

nº actual	nºs anteriores	información	organigrama	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

contenido

artículo original

Publicamos en este número de *ICB Digital* el artículo firmado por Antonio Blázquez Pérez, Laura García López y Alicia Piqueras Picón titulado [Funciones y actividad de la Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios](#).

revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología, ética y gestión](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez y Pilar Hereu.

noticias

- [Workshop on Complex Cases for Research Ethics Committees](#).
- [6th European Congress of Pharmacology EPHAR 2012](#).

próximo número

nº 76 - marzo-abril de 2012

artículo original

Funciones y actividad de la *Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente* de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Resumen

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) creó la *Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente* como respuesta a la necesidad de impulsar la investigación clínica independiente con medicamentos de uso humano en España, incluidos los medicamentos de terapia avanzada, cuya categorización genera muchas dudas.

La *Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente* es el punto de contacto en la AEMPS para que los investigadores y promotores puedan recibir asesoría en aspectos técnicos y científicos de tipo regulatorio o en aspectos administrativos y de orden práctico.

Desde su creación en julio de 2009 hasta diciembre de 2011, la *Oficina de Apoyo* ha recibido 1848 consultas, las cuales han sido formuladas mayoritariamente por hospitales (57%), siendo Cataluña (29%) y Madrid (23%) las comunidades autónomas de donde se han recibido más consultas. Distinguiéndolas por tipos, las más numerosas fueron preguntas relacionadas con la aplicación de la normativa de ensayos clínicos (requisitos administrativos) seguidas de las referidas al medicamento en investigación (cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación, importación/exportación, etc.).

La demanda que tiene la *Oficina de Apoyo* evidencia la utilidad de esta iniciativa para favorecer la investigación clínica independiente en España.

Introducción

La *Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente*, en adelante la *Oficina de Apoyo*, fue creada dentro de la estructura de la AEMPS como una de las medidas del Plan Estratégico General 2009-2012⁽¹⁾ para apoyar a la investigación, el desarrollo y la innovación en materia de medicamentos y productos sanitarios. La Estrategia 3.2 del citado plan prevé poner en marcha iniciativas para facilitar la investigación con terapias avanzadas así como la investigación clínica independiente con medicamentos que se realiza en España.

No se tiene constancia de que haya una iniciativa similar a la *Oficina de Apoyo* en ningún otro país de la Unión Europea. No obstante, en las memorias anuales de las Agencias reguladoras de algunos países como Francia y Reino Unido se mencionan actividades formativas y de asesoramiento para investigadores independientes, mostrando así la existencia de una política de sostén a la investigación no comercial.

La investigación clínica con medicamentos es una actividad sometida a una regulación exhaustiva en toda la Unión Europea. El procedimiento para la autorización de un ensayo clínico, exigido por el Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos⁽²⁾, es un trámite que puede resultar especialmente complejo para los investigadores.

Asimismo y a tenor de los cambios que supuso la entrada en vigor del Reglamento (CE) 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada⁽³⁾, se ha generado un cierto desconcierto a la hora de establecer qué productos son considerados como medicamentos de terapia avanzada, ya que dicho reglamento define como «medicamento de terapia avanzada» a los medicamentos de terapia génica, los medicamentos de terapia celular somática, los productos de ingeniería tisular y los medicamentos combinados de terapia avanzada.

Debido a esta categorización y a que la propia definición de medicamento resulta ambigua en determinadas ocasiones, la *Oficina de Apoyo* recibe numerosas consultas relacionadas con este tema.

