Practice. EMEA, September 1997.

y evidente con el objetivo de fundamentar la lógica del estudio propuesto y el uso seguro del producto de medicinal de investigación en el mismo. Otro propósito es proveer a los investigadores la información necesaria para facilitar su comprensión acerca de varios temas que se mencionan en el protocolo como dosis, frecuencia de dosis, métodos de administración.

Adicionando en estas pautas su presentación en la forma de un resumen.

Si el producto medicinal se comercializa en cualquier Estado Miembro y su farmacología es ampliamente interpretada por los médicos, el patrocinante puede proveer una documentación simplificada y un cuadernillo demasiado extenso no es necesario.

Este cuadernillo debe contener.xv. :

- Una tabla de contenidos.
- Una breve introducción mencionando los nombres químicos, genéricos y comerciales del producto de investigación, los principios activos, la clase farmacológica.
- Propiedades físicas, químicas y la formulación dando las instrucciones para el correcto almacenamiento y manejo de las formas farmacéuticas.
- Estudios no clínicos. Se debe presentar un resumen de los datos preclínicos farmacológicos, toxicológicos, farmacocinéticos de la droga experimental. La información dada puede incluir: especies utilizadas; unidad de dosis; intervalos de dosis; vías de administración; información de la distribución sistémica; resultados mencionando los siguientes aspectos: origen, frecuencia e intensidad de los efectos tóxicos y farmacológicos, reversibilidad de los efectos, duración de los efectos, respuesta a la dosis. Un resumen de las características farmacológicas del producto experimental incluyendo los metabolitos importantes estudiados en animales. Se debe presentar información sobre la transformación farmacocinética y biológica de la droga en todas las especies estudiadas. Con respecto a la información toxicológica, esta se debe presentar siguiendo estos títulos: dosis única, dosis repetida, carcinogenicidad, reproducción, genotoxicidad y otros estudios como irritación o sensibilidad.
- Efectos en humanos. Se debe entregar datos de los efectos conocidos de la droga en humanos incluyendo, farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, respuesta a la dosis, seguridad, eficacia. El resumen farmacocinético debe contener: metabolismo, absorción, unión a proteínas plasmáticas, distribución y eliminación de la droga; biodisponibilidad; interacciones entre productos o con alimentos. Además se debe dar un resumen acerca de la seguridad, farmacodinamia, eficacia, y respuesta a la dosis de la droga experimental obtenida de estudios en humanos anteriores. El cuadernillo del investigador debe identificar los países donde el producto que se investiga ha sido comercializado o aprobado. Datos como formulación, dosis, vías de administración y reacciones adversas de la droga ya comercializada tienen que estar mencionados. También se debe dar una lista de los países donde la droga no fue aprobada, no recibió un registro de comercialización o fue retirada del mercado.
- Un resumen de los datos para el investigador. Debe presentar la información desde distintas fuentes, así se le provee de suficiente información de los datos disponibles para una mejor interpretación.

Documentación del producto medicinal de investigación

La documentación debe informar acerca de la calidad del producto que se va a usar en el ensayo clínico, mencionando el de referencia y el placebo. También debe proveer datos sobre los estudios preclínicos y su uso clínico previo o justificar porqué la información no está expresa. Algunos Estados Miembros pueden requerir otros informes.

Documentación del producto medicinal de investigación detallada

En esta sección se indica el tipo de información científica requerida y cómo debe presentarse. El patrocinante debe presentar el detalle cuando previamente no se registró nada acerca del producto químico o biológico a la autoridad competente.

Debe comprender una síntesis de la información relacionada a la calidad, manufactura y el control de la droga a investigar, datos de estudios preclínicos y de sus usos clínicos. Es preferible que se utilicen tablas acompañadas con una breve descripción distinguiendo los puntos más importantes.

El patrocinador tiene que introducir el material de estudio con una tabla de contenidos y un glosario de términos. Cuando sea posible los datos deben estar provistos bajo una serie de encabezados y un orden según las reglas que gobiernan los productos medicinales en la Unión Europea (The Rules Governing Medicinal Products).

Sin embargo, se admite que es imposible dar información sobre todos los encabezados que exigen para todos los productos. La documentación requerida dependerá de varios factores como la naturaleza de la droga, el estado de desarrollo, la población a tratar, la naturaleza y severidad de la enfermedad y la duración a la exposición del producto medicinal.

Además hay que presentar resúmenes de la información preclínica farmacológica y toxicológica para el producto medicinal de investigación. Se tiene que proveer una lista haciendo referencia a las pruebas realizadas. Los datos de éstas deben estar todos incluidos y disponibles para el requerimiento. Se realiza una evaluación a base de un sumario conteniendo una descripción de los estudios realizados para saber si el estudio es adecuado y si se condujo acorde a un protocolo aceptable.

Asimismo es necesario que provea una sinopsis que considere los datos preclínicos y clínicos en relación a los riesgos y beneficios del estudio propuesto. El objetivo del ensayo farmacológico y toxicológico es indicar el peligro principal de un nuevo producto medicinal. El patrocinante debe utilizar los resultados farmacológicos, cinéticos y toxicológicos más relevantes como base de la extrapolación para indicar posibles riesgos en humanos.

Documentación del producto medicinal de investigación simple

Este tipo de documentación se puede entregar en el caso que la información relacionada al producto de investigación medicinal fue evaluada previamente como parte de una autorización comercial en cualquier Estado Miembro de la Comunidad Europea o como parte de una aplicación para un ensayo clínico. El texto debe incluir una discusión acerca de los riesgos y beneficios del estudio propuesto. Además puede ocurrir que se requiera una carta de autorización para comparar los datos presentados anteriormente por otro solicitante.

