

GUÍA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS PARA LA PRESENTACIÓN DE DOCUMENTACIÓN NO CLÍNICA PARA LA REALIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Versión 1

Fecha de publicación: 3 de junio de 2013

La presentación de la documentación no clínica (farmacología y toxicología) es una causa frecuente de errores y dudas entre los promotores de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano, especialmente entre los promotores no comerciales. Esta guía describe el formato y contenido que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera adecuado para la presentación de los datos no clínicos en el Expediente de Medicamento en Investigación o en el manual del investigador en una solicitud de ensayo clínico. El documento no tiene como objetivo servir de guía en aspectos referentes a Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) (Real Decreto 1369/2000 de 19 de julio).

Para dudas referentes a puntos concretos, se recuerda que el promotor puede solicitar una [Asesoría](#) a la AEMPS con objeto de resolver las dudas relacionadas con los estudios necesarios para la evaluación fármaco-toxicológica del medicamento en investigación sobre el que se desea presentar la solicitud.

Cuando el solicitante del ensayo clínico sea un organismo público o una organización sin ánimo de lucro, existe la posibilidad de remitir consultas concretas a la AEMPS a través de la [Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente](#).

En algunas situaciones como, por ejemplo, cuando la información que se proporciona se refiere a estudios antiguos o se basa esencialmente en datos bibliográficos, puede ser más difícil el seguimiento de esta guía. Aun en estos casos, es recomendable que el solicitante intente en lo posible presentar sus datos siguiendo el formato propuesto para facilitar su evaluación y evitar retrasos en la misma derivados de la formulación de preguntas relacionadas con aspectos del expediente que no estén lo suficientemente claros.

Cuando el promotor desee utilizar otro tipo de formato diferente al que se indica en esta guía para la presentación de los datos no clínicos, es aconsejable que antes de la solicitud de ensayo clínico/PEI se ponga en contacto con el [Área de Ensayos Clínicos](#) de esta Agencia en el buzón aecaem@aemps.es para evitar la presentación de un expediente que no pueda ser aceptado para su evaluación.



Cualquier duda o sugerencia en relación con este documento puede remitirse al buzón del [Área de Ensayos Clínicos, aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es), poniendo en el asunto Guía No-clínica.

Consideraciones Generales

A continuación se detallan los principios fundamentales a tener en cuenta para la preparación de la parte referente a los datos no clínicos en el Expediente de Medicamento en Investigación y manual del investigador. Los principios que se relacionan en esta sección son aplicables a todo el documento y a los datos que se remitan como soporte para la evaluación del ensayo clínico.

I. Presentación de los documentos

Debe prestarse especial atención, antes de presentar la solicitud, a que todas las páginas sean de fácil lectura, consecutivas en orden y con base científica para cada una de sus secciones.

El expediente puede presentarse en idioma español o inglés.

Dentro de la parte no clínica del Expediente de Medicamento en Investigación, se requiere presentar un resumen de los datos farmacológicos y toxicológicos del medicamento en investigación usado en el ensayo clínico, que debe proporcionar una discusión integrada de los hallazgos pertinentes, incluyendo estudios y comparaciones entre especies, con las correspondientes referencias cruzadas. En las diferentes secciones del documento, la discusión debe incluir un resumen de todos los hallazgos relevantes en todos los estudios referenciados.

Todas las secciones del expediente deben ser cumplimentadas. En el caso de que no procediese consignar estudios en una sección debido al tipo de solicitud, el solicitante debe justificar la razón por las que no se incluyen tales datos/estudios en dicha sección.

II. Abreviaturas

Debe proporcionarse una relación de todas las abreviaturas utilizadas en el texto y consignarlas a pie de tabla o figura cuando sean utilizadas.

III. Disponibilidad de datos

Aunque no se requiera la presentación de todos los datos referentes a cada estudio en el expediente, el solicitante debe tener en cuenta que durante el proceso de evaluación se le pueden requerir aclaraciones y la presentación de datos adicionales con el fin de clarificar cualquier aspecto que el evaluador considere necesario.



De este modo, el solicitante debe tener los datos de todos los estudios disponibles para su eventual envío a la AEMPS. Estos datos deben estar editados adecuadamente y con calidad suficiente para su evaluación en el caso de que fuesen solicitados. La documentación debe poner de relevancia aquellos datos importantes para la evaluación como pueden ser los datos de efectos adversos, tumores encontrados, mortalidad o eutanasia, etcétera (incluyendo fechas y dosis).

Si el promotor advierte algún error en los datos facilitados en el expediente presentado a la Agencia, debe remitir la correspondiente corrección a la mayor brevedad posible, aportando los datos correctos del estudio, e indicando claramente cuáles de los datos presentados inicialmente son erróneos, los motivos de dicho error y si esta deficiencia pudiera haber tenido consecuencias en las conclusiones finales del expediente.

IV. Tablas y gráficos.

La presentación de tablas y gráficos es fundamental para la evaluación del expediente no clínico. Las tablas y figuras deben ser adecuadamente referenciadas en el texto.

Las tablas deberán permitir la comparación de los resultados de estudios relacionados dentro de lo posible, indicando las dosis, número y sexo de los animales empleados. Sólo si se observan datos diferenciales entre los distintos sexos se presentarán por separado estos datos. En el caso de presentar estudios multidosis, se deben presentar los datos siempre empezando por las dosis más pequeñas para cada sexo, si es que se presentan los datos separados por sexo, empezando por los datos observados en machos y siguiendo con los datos observados en hembras.

Las figuras no deben sustituir a las tablas sino complementarlas.