La *Oficina de Apoyo* se establece como el punto de contacto dentro de la AEMPS para que los investigadores y promotores de estudios no comerciales puedan, cuando sea necesario, recibir asesoría en diferentes aspectos: técnicos, regulatorios o administrativos. Se pueden plantear consultas relativas a:

- Requisitos administrativos necesarios para realizar un estudio de investigación clínica con medicamentos.
- Categorización de un estudio con medicamentos como ensayo clínico o como estudio observacional.
- Documentación necesaria para la solicitud de autorización de un ensayo clínico.
- Presentación telemática de solicitudes referentes a ensayos clínicos.
- Comunicación de las reacciones adversas graves e inesperadas que ocurrán en el transcurso del estudio.
- Comunicación de modificaciones del protocolo una vez iniciado el ensayo clínico.
- Fabricación o acondicionamiento para el ensayo de un medicamento en investigación, incluidos los placebos (ej. reencapsulación).
- Cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica⁽⁴⁾.
- Asesoramiento sobre aspectos relacionados con la investigación y regulación de medicamentos de terapia avanzada:
 - Categorización de cuándo un producto es o no medicamento de terapia avanzada, la cual se solicita mediante un formulario de solicitud expresamente diseñado para ello (http://www.aemps.gob.es/InvestigacionClinica/medicamentos/form_solicitudAsesora_terapiAvanzada.htm).
 - Regulación de ensayos clínicos de medicamentos de terapia avanzada:
 - Consideraciones que deben cumplir los medicamentos de terapia avanzada para poder considerarse iguales a efectos de la autorización de un ensayo clínico.
 - Cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación de los medicamentos de terapia avanzada exigidas para obtener la autorización del ensayo clínico.
 - Asesoramiento sobre la importación/exportación de los medicamentos de terapia avanzada.
 - Valoración de las exclusiones al procedimiento centralizado de autorización de comercialización de un medicamento de terapia avanzada.
 - Aplicación del “uso compasivo” a los medicamentos de terapia avanzada.
- Cualquier otra duda de tipo regulatorio relacionada con la investigación clínica con medicamentos.

La *Oficina de Apoyo* recibe las consultas a través de distintas vías:

- Formulario de consulta, accesible por la página web de la AEMPS.
(http://www.aemps.gob.es/InvestigacionClinica/medicamentos/form_consInvClinica.htm).
- Correo electrónico (oficinainvestigacion@aemps.es).
- Otras áreas de la AEMPS (área de ensayos clínicos, división de productos biológicos, etc.).

Todas las consultas quedan registradas y almacenadas en una base de datos creada para tal efecto.

Con el fin de valorar la atención y el asesoramiento prestado por la *Oficina de Apoyo*, en diciembre de 2010 se crea un “cuestionario de satisfacción” en el que los investigadores que realizan las consultas pueden valorar los siguientes aspectos:

- Facilidad de contactar a través del formulario o del correo electrónico.
- Rapidez de la respuesta.
- Resolución de la consulta.
- Satisfacción general.

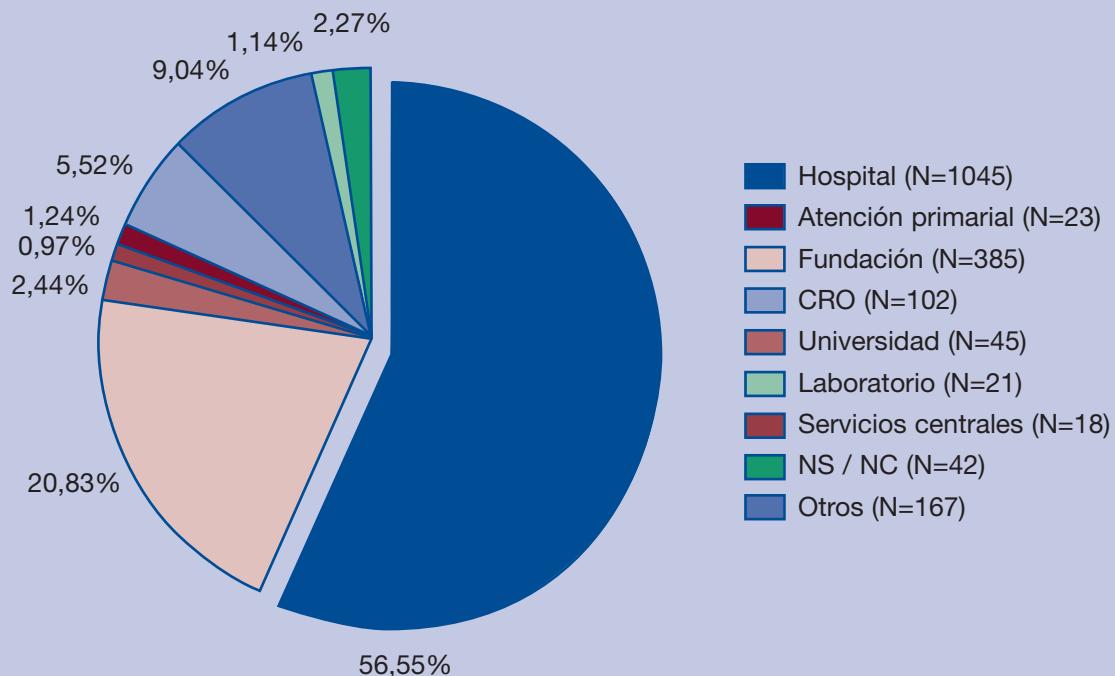
Actividad de la *Oficina de Apoyo* 2009-2011