Se puede presentar la versión actual de la sinopsis de las características del producto como documentación de la droga experimental si el producto medicinal de investigación tiene autorización comercial en algún Estado Miembro y es usado en la misma forma farmacéutica para las mismas indicaciones y con un régimen de dosificación abarcado por la sinopsis. Será también suficiente para los estudios de nuevas dosificaciones no cubiertas por el resumen de características cuando el patrocinador pueda justificar la seguridad del nuevo tratamiento. De lo contrario deben presentar información preclínica adicional y/o datos clínicos para defender la seguridad de su uso en la nueva indicación, población de pacientes y dosificación cuando sea apropiado. Si el solicitante es el que tiene concedida la autorización comercial y propone una aplicación para modificar el resumen de características del producto que aún no fueron autorizadas, debe expresar en la carta introductoria el origen del cambio y las razones.

A continuación (Tablas 2 y 3) se presenta el análisis comparativo de los aspectos más destacados de las normativas vigentes en EE:UU y Unión Europea.

Tabla 2.- Análisis comparativo de los aspectos más destacados de las regulaciones acerca de farmacología preclínica. I.- Exigencias.

FDA	EMA
Generalidades	Generalidades
<ul style="list-style-type: none"> - Para los estudios multidosis, los datos de dosificación deben presentarse en orden creciente para cada sexo. - Si se utiliza más de una especie animal, se debe respetar el siguiente orden: Ratones, Ratas, Caballos, Otros Roedores, Conejos, Perros, Monos, Otros no roedores mamíferos, No mamíferos. - Primero se debe presentar la vía de administración pretendida para el uso humano, seguida de los datos de otras vías según este orden: Oral, Intravenosa, Intramuscular, Peritoneal, Subcutánea, Inhalación, Tópica. - La dosis se debe basar en el principio activo de la droga, expresar en medidas de peso corporal. 	<ul style="list-style-type: none"> - Incluir una declaración de impurezas que puede contener la droga. - Mencionar las diferencias en la quiralidad, fórmula química o materia extraña entre el compuesto que se usa en el ensayo preclínico y el producto a comercializar. - Los estudios in vitro deben preceder a los estudios in vivo. - El orden de especies a seguir es: Ratones, Ratas, Caballos, Otros Roedores, Conejos, Perros, Monos, Otros no roedores mamíferos, No mamíferos. - El orden de las vías de administración a seguir es: Oral, Intravenosa, Intramuscular, Peritoneal, Subcutánea, Inhalación, Tópica.

Comentarios

Los dos organismos coinciden en que el orden de especies a seguir, si se utiliza más de una, y el orden de las vías de administración debe ser el mencionado. La diferencia es que FDA requiere que primero se presente la vía de administración pretendida para el uso humano.

	Introducción
	Describir brevemente al compuesto y su uso clínico propuesto. Estructura química de la droga, sus propiedades farmacológicas, indicación clínica proyectada, dosis, excipientes e impurezas.

Comentarios

EMA requiere una breve introducción con información de la droga de investigación.

Farmacología	Farmacología
<ul style="list-style-type: none"> - Indicar DE_{50} para estudios de rangos de dosis. - Indicar mecanismos de acción para cada sujeto. - Efectos relacionados a la actividad terapéutica: actividad primaria y secundaria. - Efectos relacionados a las posibles reacciones adversas. - Interacciones con otras drogas. - La información obtenida se puede dividir en las siguientes categorías: neurofarmacología, cardiovascular-respiratorio, gastrointestinal, genitourinario, endocrinología, anti-inflamatorio, inmunactivo, quimioterapéutico, efectos enzimáticos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sumario. Describir actividad de la sustancia, modo de acción, características físico-químicas. - Farmacodinamia primaria. Comprobación del principio activo (in vitro e in vivo), disponibilidad de animales de laboratorio, medidas de actividad, perfiles de resistencia. - Farmacodinamia secundaria. Presentar los estudios por el tipo de órgano. Describir efectos farmacológicos distintos a los anteriores. - Seguridad farmacológica. Estudiar efectos de la droga en funciones vitales. - Interacciones farmacodinámicas de la droga. interacciones a nivel del receptor, posibles interacciones medicamentosas y advertir la seguridad farmacológica.

Comentarios

Ambas organizaciones requieren distintos ítems pero sólo en dos coinciden. Estos son los efectos relacionados a la actividad terapéutica (farmacodinamia primaria y secundaria), y las interacciones medicamentosas de la droga en estudio.

Farmacocinética	Farmacocinética
<p>Los datos de los estudios para cada especie animal se deben reportar según la siguiente secuencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absorción – Vida Media - Unión a proteínas - Distribución o acumulación en tejidos - Inducción o inhibición enzimática - Características del metabolismo y del principio activo - Modelos de excreción <p>Se debe precisar la dosis usada en cada uno de los estudios mencionados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sumario. Describir objetivos de la evaluación farmacocinética. - Métodos de análisis. Incluir límites de detección y cuantificación de los procedimientos analíticos. - Absorción. Sitio de absorción de las preparaciones orales, dosis simples y repetidas, dosis proporcional, diferencia en los sexos, comparación entre las especies. - Distribución. Estudios en tejidos, unión a proteínas, y de transferencia placentaria. - Metabolismo. Estructuras químicas y proporciones de los metabolitos, posibles rutas metabólicas, metabolismo presistémico, inducción e inhibición enzimática. - Excreción. - Interacciones farmacocinéticas. Interacciones con drogas que se administrarán paralelamente.

Comentarios

Los estudios farmacocinéticos que se deben presentar son los mismos aunque se listen de diferente manera.