V. Identificación de Medicamento/s en Investigación

Se debe indicar en una tabla el código de los principios activos incluidos en el expediente. Asimismo, se reflejarán cuáles son los lotes utilizados en los estudios no clínicos y cuáles serán utilizados en el ensayo clínico propuesto, pormenorizando cada lote por cada estudio no clínico. Estos datos se incluirán en la sección de metabolitos del expediente.

VI. Animales

Cuando se incluya más de una especie en los estudios no clínicos, se deben presentar los estudios en cada sección siguiendo el siguiente orden (comenzando por machos y siguiendo por hembras): ratón, rata, hámster, otro(s) roedor(es), conejo, perro, mono, otros mamíferos no roedores y finalmente animales no mamíferos.

Se debe indicar la cepa animal que se ha utilizado para cada estudio y se explicarán los motivos por los que se ha utilizado esa especie en cada estudio.



VII. Vía de administración

La vía de administración utilizada debe reflejar la prevista para utilización en humanos. En el caso de utilizar vías alternativas, estas deberán de estar razonadas y reflejadas en el expediente en el siguiente orden: oral, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, inhalada, tópica, otras vías.

VIII. Dosis

En el caso de tratarse de una sal u otro compuesto, la dosis reflejada será la del principio activo. En otro caso, se debe indicar adecuadamente. Todos los datos del expediente deben ser consistentes en cuanto a la forma de expresar la dosis en todos los estudios incluidos.

Las dosis deben estar indicadas en base a peso (por ejemplo, mg/kg; µg/kg). En el caso de realizarse en otro tipo de medidas, éstas deben estar justificadas y si es posible reflejar la conversión en el estudio. Si las dosis se administran a través de dieta (pienso o agua) se debe reflejar igualmente las dosis en base a peso.

IX. Informes de estudios

Se debe incluir un resumen detallado de todos los estudios, incluyendo una descripción de la metodología estadística empleada.

En cada estudio o ensayo se indicarán claramente las unidades, variabilidad, desviaciones, medias y errores.

Se debe incluir un informe o declaración de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL o *Good Laboratory Practices*, GLP) para cada estudio de seguridad incluido en el expediente.

En el caso de tratarse de una modificación relevante del ensayo que afecta al Expediente de Medicamento en Investigación, referente a un medicamento con calificación de producto en fase de investigación clínica (PEI), quedarán trazados los cambios respecto a la versión previa de dicho expediente.

En caso de existir una versión previa del Expediente de Medicamento en Investigación, en la última versión quedarán trazados los cambios respecto a la versión previa de dicho documento. Si se actualiza el documento, deberá actualizarse la fecha del mismo.

X. Publicaciones científicas

Se debe hacer referencia a las publicaciones de forma adecuada y aportar en un apéndice las copias de las publicaciones originales o estudios de apoyo, por orden alfabético.



El expediente debe contener un resumen de los datos que sea lo suficientemente completo (incluyendo los datos que sean relevantes a la parte del expediente a la que se refiera) para permitir la evaluación de cada punto sin que haya necesidad de revisar la copia original de la publicación o estudio de apoyo.

Contenido y estructura de la documentación no clínica del Expediente de Medicamento en Investigación

I. Tabla de contenidos /Referencias Cruzadas

Se incluirá al principio del expediente una tabla de contenidos o índice con referencias a las páginas de los distintos apartados.

II. Presentación de los estudios

No es aceptable una presentación cronológica de los estudios en el expediente.

Se presentaran los estudios en formato DTC (documento técnico común). Se incluye ejemplo a continuación. No todos los apartados son aplicables para todos los productos, sin embargo el promotor debe justificar en cada caso la ausencia de datos en cada apartado que no se cumplimente basándose en Guías de la EMA/ICH y/o razonamientos científicos debidamente justificados.

III. Orden de presentación de estudios en el expediente ([Ver ANEXO I](#)).



ANEXO I. Orden de presentación de estudios en el expediente

A continuación se indica el orden en que se deben presentar los datos no clínicos en el Expediente de Medicamento en Investigación para la solicitud del ensayo clínico:

I. FARMACOLOGÍA

- Breve resumen
- Estructura de la sustancia activa
- I.1. Farmacología primaria
- I.2. Farmacología secundaria
- I.3. Farmacología de seguridad
- I.4. Interacciones farmacológicas con otros medicamentos

II. FARMACOCINÉTICA

- Estudios de Farmacocinética
- II.1. Métodos de análisis
- II.2. Absorción
- II.3. Distribución
- II.4. Metabolismo
- II.5. Excreción
- II.6. Interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos
- II.7. Otros estudios de farmacocinética

III. TOXICOLOGÍA

- III.1. Toxicidad a dosis única
- III.2. Toxicidad a dosis repetidas
 - Toxicocinética
 - Comparación entre especies
- III.3. Genotoxicidad
- III.4. Carcinogenicidad
- III.5. Toxicidad reproductiva y de desarrollo
 - III.5.1. Fertilidad y desarrollo embrionario
 - III.5.2. Desarrollo embriofetal
 - III.5.3. Desarrollo prenatal y postnatal incluyendo función maternal
 - III.5.4. Estudios en animales juveniles
- III.6. Tolerancia Local
- III.7. Otros estudios de toxicidad
 - III.7.1. Antigenicidad
 - III.7.2. Inmunotoxicidad
 - III.7.3. Dependencia
 - III.7.4. Metabolitos
 - III.7.5. Impurezas



Guías EMA/ICH de datos no clínicos relacionados con Ensayos Clínicos

- [Note for guidance on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals, ICH topic M 3 \(R2\) CPMP/ICH/286/95](#)

Otras guías

- [Non- clinical guidelines](#)
- [Multidisciplinary guidelines](#)
- [ICH guidelines](#)