Desde su creación el 13 de julio de 2009 hasta el 30 de noviembre de 2011, la *Oficina de Apoyo* ha recibido 1848 consultas. Por períodos de actividad, el número de consultas recibidas fue: 286 (13 de julio-31 de diciembre de 2009); 627 (1 de enero-31 de diciembre de 2010) y 935 (1 de enero-31 de diciembre de 2011), reflejándose un aumento paulatino de la actividad.

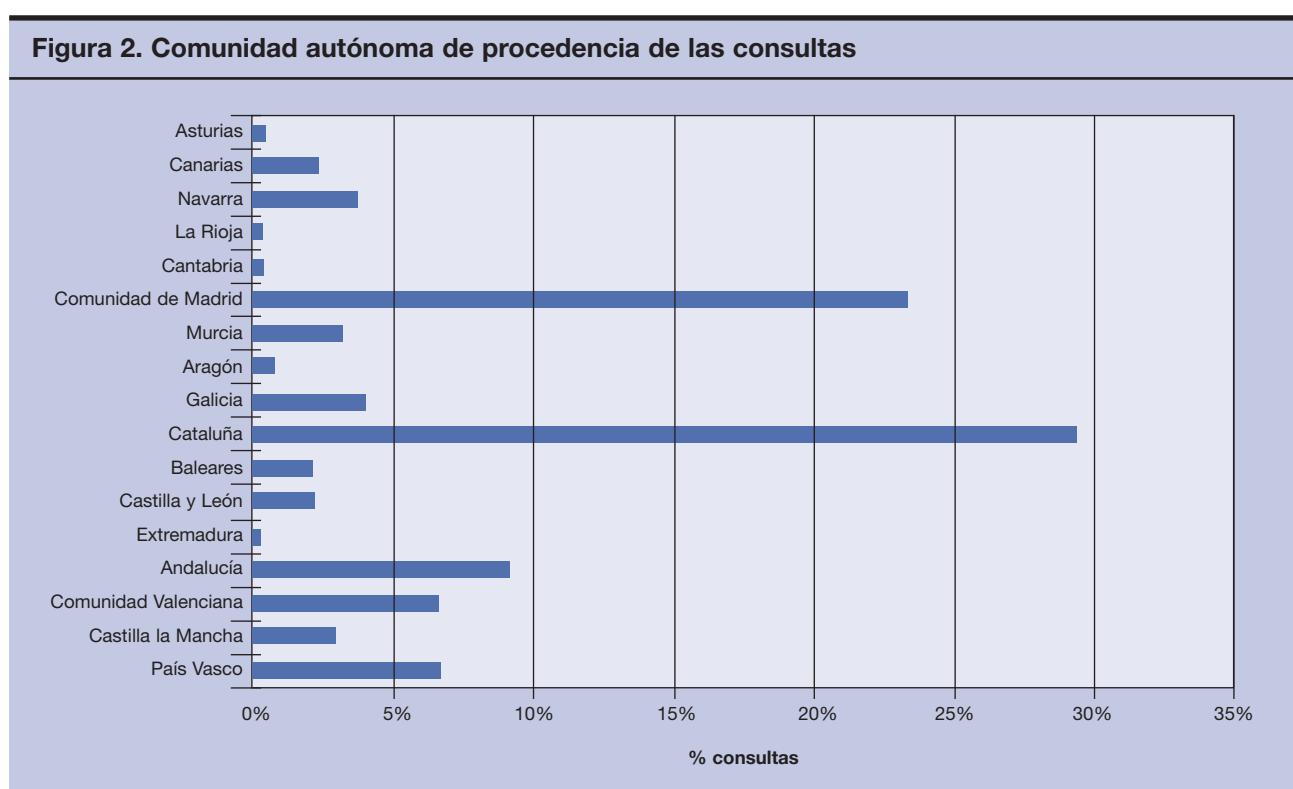
De las distintas vías de entrada a través de las cuales se reciben las consultas, la más utilizada fue la del formulario de la página web de la AEMPS (45,45%), seguida del correo electrónico (39,39%), siendo las consultas remitidas por otras áreas de la AEMPS la vía de entrada minoritaria (15,16%).