Toxicología	Toxicología
<p style="text-align: center;"><u>Toxicidad aguda</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ensayo preliminar de condiciones y edad de los animales. Procedimientos de dosificación, vehículos usados y volumen de dosificación. - Síntomas toxicológicos, su severidad, comienzo y progresión. Cambios en la relación dosis/tiempo. - Datos de la dosis letal para cada estudio de comparación entre especies. <p style="text-align: center;"><u>Toxicidad subcrónica, crónica y carcinogenicidad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Los estudios deben estar descriptos en una tabla, incluyendo especie, sexo, dosificación, vía de administración, duración del estudio en semanas, nombre del laboratorio y número de reporte. Cada estudio debe incluir: <ul style="list-style-type: none"> - Especies y sus edades al comienzo de la dosificación. - Cantidad de machos y hembras al comienzo y final del estudio. - Vía de administración. - Niveles de dosis calculados para cada grupo. - Consecuencia lógica de la elección de la dosis. - Vehículo administrado y tratamiento control. - Número de lote de la droga. - Duración del tratamiento en semanas. - Duración del estudio en semanas. - Sacrificios eventuales, indicando cantidad por sexo por semana. - Datos relacionados a los niveles de las dosis: efectos observados, mortalidad, peso, consumición de alimentos o agua, exámenes físicos, composición de la sangre, análisis urinarios, peso de los órganos. - La nomenclatura patológica no debe variar en los estudios. - Las lesiones histopatológicas deben enumerarse según los sistemas anatómicos. Una tabla conteniendo datos de patologías debe permitir: <ul style="list-style-type: none"> - Identificar órganos y tejidos examinados. - Identificar incidencia de resultados patológicos entre cada animal que murió o fue sacrificado. - Presentar información acerca de los tumores mencionando: período en que se descubrió el tumor, grupo de dosis al que pertenecía el animal, identificación del animal, animal muerto o sacrificado, lugar donde está el tumor y clase del mismo. <p style="text-align: center;"><u>Toxicidad especial</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Indicar tipo de ensayo - Rangos de dosis en orden creciente - Efectos relacionados a las dosis. <p style="text-align: center;"><u>Reproducción</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fertilidad y avance reproductivo - Teratología - Prenatal y postnatal. Incluir regímenes de dosificación y detalles del procedimiento. <p style="text-align: center;"><u>Mutagenicidad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Métodos utilizados - Rangos de dosis - Efectos en cada dosis <p>Se deben presentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In vitro: sistemas celulares no mamíferos - In vitro: sistemas celulares de mamíferos - In vivo: sistemas de mamíferos - In vivo: sistemas de mamíferos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sumario. Principales resultados obtenidos de estudios toxicológicos. Describir los objetivos de la evaluación toxicológica relacionándolos al uso clínico propuesto. <p style="text-align: center;"><u>Toxicidad de dosis única</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Presentar información ordenada por especie y por vía de administración. - Incluir período de observación. - Dar aproximación de dosis letal o dosis no letal máxima. - Síntomas de toxicidad aguda. - Modos y horarios de las muertes. - Se deben evaluar en dos especies mamíferas antes de ser evaluada la droga en humanos. <p style="text-align: center;"><u>Toxicidad de dosis repetida</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Organizar los estudios por especie, vía de administración y duración. - Destacar sólo los datos más importantes (origen y severidad de la toxicidad, relación dosis/respuesta, duración del efecto tóxico). <p style="text-align: center;"><u>Genotoxicidad</u></p> <p>Los estudios se deben presentar según el siguiente orden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In vitro: sistemas celulares de no mamíferos. - In vitro: sistemas celulares de mamíferos. - In vivo: sistemas de mamíferos. <p style="text-align: center;"><u>Carcinogenicidad</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Explicar por qué se eligen estos estudios. - Estudios a largo plazo. Ordenados por especie. Considerar: especie, cantidad de grupos control, cantidad de animales por grupo, animales que no mueren al finalizar el estudio, resultados tumorales, nomenclatura de los tumores, resultados tóxicos no encontrados en los estudios a corto plazo. - Estudios a corto o mediano plazo. Detallar el número de animales y período de tratamiento, el uso de compuestos a comparar, estudio estadístico de los tumores más importantes. <p style="text-align: center;"><u>Reproducción y desarrollo</u></p> <p>Incluir algunos detalles acerca de la metodología.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fertilidad y desarrollo embrionario temprano. - Teratología. - Desarrollo prenatal y postnatal. - Estudios en los que las crías también fueron dosificadas o evaluadas. - Considerar histopatología de órganos reproductores por la toxicidad de dosis repetida, efectos endócrinos, farmacocinética y farmacodinamia. <p style="text-align: center;"><u>Tolerancia local</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Comentario acerca si la droga mostró alguna evidencia de irritación local en el lugar de administración. <p style="text-align: center;"><u>Otros estudios toxicológicos</u></p> <p>Si se realizaron otros estudios, detallarlos brevemente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunotoxicidad. - Dependencia. - Estudios en metabolitos. - Estudios en impurezas.

Comentarios

Con respecto a los estudios de toxicidad aguda, ambos requieren los síntomas y las dosis letales (FDA específica para cada estudio de comparación entre especies a diferencia de EMEA).

Las similitudes de presentación de los estudios de toxicidad subcrónica, crónica y carcinogenicidad son la duración del estudio (FDA lo pide por semana); las vías de administración; cantidad de animales por grupo (FDA diferencia hembras de machos y comienzo de final del estudio); nomenclatura de los tumores; y acerca de los sacrificios FDA exige indicar la cantidad por semana, por sexo, en cambio para EMEA los animales que no mueren al finalizar el estudio, indicando de cualquiera de las dos formas el número de muertes.

Los ensayos de toxicidad en la reproducción coinciden en: fertilidad y avance reproductivo, teratología y desarrollo prenatal y postnatal. Lo mismo sucede con los ensayos referidos a la mutagenicidad que son los dos ensayos que se realizan in vitro y el que se hace in vivo en sistemas de mamíferos.

Tabla 3. - Análisis comparativo de los aspectos más destacados de las regulaciones acerca de farmacología preclínica II.- Requisitos.

