

Consideraciones Preclínicas en el Desarrollo de Productos de Terapias Celulares y Genéticas

DIAPOSITIVA 1

Los estudios preclínicos para productos de terapias celulares y genéticas se evalúan en la Rama de Farmacología y Toxicología, conocida comúnmente como la Rama “PharmTox”, en la Oficina de Terapias Celulares, de Tejidos y Genéticas (Office of Cellular, Tissue and Gene Therapies, u “OCTGT”).

Esta presentación discutirá consideraciones preclínicas en el desarrollo de productos de terapias celulares y genéticas.

DIAPOSITIVA 2

Esta presentación discutirá: uno, los principios que deben aplicarse en la revisión reguladora de los estudios preclínicos; dos, una descripción de algunas clases de productos regulados por la OCTGT y posibles inquietudes de seguridad para estos productos; y tres, lo que se debe considerar cuando se realizan las evaluaciones preclínicas de un producto de terapia celular o genética, especialmente con respecto al uso de especies y modelos animales relevantes así como también los diseños de estudio de farmacología y toxicología.

DIAPOSITIVA 3

Muchos de los productos experimentales regulados por la OCTGT se originan a partir de proyectos básicos de investigación. Por lo tanto, la transición de un proyecto de investigación al uso de un producto en particular en un ensayo clínico se refleja en el programa general de desarrollo del producto para un agente en particular. La OCTGT proporciona contribuciones reguladoras y científicas sobre el programa preclínico para estos productos experimentales, particularmente durante las fases pre-pre-IND y pre-IND.

Además de estas contribuciones reguladoras, hay varios documentos de orientación generados por la FDA y la ICH que contienen principios científicos básicos que también se pueden usar en apoyo de la presentación de información preclínica en el IND que respaldarán la realización de la fase inicial temprana del ensayo clínico. A medida que la vía de desarrollo del producto progresa, se deben suministrar datos farmacológicos y toxicológicos apropiados para permitir la continuación de subsiguientes ensayos clínicos de fases tardías para respaldar la meta de presentar una Solicitud de Licencia para Productos Biológicos, y ultimadamente obtener una licencia o autorización de comercialización.

DIAPOSITIVA 4

La seguridad en todas las fases de la investigación clínica de un producto experimental es siempre un objetivo principal, según se establece en el Código de Reglamentos Federales (Code of Federal Regulations, o “CFR”) en la Parte 312.22a del Título 21 del CFR.

DIAPOSITIVA 5

La revisión de la FDA se basa en el producto. Los estudios preclínicos están diseñados para apoyar el uso de un producto específico para tratar una indicación clínica específica. El diseño del ensayo clínico es apoyado por los datos de fabricación y los datos preclínicos. Las decisiones y conclusiones de los revisores en la OCTGT se toman con base en datos científicos del producto experimental, y enmarcados por los reglamentos.

DIAPPOSITIVA 6

Una pregunta frecuentemente hecha es: ¿cómo se integran los estudios en animales al plan clínico propuesto? De conformidad con la Parte 312.23 del Título 21 de CFR, es necesario tener información adecuada derivada de los estudios farmacológicos y toxicológicos para apoyar el uso seguro de un producto experimental en una investigación clínica. El tipo de estudio en animales u otras pruebas preclínicas realizadas variarán dependiendo del alcance y la duración de la investigación clínica planeada. Hablaremos un poco más sobre este punto en esta charla.

DIAPPOSITIVA 7

Esta diapositiva proporciona ejemplos de varios productos de terapias celulares para recordarles de la diversidad de los productos de terapias celulares regulados por la OCTGT.

DIAPPOSITIVA 8

Algunas inquietudes potenciales para los productos de terapias celulares pueden incluir: uno, el estatus de supervivencia celular después de su administración por medio de diversas rutas, y usando muchos dispositivos de administración diferentes, como un catéter; dos, la migración o el tráfico celular a sitios que no son el objetivo; tres, diferenciación celular a tipos celulares no deseados; cuatro, desarrollo de una respuesta inmunológica a las células; y cinco, proliferación descontrolada o tumorigenicidad.

También se debe considerar la respuesta fisiológica y anatómica del huésped a la terapia celular y las inquietudes de seguridad con el uso de inmunosupresores.

