



METODOLOGÍAS DE NUEVO ENFOQUE: ACEPTACIÓN REGULATORIA EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

El reto de acelerar el desarrollo de medicamentos sin comprometer la seguridad de los pacientes ha puesto en el centro del debate científico las metodologías de nuevo enfoque (NAMs). Estas herramientas, que permiten evaluar fármacos sin recurrir a modelos animales tradicionales no sólo se han consolidado como herramientas clave para transformar la fase preclínica. Además, están redefiniendo los estándares regulatorios en Europa y Estados Unidos.

CONCHI TORREJÓN,
Senior regulatory consultant de ClarkeModet.

Las NAMs abarcan una amplia gama de tipologías, entre las que destacan:

Sistemas in vitro derivados de humanos (organoides y sistemas microfisiológicos)

La ingeniería de tejidos ha dado origen a organoides y sistemas microfisiológicos también denominados "órganos en chip". Estos sistemas utilizan células humanas para recrear unidades de órganos en miniatura o incluso redes multiorgánicas interconectadas.

Los organoides son cultivos celulares autoorganizados (por ejemplo, organoides hepáticos e intestinales) que modelan la arquitectura y la función del tejido nativo.

Los dispositivos de órganos en chip van un paso más allá al incorporar flujo microfluídico, fuerzas mecánicas y cocultivos multicelulares en un chip de bioingeniería, emulando el entorno in vivo.

Herramientas in silico y modelado computacional

El modelado computacional, la inteligencia artificial (IA) y el aprendizaje automático pueden aprovechar los datos existentes para predecir la seguridad, la inmunogenicidad y la farmacocinética, reduciendo la necesidad de nuevos experimentos con animales. Entre las herramientas in silico clave se incluyen:

- Modelado farmacocinético de base fisiológica. Estos modelos son simulaciones matemáticas de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de fármacos utilizando la fisiología específica de cada especie.
- Modelos predictivos de aprendizaje automático e inteligencia artificial. Los algoritmos de aprendizaje automático pueden entrenarse con características de secuencias de fármacos, motivos estructurales y resultados clínicos conocidos.

- Farmacología Cuantitativa de Sistemas y Modelado de Vías Biológicas. Los modelos de Farmacología Cuantitativa de Sistemas combinan biología computacional y farmacología, simulando cómo un fármaco interactúa con redes biológicas humanas complejas.

- Bioinformática y Cribado In Silico de Defectos. Utilizando bases de datos de proteínas humanas e IA, se podría cribar la secuencia de un producto en busca de dianas no deseadas (como la reactividad cruzada con tejidos humanos).

Otras plataformas innovadoras

Como, por ejemplo:

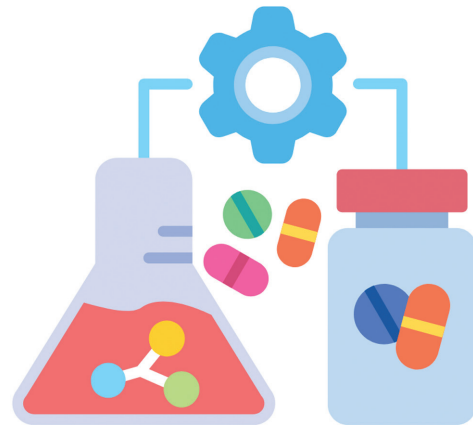
- Tejidos humanos ex vivo: Los avances en la donación de órganos y la preservación de tejidos permiten a los científicos probar fármacos en tejidos humanos reales.

- Cribado celular de alto rendimiento: Consiste en utilizar paneles de células humanas (incluidas células derivadas de células madre pluripotentes inducidas de diversos orígenes genéticos), perfilando los efectos de un producto en muchos tipos de células.

Marco Normativo de la UE

La Directiva 2010/63/UE relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos constituye el pilar legal. Este texto obliga a los Estados miembros a priorizar el uso de métodos alternativos cuando existan y a velar por la reducción del sufrimiento animal en los casos en que no sea posible evitarlos. Estos métodos alternativos pueden incorporarse en la evaluación de la seguridad y la eficacia de nuevos medicamentos, pudiendo sustituir o reducir el uso de animales, de acuerdo con el principio de las 3Rs (Reemplazo, Reducción y Refinamiento), mencionado en dicha Directiva.

La Guía sobre los principios de aceptación regulatoria de los enfoques de prueba de las 3Rs publicada en el año 2016 y, en vigor en la actualidad, describe, entre otros aspectos, los criterios científicos y técnicos para la validación de los métodos de análisis 3Rs y explica los procedimientos para su aceptación regulatoria. Sin embargo, desde la implementación de esta guía, el conocimiento científico, tecnológico y regulatorio sobre las NAMs, como por ejemplo en el campo de los sistemas microfisiológicos, incluyendo los modelos de órgano en chip, ha evolucionado significativamente. Por consiguiente, se necesitan guías más específicas para definir los criterios de aceptación regulatoria para modelos específicos y para contextos de uso específicos, que se



aplicarán en el sector farmacéutico. Teniendo en cuenta este aspecto, el Grupo de Trabajo de las 3Rs de la EMA (European Medicines Agency) ha propuesto un cambio gradual, que ya ha comenzado a ejecutarse, para respaldar la revisión de la guía sobre los principios de aceptación regulatoria de los enfoques de prueba de las 3Rs, incluyendo la redacción de los anexos que definirán los criterios de aceptación regulatoria para por ejemplo los sistemas microfisiológicos.