FDA	EMEA
<p style="text-align: center;">Hoja introductoria.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre, dirección y número de teléfono del patrocinante. Fecha de la solicitud. Nombre de la nueva droga de investigación. - Identificación de la o las fases del estudio que se van a realizar. - Compromiso a no empezar los estudios clínicos antes que el IND sea efectivo. - Compromiso de comité de revisión a ser el responsable del control del inicio y continuación. - Nombre y título del monitor. - Especificar nombre y dirección de CRO, identificar estudio clínico y lista de obligaciones delegadas. - Firma del patrocinador o representante. 	<p style="text-align: center;">Carta adjunta</p> <ul style="list-style-type: none"> - Número EudraCT y número de protocolo. - Enfatizar cualquier cuestión relacionada a la aplicación. - Indicar dónde se encuentra esta información. <p style="text-align: center;">Formulario de solicitud</p> <ul style="list-style-type: none"> - Identificar estudio clínico, organizaciones y personas responsables en la conducción del mismo. - Solicitante debe enviar el formulario firmado como parte de la aplicación a la autoridad competente de cada Estado Miembro donde se desea realizar el ensayo.

Comentarios

Las dos organizaciones requieren en esta etapa que se identifiquen los entes involucrados en el estudio y se debe mencionar el estudio clínico propuesto con la diferencia que FDA pide que se especifique la o las fases a realizar.

<p>Explicación introductoria y plan general de investigación</p> <ul style="list-style-type: none"> - Introducción con nombre de la droga, su clase farmacológica, forma estructural, vía de administración, duración planeada de la investigación. - Resumen de experiencias previas en humanos con la droga y experiencia de investigación en otros países. - Si la droga se retiró del estudio o del comercio en algún país, mencionar al país y las razones del retiro. <p>Descripción del plan para investigar la droga. indicaciones que se van a estudiar, tipos de pruebas clínicas que se realizarán, número estimado de pacientes que se les dará la droga, cualquier riesgo que resultó de datos toxicológicos en animales o previos estudios en humanos.</p>	
--	--

Comentarios

Como se puede observar, EMEA no requiere ningún tipo de plan general de investigación aunque esta información se encuentra en otras secciones como se verá más adelante.

Cuadernillo del investigador	Cuadernillo del investigador
<ul style="list-style-type: none"> - Descripción de la droga y de la formulación. - Resumen de efectos farmacológicos y toxicológicos en animales. - Resumen de características biológicas y farmacocinéticas en animales. - Resumen de información sobre seguridad y eficacia obtenida en estudios clínicos previos. - Descripción de posibles riesgos y efectos colaterales basados en experiencias previas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tabla de contenidos - Introducción mencionando nombres químicos, genéricos y comerciales, principios activos y clase farmacológica. - Propiedades físicas, químicas y formulación. Instrucciones del correcto almacenamiento. Manejo de las formas farmacéuticas. - Resumen de datos preclínicos farmacológicos, toxicológicos y farmacocinéticos. - Datos de los efectos conocidos de la droga en humanos incluyendo farmacocinética, metabolismo, farmacodinamia, respuesta a la dosis, eficacia y seguridad.

Comentarios

Se debe presentar una serie de datos como descripción de la droga; formulación; datos preclínicos farmacológicos, farmacocinéticos y toxicológicos; información acerca de la eficacia y seguridad obtenida de estudios clínicos anteriores tanto a FDA como a EMEA.

Protocolos	Protocolos
<ul style="list-style-type: none"> - Enunciado de los objetivos del estudio. - Nombre, dirección, calificaciones de cada investigador. Nombre de los subinvestigadores. Nombre y dirección de los centros de investigación. Nombre y dirección de cada comité de revisión local. - Criterios de selección y exclusión de pacientes. Número estimado de pacientes a ser estudiados. - Descripción del diseño del estudio. - Método para determinar la dosis a administrar. - Descripción de las observaciones y medidas a realizar para llegar a los objetivos del estudio. - Descripción de procedimientos clínicos, ensayos de laboratorio u otra medida para monitorear los efectos de la droga. 	<ul style="list-style-type: none"> - Información general. Título, número de identificación y fecha. Nombre y dirección del patrocinador o monitor. Nombre y título de la persona autorizada a firmar el protocolo. Nombre y título del investigador responsable. Direcciones y números de teléfonos de los centro que participarán. Nombres y direcciones de los laboratorios clínicos. - Antecedentes. Nombre y descripción del producto a investigar. Resumen de los riesgos y beneficios conocidos para los humanos. Descripción y justificación de las vías de administración, dosis y períodos de tratamiento. Declaración que se cumplirán las BPC. - Objetivos del estudio. - Diseño del estudio. Descripción del estudio a realizar. Descripción del tratamiento y dosis. Tiempo esperado de participación de sujetos. Descripción de criterios de discontinuación. - Selección y retracto de sujetos. Criterios de inclusión, exclusión y terminación. - Tratamiento de los individuos. Nombre de los productos, dosis, régimen de dosificación, vía de administración, período del tratamiento, seguimiento de los individuos. Medicación permitida. - Evaluación de la eficacia. Especificación de parámetros y métodos para su evaluación. - Evaluación de la seguridad. Especificación de los parámetros y métodos para su evaluación. - Estadística. Descripción de métodos a emplear. Número de pacientes que se planea enrolar. - Control de calidad - Política de publicación. - Justificación de incluir sujetos incapaces de dar el consentimiento informado. - Descripción de cualquier cuidado adicional a los sujetos.

Comentarios

Los protocolos para ambas organizaciones deben incluir objetivos del estudio, identificación de los investigadores y de los centros de investigación, criterios de selección (inclusión, exclusión y terminación) de pacientes, número de pacientes que se estima enrolar y una descripción sobre el diseño del estudio.

Química, manufactura e información control	Documentación del producto medicinal de investigación
<ul style="list-style-type: none"> - Descripción del principio activo. Características físicas, químicas o biológicas. Nombre y dirección del productor. Método general de preparación. Límites aceptables y métodos analíticos utilizados para asegurar identidad, concentración, calidad y pureza. - Lista de componentes usados en la manufacturación. Nombrar composición cuantitativa de la droga. - Descripción de composición, manufactura y control de placebo utilizado. - Copia de las etiquetas que se entregarán a los investigadores. 	<p style="text-align: center;"><u>Detallada</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Resumen de calidad, manufactura y control de la droga. Datos de estudios preclínicos y clínicos. - Tabla de contenidos y glosario de términos. - Los datos deben estar dados según encabezados y orden de las reglas que gobiernan los productos medicinales en la UE. - Resumen de información preclínica farmacológica y toxicológica. <p style="text-align: center;"><u>Simple</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Discusión de riesgos y beneficios del estudio propuesto. - Carta de autorización para comparar datos anteriores. - Presentar información preclínica acerca de la seguridad de su uso en la nueva indicación, población de pacientes y dosificación.