Estas consultas han sido realizadas fundamentalmente por hospitales (56,55%) y fundaciones de investigación (20,83%) (Figura 1).

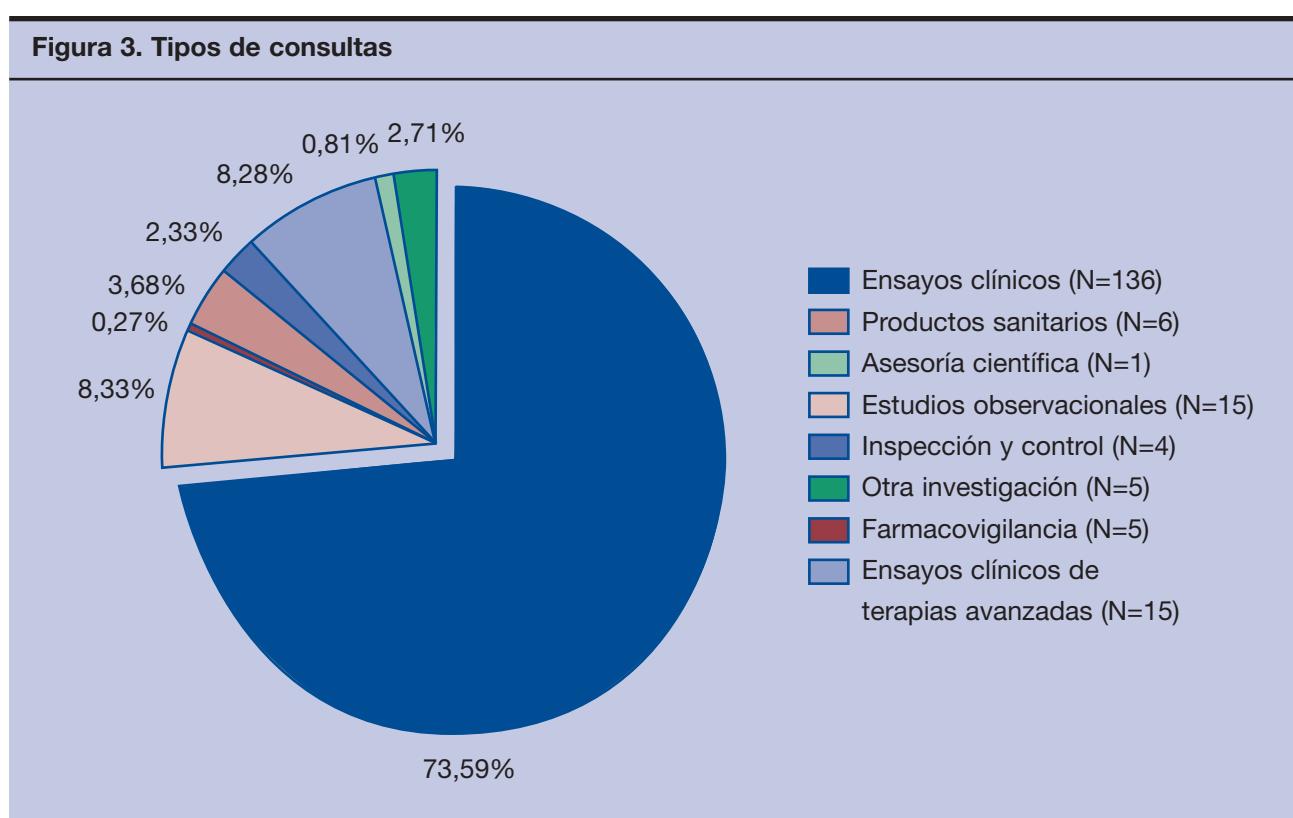
Figura 1. Entidades solicitantes de consultas