DIAPPOSITIVA 9

Ejemplos de productos de inmunoterapia incluyen: uno, vectores basados en genes que expresan moléculas inmunogénicas, y dos, células modificadas ex vivo, como células presentadoras de antígeno, células T, células B, y células tumorosas desactivadas. Esta clase de producto también incluye vacunas terapéuticas tales como las que se usan para tratar el cáncer o la enfermedad de Alzheimer.

DIAPPOSITIVA 10

Algunos ejemplos de productos de terapias genéticas se enumeran en esta diapositiva. La diversidad de los productos de terapias genéticas proviene del uso de muchos tipos de vectores virales incapaces de replicarse y de vectores no virales, así como también de los varios tipos de transgenes administrados por estos vectores.

DIAPPOSITIVA 11

Los virus oncolíticos, llamados también terapias virales, aumentan la diversidad de los productos de terapias celulares. Estos virus pueden ser capaces de replicarse o pueden tener una capacidad atenuada de replicación. Pueden ocurrir naturalmente o pueden ser genéticamente modificados. Los virus oncolíticos que expresan un transgen se definen como un producto de terapia genética.

DIAPPOSITIVA 12

Las inquietudes de seguridad potenciales para los productos de terapias genéticas y virales dependen del tipo de vector o virus que se administrará, y la ruta de administración del producto experimental. Algunas inquietudes generales pueden incluir: uno, la

biodistribución a tejidos que no son el objetivo, y el nivel y persistencia de la replicación viral en esos estudios; dos, el posible inicio de una respuesta inmunológica inapropiada en el huésped; y tres, el potencial de que ocurra una mutagénesis por inserción y/o carcinogenicidad.

Además, el transgen expresado podría tener efectos indeseados.

DIAPPOSITIVA 13

El fundamento y raciocinio científico para los ensayos clínicos de fases tempranas se derivan de los estudios de farmacología. La información obtenida de estos estudios debe: uno, definir una dosis farmacológicamente efectiva; dos, optimizar la ruta de administración y el régimen de dosificación; y tres, proporcionar una lógica para la selección de la especie animal y el modelo animal para la realización de más pruebas preclínicas.

DIAPPOSITIVA 14

Importantemente, se necesitan datos preclínicos que apoyen un nivel de dosis inicial potencialmente seguro y un esquema de escalada de la dosis en seres humanos. Los datos de los estudios preclínicos también deben proporcionar información sobre posibles tejidos objetivo para la toxicidad y actividad. Estos datos preclínicos deben ayudar en la selección de varios parámetros que puedan ser monitoreados en el ensayo clínico y a determinar los criterios de elegibilidad de los pacientes.

DIAPPOSITIVA 15

Los estudios de toxicología deben conducirse en una especie animal biológicamente relevante. Estos animales pueden ser sanos, o pueden tratarse de un modelo de enfermedad o lesión. Las próximas diapositivas hablarán un poco más sobre este concepto. Bajo ciertas circunstancias, también puede usarse un diseño híbrido de estudio de farmacología y toxicología. En estos estudios, los criterios de valoración de toxicología se pueden recolectar en un entorno de estudio farmacológico.

Por ejemplo, un estudio que use animales con tumores puede recolectar información tanto de actividad como de seguridad. Sin embargo, en este caso, la vida de un animal con tumor es generalmente corta. Por lo tanto, podría ser necesario el uso de animales normales para obtener información de seguridad a largo plazo.

DIAPPOSITIVA 16

La selección de una especie animal relevante en los estudios preclínicos deberá estar respaldada por datos científicos. El uso de primates no humanos y múltiples especies animales no es un requisito automático por defecto para cada producto de terapias celulares y genéticas.

Una consideración importante es también aplicar las 3 R – Reducir, Refinar y Reemplazar – al uso general de animales en diseños de estudio preclínicos.

DIAPPOSITIVA 17

Un principio primario en el uso de especies animales relevantes y modelos animales de la enfermedad es la comparabilidad del modelo animal a la fisiología y a la patofisiología de la población humana objetivo.