Comentarios

En esta sección las dos agencias coinciden en que se les debe entregar una descripción de la manufactura de la droga, control y calidad de la misma.

Información farmacológica y toxicológica.	
--	--

Comentarios

La información farmacológica y toxicológica tanto de FDA como de EMEA se encuentra desarrollada bajo el título de Exigencias Regulatorias en el presente trabajo.

Experiencias humanas anteriores con la droga experimental	
<ul style="list-style-type: none"> - Si el material ya fue investigado o comercializado o si la droga fue objetivo de ensayos clínicos controlados se debe dar información sobre esas experiencias. - Si el producto es combinación de principios activos investigados o comercializados se debe dar información para cada uno de los compuestos. <p>Si la droga se vende afuera de EEUU, presentar una lista de países dónde se comercializa y de los que se la retiró del mercado.</p>	

Comentarios

Sólo FDA requiere separar bajo el título de Experiencias humanas anteriores con la droga este tipo de información, mientras EMEA lo hace a lo largo de las distintas descripciones.

Información auxiliar	
<ul style="list-style-type: none"> - Dependencia y abuso. Estudios clínicos relevantes, y experiencia y estudios en animales. - Drogas radioactivas. Datos de estudios animales o humanos para un razonable cálculo de la dosis de radiación absorbida por el cuerpo y por algunos órganos. <p>Estudios pediátricos. Presentar planes para la evaluación de seguridad y eficacia pediátrica.</p>	

Discusión

Es muy importante tener información adecuada acerca de los estudios fisiológicos y toxicológicos involucrando animales de laboratorio.

El desarrollo de un producto farmacéutico es un proceso extenso que involucra la evaluación de la información relacionada a la seguridad tanto en animales como en humanos. Los objetivos de las pruebas de seguridad incluyen una caracterización de los efectos tóxicos con respecto a órganos diana, dosis-dependencia, y al potencial de reversibilidad. Esta información es importante para estimar una dosis inicial segura para los ensayos clínicos. Los estudios de seguridad preclínicos deben ser adecuados para caracterizar los efectos tóxicos potenciales.

Las dos agencias concuerdan en el orden de animales a seguir en caso de que se utilice más de una especie, lo mismo sucede con el orden de las vías de administración.

En cada sección del estudio presentado es interesante entregar una descripción mencionando los resultados más sobresalientes. En resumen, la farmacología y la toxicología preclínica deben proporcionar una discusión que permita integrar los resultados incluyendo comparaciones entre los estudios y entre las especies.

EMA y FDA coinciden además en el orden de estudios a presentar para la solicitud.

Un sumario con las evaluaciones realizadas en animales y sus resultados debe permitir tomar la decisión acerca si los estudios propuestos son seguros en humanos.

EMA, a diferencia de FDA, exige explícitamente que se incluya una declaración de las impurezas que pueda contener la droga, lo cual es importante para comparar con los límites de ésta característica que puede contener el producto para ser luego ensayado clínicamente.

Tanto el IND para FDA como el número EudraCT para EMA deben garantizar la seguridad y los derechos de los sujetos.

Si se realizaron estudios anteriores con la droga es necesario detallar acerca de esta información para no tener la necesidad de repetir esos ensayos ya que no es éticamente justificado.

Es importante dar a conocer la identificación de las personas que evalúan los resultados y el lugar donde se realizan los mismos. Ambas agencias lo exigen aunque FDA hace más hincapié en el tema.

Una vez que se tienen los datos de los ensayos preclínicos se puede confeccionar los protocolos y los cuadernillos con la información adecuada para informar a los investigadores y a su equipo, facilitándoles la comprensión de varios temas importantes para el desarrollo de la investigación.

Conclusión

Los estudios preclínicos son de gran importancia. En ellos es necesario evaluar todos los tipos de toxicidad existentes, las acciones que la droga le produce en el organismo (farmacodinamia) y las modificaciones que éste último le produce a la droga en animales para tener seguridad y eficacia comprobada y que éstas puedan extenderse al ensayo clínico. Los ensayos clínicos se realizan para demostrar la eficacia y seguridad de una droga en seres humanos. Éstos se extienden basándose en la seguridad obtenida en estudios clínicos previos y de la información preclínica. Los resultados de las reacciones adversas clínicas o preclínicas influyen en la continuación de la investigación.

La armonización que intenta lograr ICH para los estudios preclínicos ayudaría a definir las recomendaciones vigentes y reducir la probabilidad de que sigan existiendo diferencias importantes entre las regiones.

La eficacia y seguridad de un medicamento deben ser evaluadas bajo las mismas condiciones en todos los países ya que las personas tienen el derecho de recibir un medicamento con estas dos cualidades comprobadas y sin mayores diferencias entre una región y otra.