Estrategia en la UE: Dialogo temprano con la EMA

La EMA ha desarrollado un marco flexible para acompañar a los desarrolladores de NAMs. Existen distintas vías de interacción para fomentar un dialogo temprano con la EMA:

- Reuniones con el Grupo de Trabajo sobre Innovación (ITF), en las que se discuten de manera preliminar e informal los aspectos técnicos del método.

- Asesoría científica a través del Scientific Advice Working Party (SAWP), que emite recomendaciones específicas sobre el uso de NAMs en un contexto regulatorio.

- Cualificación de metodologías, proceso mediante el cual la EMA evalúa la solidez de los datos y emite una opinión sobre su aplicabilidad.

- Envío voluntario de datos, también conocido como puerto seguro, que permite presentar resultados sin riesgo de que influyan en una solicitud formal en curso.

La EMA insiste en que todo NAMs debe contar con un contexto de uso definido: no se trata solo de demostrar que un método funciona, sino de precisar en qué circunstancias puede reemplazar o complementar a los estudios animales. Este enfoque pragmático busca dar seguridad a la industria y, al mismo tiempo, garantizar que la protección del paciente no se vea comprometida.



La hoja de ruta en EE. UU.

La FDA (Food and Drug Administration) publicó en 2022 el documento Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies. Este plan detalla la transición hacia mode-

los alternativos con una visión a medio y largo plazo. Entre las medidas destacan:

- Nuevas guías regulatorias, que flexibilizan el uso de ensayos in vitro e in silico.
- Incentivos a patrocinadores, como la posibilidad de acelerar revisiones regulatorias en proyectos que utilicen NAMS.
- Rigor científico, garantizando que los nuevos métodos sean tan fiables —o más— que los tradicionales.
- Apoyo legislativo y financiero, con fondos específicos para la validación.
- Armonización internacional, a través de la colaboración con la EMA, la PMDA (Japón) y otros organismos.

A nivel operativo, la FDA ha puesto en marcha programas de cualificación como IStand y Drug Development Tool (DDT), que evalúan metodologías innovadoras en contextos concretos (por ejemplo, toxicidad hepática o inmunogenicidad).

Beneficios del uso de NAMS

Más allá del componente ético, las NAMS representan una oportunidad de eficiencia. Los estudios en animales suelen ser costosos y prolongados, mientras que los métodos in vitro o computacionales permiten obtener resultados en plazos mucho más cortos.

En Estados Unidos, la FDA ha documentado ahorros significativos tanto en tiempos como en costes durante fases preclínicas. En Europa, la EMA junto con HMA (Heads of Medicines Agencies), ha emitido el informe "New Approach Methodologies" con conclusiones similares a las de la FDA.

Pese a los avances, la integración plena de las NAMS aún enfrenta obstáculos. La validación de cada método es un proceso laborioso que requiere consenso internacional y cooperación entre agencias. También persiste cierta reticencia en la industria, que teme que un cambio

metodológico ponga en riesgo la aceptación regulatoria de sus productos.

La clave estará en mantener un equilibrio entre innovación y seguridad, permitiendo que las nuevas herramientas se adopten de manera gradual, pero sin frenar su potencial disruptivo.

Las Metodologías de Nuevo Enfoque representan mucho más que un conjunto de técnicas de laboratorio: constituyen un cambio de paradigma. Tanto en Europa como en Estados Unidos, las agencias avanzan hacia un escenario en el que las NAMS no sean una excepción, sino la norma.

Lo que está en juego no es únicamente la reducción del sufrimiento animal, sino la posibilidad de disponer de datos más relevantes para el ser humano, acelerar el desarrollo de medicamentos y optimizar recursos. Si los próximos años confirman esta tendencia, la toxicología del siglo XXI será recordada como la etapa en que dejamos de depender del modelo animal para dar paso a un nuevo estándar de innovación científica.

Referencias

- DIRECTIVA 2010/63/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos. <https://www.boe.es/boe/2010/276/L00033-00079.pdf>
- Reflection paper on the current regulatory testing requirements for medicinal products for human use and opportunities for implementation of the 3Rs – Draft https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-reflection-paper-current-regulatory-testing-requirements-medicinal-products-human-use-opportunities-implementation-3rs-revision-1_en.pdf
- Regulatory acceptance of 3R (replacement, reduction, refinement) testing approaches - Scientific guideline. <https://www.ema.europa.eu/en/regulatory-acceptance-3r-replacement-reduction-refinement-testing-approaches-scientific-guideline>
- Concept paper on the revision of the guideline on the principles of regulatory acceptance of 3Rs (replacement, reduction, refinement) testing approaches – Draft. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/concept-paper-revision-guideline-principles-regulatory-acceptance-3rs-replacement-reduction-refinement-testing-approaches_en.pdf
- New Approach Methodologies EU-IN Horizon Scanning Report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/new-approach-methodologies-eu-horizon-scanning-report_en.pdf
- FDA: Roadmap to Reducing Animal Testing in Preclinical Safety Studies. <https://www.fda.gov/media/186092/download?attachment>