En cuanto al lugar de procedencia, las comunidades autónomas de donde se han recibido más consultas son Cataluña (29,27%) y Madrid (23,27%), seguida de Andalucía (9,15%) (Figura 2).



La distribución de las consultas, clasificadas por temas, se muestra en la Figura 3.



La Oficina de Apoyo, además de las consultas propias relacionadas con los ensayos clínicos con medicamentos, recibe otras consultas (farmacovigilancia, productos sanitarios, etc.) que son derivadas a los correspondientes departamentos de la AEMPS para su resolución.

De las consultas de ensayos clínicos, las más numerosas fueron preguntas relacionadas con la aplicación de la normativa (requisitos administrativos, modificaciones al protocolo, etc.), seguidas de las referidas al medicamento en investigación (cumplimiento de Normas de Correcta Fabricación⁽⁶⁾, importación/exportación, etc.) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de consultas de Ensayos Clínicos		
Consultas de Ensayos Clínicos	N	%
Normativa (requisitos administrativos, modificaciones, etc.)	534	39,26%
Medicamento (importación y exportación, Normas de Correcta Fabricación)	212	15,59%
Aplicación telemática	205	15,07%
Diseño de ensayo clínico	108	7,94%
Investigaciones con alimentos	66	4,85%
Tasas	54	3,97%
Seguridad (informes, sospecha de reacciones adversas graves inesperadas)	45	3,31%
Buena Práctica Clínica	27	1,99%
CEIC y Centro coordinador	25	1,84%
Subvenciones y ayudas	23	1,69%
Plantas medicinales	15	1,10%
Seguro del ensayo clínico	14	1,03%
Publicaciones de los resultados del ensayo clínico	12	0,88%
Bases de datos de registro de ensayos clínicos	9	0,66%
Ensayos pediátricos	7	0,51%
Investigaciones con productos cosméticos	4	0,29%
Total	1360	100%

Actividad de la Oficina de Apoyo 2009-2011

Durante el tiempo que lleva en funcionamiento, la Oficina de Apoyo a través de las 1848 consultas recibidas, ha asesorado a los investigadores independientes sobre múltiples aspectos relacionados con la investigación clínica con medicamentos, siendo los temas referentes a la aplicación de la normativa de ensayos clínicos lo que genera más demanda de información por parte de los investigadores. Las consultas se han recibido mayoritariamente de hospitales ubicados en las comunidades autónomas de Cataluña y Madrid. Asimismo, desde la Oficina de Apoyo se ha dado soporte a las necesidades de los investigadores involucrados en la investigación con medicamentos de terapias avanzadas.

El incremento que se está experimentando en el número de consultas que se reciben, respondería tanto al aumento del número de ensayos clínicos promovidos por investigadores independientes, como a la divulgación que hacen los propios investigadores del asesoramiento que se proporciona desde la Oficina de Apoyo.

Según los “cuestionarios de satisfacción” que se envían junto a las respuestas, con el fin de comprobar la atención y asesoramiento prestado, tanto el tiempo de respuesta como la resolución de la consulta están siendo muy satisfactorios.