Otra bibliografía general consultada

- BEERS, Marck & BERKOW, Robert; El Manual Merck; 10ª edición. Elsevier Science Imprint. 1999; Capítulo 302. 2595-6.
- CDER (1987); Guideline for the format and content of the non-clinical pharmacology / toxicology section of an application; <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- CDER (2001); Guidance for the Reviewers. Pharmacology / toxicology review format; <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- EMEA (1996); Note for guidance on structure and content of clinical study reports; <http://emea.eu.int/index/>
- EMEA (1997); Guideline for good clinical practice; <http://emea.eu.int/index/>
- EMEA (1997); Note for Guidance on general considerations for clinical trials; <http://emea.eu.int/index/>
- EMEA (2000); non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals; <http://emea.eu.int/index/>
- EMEA (2002); Guidance document. Non-clinical; Version 1; <http://emea.eu.int/index/>
- EUROPEAN COMMISSION (2004); Detailed Guidance on the European clinical trials database; <http://eudract.emea.eu.int/docs/>
- EUROPEAN COMMISSION (2004); Detailed Guidance for the request for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use to the competent authorities, notification of substantial amendments and declaration of the end of the trial; <http://eudract.emea.eu.int/docs/>
- FDA (1995); Content and Format of investigational New Drugs Applications for phase 1 studies of drugs, including well-characterized, therapeutic, biotechnology-derived products. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- FDA (2000); Code of Federal Regulations; Barnett International; Parts 54 & 312.
- FLOREZ, Jesus; Farmacología Humana; 3ª edición. Masson S.A. Barcelona. 2001; 2, 165-7.
- NIES, Alan y SPIELBERG, Stephen; Principios de la terapéutica en: GOODMAN % GILMAN; Las bases farmacológicas de la terapéutica; 9ª edición. Mc Graw-Hill Companies Inc. 1996; Volumen 1. 60-1.



Anexos

REQUEST FOR AUTHORISATION OF A CLINICAL TRIAL ON A MEDICINAL PRODUCT FOR HUMAN USE TO THE COMPETENT AUTHORITIES AND FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEES IN THE COMMUNITY

For official use:

Date of receiving the request: Date of request for information to make it valid:	Date of request for additional information:	Ground for non acceptance/ yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> If yes, date:
Date of valid application: Date of start of procedure:	Date of receipt of additional/ amended information:	Authorisation / positive opinion: yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> If yes, date:
Competent authority, Ethics Committee registration number:		

To be filled in by the applicant:

This form is common for request for authorisation from the Competent Authority and for the opinion from an Ethics Committee. Please indicate the relevant purpose in a box below.

REQUEST FOR AUTHORISATION TO THE COMPETENT AUTHORITY:

REQUEST FOR OPINION OF THE ETHICS COMMITTEE:

A. TRIAL IDENTIFICATION

Member State in which the submission is being made:

EudraCT number¹

Full title of the trial:

Sponsor's protocol code number, version, and date²:

Name or abbreviated title of the trial where available:

ISRCTN number³, if available :

1. Append the EudraCT number confirmation receipt

2. Any translation of the protocol should be assigned the same date and version as those in the original document

3. International Standard Randomised Controlled Trial Number

B. IDENTIFICATION OF THE SPONSOR RESPONSIBLE FOR THE REQUEST

B1. Sponsor
 Name of organisation:
 Name of the person to contact:
 Address:
 Telephone number:
 Fax number:
 e-mail:

B2. Legal representative⁴ of the sponsor in the Community for the purpose of this trial
 (if different from the sponsor)
 Name of organisation:
 Name of the person to contact :
 Address:
 Telephone number:
 Fax number:
 e-mail:

Status of the sponsor : commercial⁵ non commercial

C. APPLICANT IDENTIFICATION, (please tick the appropriate box)

C1. Request for the competent authority <input type="checkbox"/>	C2. Request for the Ethics Committee <input type="checkbox"/>
- Sponsor <input type="checkbox"/>	- Sponsor <input type="checkbox"/>
- Legal representative of the sponsor <input type="checkbox"/>	- Legal representative of the sponsor <input type="checkbox"/>
- Person or organisation authorised by the sponsor to make the application. In that case, complete below: <input type="checkbox"/>	- Person or organisation authorised by the sponsor to make the application. In that case, complete below: <input type="checkbox"/>
- Organisation:	- Organisation:
- Name of contact person:	- Name of contact person:
- Address:	- Address:
- Telephone number:	- Telephone number:
- Fax number:	- Fax number:
- E-mail	- E-mail:
	- Investigator in charge of the application : · Coordinating investigator (for multicentre trial) <input type="checkbox"/> · Principal investigator (for single centre trial) <input type="checkbox"/>
	In the case of the investigator, complete below:
	- Name:
	- Address:
	- Telephone number:
	- Fax number:
	- E-mail:

4. In accordance with article 19 of Directive 2001/20/EC

5. A commercial sponsor is a person or organisation that takes responsibility for a trial which at the time of the application is part of the development programme for a marketing authorisation of a medicinal product.

D. INFORMATION ON INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT(S) BEING USED IN THE TRIAL: MEDICINAL PRODUCT BEING TESTED OR USED AS A COMPARATOR

Information on each 'Bulk product' before trial-specific operations (blinding, trial specific packaging and labelling) should be provided in this section for both the medicinal product being tested and the product being used as a comparator. Information on placebo, if relevant, should be provided in section E. If the trial is performed with several investigational medicinal products (IMP), use extra pages and give each IMP a sequential number; information should be given for each product, likewise if the product is a combination product information should be given for each active substance.

Indicate which of the following is described below, then repeat as necessary for each of the numbered IMPs to be used in the trial (assign numbers from 1-n):

This refers to the IMP number : (.....)

IMP being tested

IMP used as a comparator

D.1. STATUS OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT TO BE USED IN THE TRIAL

D.1(a) Has the IMP to be used in the trial a marketing authorisation (MA):	Yes	No	If yes, specify for the product to be used in the trial		
			Trade name ⁶	Name of the MA holder ⁶	MA number ⁶
<ul style="list-style-type: none"> · In the Member State concerned by this submission? - If yes to this question and if the IMP is not modified but the trade name and MA holder are not fixed in the protocol, go to D.1(b) 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
If no to the previous question, <ul style="list-style-type: none"> · in another Member State from which it is sourced for this trial? - If yes specify, - in which Member State? 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
If no to the 2 previous questions, <ul style="list-style-type: none"> · in a third country from which it is sourced for this trial? - If yes, in which country? 	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