Este principio aplica a animales sanos, tanto roedores como no roedores. Tales modelos pueden consistir de: uno, animales genéticamente modificados, tales como animales transgénicos; dos, modelos espontáneos de la enfermedad; y tres, modelos no espontáneos de la enfermedad, tales como modelos de enfermedad o lesión químicamente inducidos. Cualquiera de estos modelos animales es aceptable para las pruebas preclínicas, siempre y cuando se proporcione suficiente información que apoye la comparabilidad del estatus de la enfermedad o patogénesis a la población paciente objetivos.

DIAPOSITIVA 18

Los diseños de estudios de toxicología siempre deben incluir controles apropiados.

Además, los estudios deben imitar el escenario clínico lo mejor posible, particularmente en lo que respecta a: uno, la administración del producto clínico planeado; dos, la formulación del producto clínico; tres, la ruta de administración clínica propuesta; y cuatro, el régimen planeado de dosificación clínica. El diseño del estudio debe incluir tamaños de grupo razonables para permitir un análisis o interpretación adecuados de los datos, y el estudio debe ser de la suficiente duración para capturar el espectro de cualquier posible toxicidad, así como la recuperación de estas toxicidades.

El estudio debe incluir múltiples niveles de dosis a fin de determinar el Nivel de Efecto Adverso No Observable.

DIAPOSITIVA 19

Esta diapositiva contiene una lista de criterios de valoración de toxicología estándar que se usan típicamente para evaluar la posible toxicidad tanto local como sistémica. Se incluyen: uno, la mortalidad; dos, las observaciones clínicas; tres, los pesos corporales; cuatro, la hematología; cinco, la química del suero; y seis, las patologías macroscópica y microscópica.

En ciertas circunstancias, se podría incluir también la tinción inmunohistoquímica.

DIAPOSITIVA 20

Deben realizarse estudios de biodistribución para productos novedosos de terapias genéticas y terapias virales antes de iniciar el ensayo clínico. Para los vectores de terapias genéticas similares a aquellos que ya han sido usados previamente en humanos, potencialmente se puede hacer referencia a la información contenida en bases de datos o INDs existentes en lugar de llevar a cabo estudios de biodistribución. En tales casos, los estudios de biodistribución se realizarían entonces en paralelo con los ensayos clínicos. Se necesitan los datos de biodistribución para el producto clínico planeado antes de la presentación de una BLA.

DIAPOSITIVA 21

La extrapolación de los niveles de dosis administrados en animales a los niveles de dosis que se administrarán a los pacientes involucra varios conjuntos de información. La prueba de concepto, o datos farmacológicos, ayudará a determinar el nivel de dosis mínimamente activo. Esta información, en combinación con los datos de seguridad, tales como el Nivel de Efecto Adverso No Observable, ayudará a determinar la selección del nivel de dosis para el ensayo clínico.

La extrapolación de los niveles de dosis de animales a los clínicos puede potencialmente ser calculada de varias maneras: uno, con base en un nivel de dosis fijo, que es el nivel absoluto de dosis humana; dos, con base en el peso corporal, si el producto experimental es administrado sistémicamente o resulta en una exposición sistémica; o tres, con base en la masa o el volumen del órgano, si el producto es administrado localmente, en un tejido u órgano objetivo.

DIAPOSITIVA 22

Si se usará un dispositivo para administrar el producto experimental, es importante determinar si este dispositivo está autorizado para el uso propuesto. Si el dispositivo no ha sido autorizado para la administración de material en la ubicación anatómica deseada, y si se ha enviado un Archivo Maestro al Centro para Dispositivos y Salud Radiológica (Center for Devices and Radiological Health, llamado "CDRH"), se debe suministrar una carta de referencia cruzada a ese Archivo Maestro en la presentación de IND, para permitir que los revisores del IND tengan acceso al contenido de este archivo. Si no se ha enviado un Archivo Maestro al CDRH, la OCTGT consultaría con el CDRH para determinar los datos necesarios para la presentación del IND.

También es importante que, de ser posible, algunos de los estudios preclínicos se realicen usando el dispositivo de administración clínica planeado.

DIAPOSITIVA 23

Esto concluye la presentación, "Consideraciones Preclínicas en el Desarrollo de Productos de Terapias Celulares y Genéticas".

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