La demanda que actualmente tiene la *Oficina de Apoyo* confirma la utilidad de esta iniciativa para favorecer la investigación independiente en España, siguiendo así con la misma política de actuación que se tiene a nivel europeo para fomentar la investigación no comercial.

Referencias

1. Plan Estratégico General 2009-2012 de la AEMPS. Disponible en http://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/plan-Estrategico-AEMPS_2009-2012.pdf (accedido el 27/02/12).
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE del 7 de febrero de 2004; 33: 5429-5443. Disponible en <http://www.boe.es/boe/dias/2004/11/13/pdfs/A37514-37517.pdf> (accedido el 27/02/12).
3. Reglamento (CE) 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. DOUE del 10 de diciembre de 2007; L324: 121-137. Disponible en <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:ES:PDF> (accedido el 27/02/12).
4. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Octubre 2008. Disponible en http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf (accedido el 27/02/12).
5. Comisión Europea / Vol. 4 Normas de Correcta Fabricación. Anexo 13: Fabricación de Medicamentos en Investigación. Disponible en http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/anexo-13_EC.pdf (accedido el 27/02/12).

Antonio Blázquez Pérez, Laura García López, Alicia Piqueras Picón

Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid

oficinainvestigacion@aemps.es

revisiones bibliográficas

metodología

- Jadad AR, To MJ, Emara M, Jones J. Consideration of Multiple Chronic Diseases in Randomized Controlled Trials. *JAMA* 2011;306(24):2670-2.

Para la aprobación de un nuevo fármaco es necesario disponer de resultados de ensayos clínicos en fase III que demuestren su eficacia. Por lo general, estos ensayos se llevan a cabo en poblaciones homogéneas y rara vez se incluyen poblaciones con múltiples enfermedades crónicas. En los EEUU, más del 50% de las personas con enfermedades crónicas tienen 2 o más enfermedades, y un 28% de la población convive con más de una enfermedad crónica. Las enfermedades crónicas múltiples representan el 66% del gasto global de salud, y más del 95% del gasto de Medicare (programa de seguro de salud del gobierno de los EEUU para personas mayores de 65 años).

Se presentan los resultados de un estudio que evaluó la hipótesis de que los pacientes con múltiples enfermedades crónicas están subrepresentados en ensayos clínicos aleatorios y controlados (ECA) publicados en revistas de alto impacto, y que esta hipótesis no difiere según la revista en la que se publica o en el momento en que se publica.

Se examinaron todos los ECA publicados entre enero y marzo de 1995, 2000, 2005 y 2010 en las 5 revistas médicas generales de mayor factor de impacto, que evalúan los efectos de las intervenciones para enfermedades crónicas (cualquier enfermedad incurable o de larga duración) en adultos.

El estudio concluye que pocos ECA publicados en los últimos 15 años incluyeron pacientes con múltiples enfermedades crónicas. Aunque la validez externa de este estudio es limitada teniendo en cuenta la pequeña muestra de revistas seleccionadas y el corto periodo de tiempo que se ha revisado, se invita a la reflexión sobre el riesgo no intencionado de generalizar de forma inadecuada los resultados de los ensayos llevados a cabo en poblaciones con una sola enfermedad. Teniendo en cuenta que se desconoce las posibles interacciones entre fármacos, fármaco y enfermedad, así como distintas enfermedades, la mayoría de la evidencia reunida hasta el momento tiene un valor limitado para guiar las decisiones sobre el uso de medicamentos en pacientes con enfermedades crónicas múltiples. Puede ser beneficioso para la agencia reguladora de medicamentos de EEUU (*Food and Drug Administration*, FDA) considerar los grandes estudios observacionales como fuente de información complementaria sobre el valor de las intervenciones para múltiples enfermedades coexistentes; hacer que los fabricantes incluyan subgrupos de pacientes con las enfermedades concomitantes más frecuentes en el proceso de desarrollo de fármacos; aumentar el número ensayos de $n = 1$ para evaluar la seguridad de los medicamentos añadidos a pacientes polimedicados con condiciones que podrían ser temporalmente aliviadas; y tener estudios post-comercialización de vigilancia que incluyan la estratificación del riesgo y variables estandarizadas que puedan permitir metanálisis entre las poblaciones.

- Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rücker G, Harbord RM, Schmid CH, Tetzlaff J, Deeks JJ, Peters J, Macaskill P, Schwarzer G, Duval S, Altman DG, Moher D, Higgins JPT. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:302-7.

Los denominados "funnel plots" o gráficos en embudo son gráficos de dispersión que se utilizan a menudo para medir los sesgos en los resultados de los metanálisis. La presencia de una asimetría en este tipo de gráficos, no debe, sin embargo, ser equiparada necesariamente con un sesgo de publicación porque tiene diversas posibles causas. En este artículo se revisa como interpretar la asimetría de un gráfico en embudo, recomienda la utilización de determinadas pruebas y explica las implicaciones de escoger determinados modelos de metanálisis.

Como posibles causas de asimetría identifica: sesgos, déficits metodológicos de diseño del estudio, heterogeneidad (la magnitud del efecto varía en función del tamaño del estudio), artefactual, o simplemente casualidad.

ética

- Minogue K, Marshall E. Guatemala Study From 1940s Reflects A 'Dark Chapter' in Medicine. *Science* 2010;330:160.

Entre los años 1946 y 1948 el *National Institutes of Health* (NIH) norteamericano realizó una investigación en Guatemala en la que se infectó deliberadamente de diversas enfermedades de transmisión sexual a prisioneros, soldados y pacientes psiquiátricos. 696 sujetos fueron expuestos a la sífilis, 772 a la gonorrea, y 142 al chancroide. Las tasas de infección fueron del 61%, 30% y 97%, respectivamente. El objetivo era investigar la reacción inmune contra la infección y probar un tratamiento basado en penicilina. Los datos indican que sólo el 76% de las personas infectadas con sífilis recibieron cantidades adecuadas de penicilina. Nadie dio su consentimiento y lo más probable es que los participantes fueran engañados respecto a los objetivos del estudio. Los médicos nunca publicaron los resultados. El NIH realizará una investigación en profundidad sobre lo sucedido y la comisión presidencial de los EEUU para el estudio de temas bioéticos está organizando un grupo de expertos cuya misión será asegurar que toda la investigación médica en humanos que se realice cumpla con los más rigurosos estándares éticos.

- Rubinstein YR, Groft SC, Hull Chandros S, Kaneshiro J, Karp B, Lockhart NC, et al. Informed consent process for patients participation in rare diseases registries linked to biorepositories. *Contemporary Clinical Trials*, 33 (2012): 5-11.

La Oficina de Investigación en Enfermedades Raras del *National Institute of Health* (NIH) está en proceso de constitución de un registro de pacientes afectos de enfermedades raras relacionado con un biorepositorio, el llamado *Global Rare Disease Patient Registry and Data Repository* (GRDR). Los participantes en el workshop internacional llamado *Informed Consent Models/Templates for Rare Diseases Registries linked to Biorepositories* elaboraron unas recomendaciones dirigidas a los registros ya existentes y que pasarán a formar parte del nuevo registro en relación al proceso de consentimiento. Estas recomendaciones incluyen:

- 1) informar a los pacientes que su información codificada será compartida en el nuevo registro,
- 2) asegurarse de que los pacientes reciben toda la información y material necesario para tomar una decisión informada y que el paciente entiende lo que su firma significa, incluidos los elementos regulatorios que incluye el documento de consentimiento,
- 3) elaborar un documento adicional corto y de fácil comprensión para el paciente. Los participantes en el Workshop consideraron que era necesario utilizar dos documentos de consentimiento distintos, uno para

el registro y otro distinto para la donación de muestra para el biorepositorio; sin embargo, se hizo hincapié en la importancia del proceso del consentimiento más allá de los documentos escritos. Otras consideraciones fueron la necesidad de implicar a los IRB (equivalente a los CEIC en nuestro entorno) en el desarrollo de los procedimientos y requisitos de los biorepositorios, la necesidad de definir mejor cuándo y cómo se tiene que dar la información al donante cuando los resultados de la investigación tienen una importancia clínica para el mismo, y la necesidad de que en caso que el investigador que utiliza las muestras biológicas identificara algún aspecto que pudiera afectar a la salud del donante o posibilitara su participación en un ensayo clínico, se pueda contactar con él idealmente a través de su médico.