D.1(b) Situations where the IMP to be used in the CT has a MA in the MS concerned but the protocol allows that any brand of the IMP with a MA in that MS be administered to the trial subjects and it is not possible to clearly identify the IMP(s) in advance to the trial start:	Yes	No
In the protocol, is treatment defined only by active substance? - if yes, go to D2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In the protocol, treatment regimens allow different combinations of marketed products used according to local clinical practice at some or all investigator sites in the MS. - if yes, go to D2.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Available from the Summary of Product Characteristics

The products to be administered as IMPs are defined as belonging to an ATC group ⁶ . - if yes give the ATC group (level 3 or more to the level that can be defined) of the applicable authorised codes in the ATC code field in D.2 of this form	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Other: - if yes, please specify:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Has the use of the investigational medicinal product been previously authorised in a clinical trial conducted by the sponsor in the Community?

yes no

Has the investigational medicinal product been designated in this indication as an orphan drug in the Community?

yes no

If yes, give the orphan drug designation number⁷:

D.2. DESCRIPTION OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT

Product name where applicable⁸:
Product code where applicable⁹:
Name of each active substance (INN or proposed INN if available, specify whether proposed or approved INN):
Other available name for each active substance (CAS, current sponsor code(s), other descriptive name, etc : provide all available):
ATC code, if officially registered¹⁰:
Pharmaceutical form (use standard terms):
Route of administration (use standard terms):
Strength (specify all strengths to be used):

- Concentration (number):
- Concentration unit:
- Concentration type («exact number», «range», «more than» or «up to»).

7. According to the Community register on orphan medicinal products (Regulation (EC) n° 141/2000) : <http://pharmacos.eudra.org/F2/register/orphreg.htm>

8. In the absence of a tradename, this is the name routinely used by sponsor to identify the IMP in the CT documentation (protocol, IB...)

9. In the absence of a tradename, this is a code designated by the sponsor which represents the name routinely used by the sponsor to identify the product in the CT documentation. This code is potentially used in the case of combinations of drugs or drugs and devices.

10. Available from the Summary of Product Characteristics

Type of medicinal product		
Does the investigational medicinal product contain an active substance:		
- of chemical origin?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- of biological / biotechnological origin ¹¹ ?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
Is this:		
- a cell therapy medicinal product ¹¹ ?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- a gene therapy medicinal product ¹¹ ?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- a radiopharmaceutical medicinal product?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- an immunological medicinal product (such as vaccine, allergen, immune serum) ¹¹ ?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- a herbal medicinal product?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- a homeopathic medicinal product?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- a medicinal product containing genetically modified organisms ¹¹ ?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
✍ If yes,		
✍ Has the authorisation for contained use or release been granted?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
✍ Or is it pending?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- another type of medicinal product?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
✍ If yes, specify:		

D.3. BIOLOGICAL / BIOTECHNOLOGICAL INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS INCLUDING VACCINES

Type of product		
- Extractive	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- Recombinant	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- Vaccine	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- GMO	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- Plasma derived products	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- Others	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
If others, specify:		

11. Complete also sections D3, D4 or D5

D.4. SOMATIC CELL THERAPY INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT (NO GENETIC MODIFICATION)

Origin of cells		
- autologous	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- allogeneic	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- xenogeneic	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- if yes, specify species of origin:		

Type of cells		
- Stem cells	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- Differentiated cells	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
If yes, specify the type (e.g. keratinocytes, fibroblasts, chondrocytes,...):		
- Others:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
If others, specify:		

D.5. GENE THERAPY INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCTS

Gene(s) of interest:

In vivo gene therapy: <input type="checkbox"/>	Ex vivo gene therapy: <input type="checkbox"/>
---	---

Type of gene transfer product		
- Nucleic acid (e.g. plasmid):	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
If yes, specify		
- if naked:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- or complexed:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- Viral vector:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
If yes, specify the type: adenovirus, retrovirus, AAV, ...:		
- Others:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
If others, specify:		

Genetically modified cells:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
If yes, specify:		
- origin of the cells:		
- autologous:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- allogeneic:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- xenogeneic:	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>
- if yes, specify species of origin:		
- type of cells (hematopoietic stem cells, ...):		

E. INFORMATION ON PLACEBO (if relevant) (repeat as necessary)

This refers to Placebo number: (.....)	
Is there a placebo?:	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Which IMP is it a placebo for?	Specify IMP Number(s) from D
Pharmaceutical form:	
Route of administration:	
Composition, apart from the active substance(s):	
- is it otherwise identical to the IMP?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
- if not, specify major ingredients :	

F. AUTHORISED SITE RESPONSIBLE FOR THE RELEASE OF THE INVESTIGATIONAL MEDICINAL PRODUCT IN THE COMMUNITY

*This section is dedicated to **finished** investigational medicinal products, i.e. medicinal products randomised, packaged, labelled and released for use in the clinical trial. If there is more than one site or more than one IMP is released use extra pages and give each IMP its number from D or E for any placebo. In the case of multiple sites indicate the product released by each site.*

Who is responsible in the Community for the release of the finished IMP? (please tick the appropriate box):	
This site is responsible for release of (specify the number(s) from D of the IMP and E for the placebo concerned):	
- Manufacturer	<input type="checkbox"/>
- Importer	<input type="checkbox"/>
- Both manufacturer and importer	<input type="checkbox"/>
- Name of the organisation:	
- Address :	
- Please, give the manufacturer or importer authorisation number :	
If no authorisation, give the reasons :	
- Has the site been inspected by Community authorities?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
If yes, date of the last inspection:	

G. GENERAL INFORMATION ON THE TRIAL

Medical condition or disease under investigation	
Specify the medical condition (free text):	
ICD classification code ¹² :	
MedDRA classification code ¹³ :	
Is it a rare disease ¹⁴ ?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Objective of the trial	
Main objective:	
Secondary objectives:	

12. Source : World Health Organization

13. The information on the ICD and MedDRA classification is optional. When both classifications are available, only one should be provided; in this case applicants are encouraged to provide the MedDRA classification.

Principal inclusion criteria (*list the most important*)

Principal exclusion criteria (*list the most important*)

Primary end point(s) :

Scope of the trial – Tick all boxes where applicable

- Diagnosis
- Prophylaxis
- Therapy
- Safety
- Efficacy
- Pharmacokinetic
- Pharmacodynamic
- Bioequivalence
- Dose Response
- Pharmacogenomic
- Pharmacoeconomic
- Others If others, specify:

Trial type¹⁵ and phase

Human pharmacology (Phase I) Therapeutic exploratory (Phase II) Therapeutic confirmatory (Phase III) Therapeutic use (Phase IV)

Is it:

First administration to humans

Bioequivalence study

Other: Please specify:

Design of the trial

Randomised:

Controlled:

- If yes, specify:
 - Open: Yes No
 - Single blind: Yes No Double blind: Yes No
 - Parallel group: Yes No Cross over: Yes No
 - Other: Yes No If yes, specify: Yes No
- Specify the comparator :
 - (an) other medicinal product(s)
 - placebo
 - other

If yes, specify:

14. Points to consider on the calculation and reporting of the prevalence of a condition for Orphan drug designation : COM/436/01 (www.emea.eu.int/hums/human/comp/orphaapp.htm)

15. according to page 5 of Community guideline CPMP/ICH/291/95

Planned number of subjects to be included:
<ul style="list-style-type: none"> - in the Member State :For a multinational trial: - in the Community: - in the whole clinical trial:

Plans for treatment or care after the subject has ended the participation in the trial¹⁸ (if it is different from the expected normal treatment of that condition):
Please specify:

I. PROPOSED CLINICAL TRIAL SITES IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS REQUEST

I.1. Coordinating investigator (for multicentre trial) and principal investigator (for single centre trial)			
Name	Surname	Qualification (MD.....)	Address

I.2. Principal investigators (for multicentre trial ; where necessary, use other forms)			
Name	Surname	Qualification (MD.....)	Address of the principal investigator site

I.3. Central technical facilities to be used in the conduct of the trial (laboratory or other technical facility), in which the measurement or assessment of the main evaluation criteria are centralised (repeat as needed for multiple organisations)
<p>Organisation:</p> <p>Name of contact person:</p> <p>Address:</p> <p>Telephone number:</p> <p>Duties subcontracted:</p>

I.4. Organisation to whom the sponsor has transferred trial related duties and functions (repeat as needed for multiple organisations)
<p>Has the sponsor transferred any major or all the sponsor's trial related duties and functions to another organisation or third party? Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>If yes, specify:</p> <p>Organisation:</p> <p>Name of contact person:</p> <p>Address:</p> <p>Telephone number:</p> <p>Duties / functions subcontracted:</p>

18. if not already provided in the protocol

J. COMPETENT AUTHORITY / ETHICS COMMITTEE IN THE MEMBER STATE CONCERNED BY THIS REQUEST

<p>If this application is addressed to the competent authority, please tick the Ethics Committee box and give information on the Ethics Committee concerned and vice versa</p> <p>Competent authority <input type="checkbox"/></p> <p>Ethics Committee <input type="checkbox"/></p>		
Name and address:		
Date of submission:		
Authorisation/ opinion: <input type="checkbox"/> to be requested <input type="checkbox"/> pending <input type="checkbox"/> given		
If given, specify: Date of authorisation / opinion:		
<input type="checkbox"/> authorisation accepted / opinion favourable:		
<input type="checkbox"/> not accepted / not favourable.		
If not acceptable / not favourable, give:		
- the reasons		
- the eventual anticipated date of resubmission:		

L. SIGNATURE OF THE APPLICANT IN THE MEMBER STATE

<p>I hereby confirm that /confirm on behalf of the sponsor that (delete which is not applicable)</p> <ul style="list-style-type: none"> - the above information given on this request is correct - the trial will be conducted according to the protocol, national regulation and the principles of good clinical practice - it is reasonable for the proposed clinical trial to be undertaken. - I will submit a summary of the final study report to the competent authority and the ethics committee concerned within a maximum 1 year deadline after the end of the study in all countries. - I will declare the effective date of the commencement¹⁹ of the trial to the competent authority and Ethics Committee concerned as soon as available. 	
<p>APPLICANT of the request for the competent authority (as stated in section C1):</p> <p>Date: Signature: Print name:</p>	<p>APPLICANT of the request for the Ethics committee (as stated in section C2):</p> <p>Date: Signature: Print name:</p>

- I. Safety Pharmacology Studies For Human Pharmaceuticals. ICH. Pág. 1.
- II. Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials for Pharmaceuticals. ICH. Pág. 2.
- III. El Manual Merck. 10^o Edición. Pág. 2595.
- IV. http://www.fda.gov/cder/regulatory/applications/ind_page_1.htm
- V. CRA Basic Training. PAREXEL INTL.
- VI. Code of Federal Regulations. Title 21 – Food and Drugs Administration. April 2000.
- VII. Detailed Guidance on the European Clinical Trials database. (EUDRACT Database). April 2003. European Commission.

19. inclusion of the 1st patient in the Member State (the inclusion starts with the informed consent signature)

- VIII. Guideline for the format and content of the nonclinical pharmacology/toxicology section of an application. FDA, 1987.
- IX. Content and Format of INDs for Phase 1 studies of Drugs. CDER y CBER. Noviembre 1995.
- X. Farmacología Humana. Jesús Florez. 3^o edición.
- XI. Safety Pharmacology Studies for Human Pharmaceuticals. ICH, 2000.
- XII. El concepto de pKa en farmacología es el pH en el cual el 50% de las moléculas de droga se encuentran ionizadas.
- XIII. Los estudios que se refieren al modo de acción y/o los efectos de una sustancia en relación a su efecto terapéutico esperado son **estudios farmacodinámicos primarios**. En cambio los que no se relacionan con este efecto son **estudios farmacodinámicos secundarios**.
- XIV. Common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use-safety. EMEA, febrero 2003.
- XV. Guideline for Good Clinical Practice. EMEA, September 1997.