gestión

- Esserman LJ, Woodcock J. Accelerating Identification and Regulatory Approval of Investigational Cancer Drugs. *JAMA* 2011;306(23):2608-9.

El desarrollo de nuevos fármacos es cada vez más costoso y, especialmente para los fármacos oncológicos, con una alta tasa de fracaso clínico. Recientemente se publicó que el retorno de la inversión de capital invertido en el desarrollo de fármacos en EEUU por empresas públicas fue inferior al 0,3%, por lo que el desarrollo de medicamentos se está limitando principalmente a dos tipos de organización: pocas empresas grandes y unas cuantas empresas nuevas de capital de riesgo.

El alto coste del desarrollo de nuevos fármacos oncológicos y la incapacidad o dificultad para identificar e incorporar los subtipos específicos de la enfermedad en el diseño del ensayo inhibe el desarrollo de fármacos más coste-efectivos dirigidos a poblaciones específicas. Ante esta situación, se requieren nuevos diseños de ensayos clínicos que tengan en cuenta la heterogeneidad y complejidad de una enfermedad específica desde el principio y se reconoce plenamente que el problema se resuelve mejor mediante la colaboración y no mediante la competencia.

A modo de ejemplo, se expone un modelo que fue desarrollado como colaboración precompetitiva, que permitiría un modelo más eficiente en el descubrimiento de nuevos fármacos. Se plantea como creación de vías para la aprobación de agencias reguladoras de los medicamentos que demuestra con éxito una mejora significativa en variables subrogadas en los ensayos de fase II. Este tipo de colaboración puede permitir a las instituciones aunar recursos y experiencia para la investigación multidisciplinaria necesaria para acelerar el desarrollo del fármaco.

El consorcio de investigación, incluyendo los actores académicos, farmacéuticos y otros, lleva a cabo un ensayo de cribado utilizando una variable subrogada para identificar un fármaco y biomarcador prometedores. La replicación de la variable subrogada durante un ensayo confirmatorio permite la aprobación acelerada por parte de la agencia reguladora de medicamentos de EEUU (*Food and Drug Administration*, FDA), y la aprobación de los biomarcadores, mientras que el ensayo continúa hasta la consecución de la variable clínica final necesaria para la plena aprobación de la FDA.

Inma Fuentes, Roser Llop, Alexis Rodríguez. Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona
Pilar Hereu. Servei de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge

noticias

EFGCP Workshop on Complex Cases for Research Ethics Committees

El *European Forum of Good Clinical Practice* (EFGCP) organiza el taller titulado “Casos complejos para los comités éticos de investigación” el 11 de mayo de 2012 en Noruega (Rica Nidelven Hotel, Trondheim).

Este taller, el quinto de la serie, se ha diseñado para explorar las diferencias que puedan existir entre los comités éticos de investigación y los investigadores o patrocinadores de los proyectos de investigación, por un lado, y entre las revisiones éticas de la investigación en toda Europa por el otro.

Para más información consultar la página web:

http://www.efgcp.eu/Conference_details.asp?id=307&L1=10&L2=1&TimeRef=1

6th European Congress of Pharmacology EPHAR 2012

Del 17 al 20 de julio se celebrará en Granada el 6º Congreso Europeo de Farmacología (*6th European Congress on Pharmacology EPHAR 2012*). El periodo de envío de abstracts está abierto hasta el 31 de marzo de 2012.

Para más información consultar la página web:

<http://www.ephar2012.org>

próximo número

nº 76
marzo- abril de 2012
