

# ICB digital

mayo 2019

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº114

## artículo breve

Ensayos clínicos con medicamentos comercializados. Algunos apuntes sobre suministro y etiquetado.  
Cristina Avendaño Solá, María de la Cruz Arguedas, Begoña Gómez, y Pilar Suñé.

## noticias

Jornada científica de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Madrid, 2 de octubre de 2019.

## próximo número

nº 115- julio de 2019

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

[administracion@se-fc.org](mailto:administracion@se-fc.org)

[www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)

## **Ensayos clínicos con medicamentos comercializados. Algunos apuntes sobre suministro y etiquetado**

Cristina Avendaño Solá, CEIm Puerta de Hierro, Plataforma SCReN

María de la Cruz Arguedas, CEIm Gregorio Marañón, Plataforma SCReN

Begoña Gómez, CEIm Clínic Barcelona, Servicio de Farmacia

Pilar Suñé, CEIm Vall d'Hebron, Servicio de Farmacia

Según el Real Decreto 1090/2015 es responsabilidad del promotor suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación (tanto la rama experimental como la rama control) y garantizar su correcta fabricación, envasado y etiquetado.

La aplicación de esta norma general a los casos en que los medicamentos en investigación son medicamentos autorizados presenta algunas particularidades.

En ocasiones se realizan ensayos clínicos en los que el medicamento o medicamentos objeto de estudio son medicamentos comercializados. Cuando se realizan en condiciones cercanas a la práctica asistencial habitual se trata de ensayos que en la actual legislación se denominan “ensayos de bajo nivel de intervención”. Estos ensayos son importantes para determinar la efectividad comparativa de distintas estrategias terapéuticas que pueden utilizarse de forma alternativa en la práctica clínica real y en no pocas ocasiones disponen de financiación limitada cuando son promovidos por investigadores o grupos de investigadores. A pesar de que se busque la simplicidad en su diseño, estos ensayos se enfrentan a múltiples retos de orden práctico y regulatorio, uno de ellos es el referido al suministro y etiquetado de la medicación.

La existencia de problemas con el suministro de medicamentos comercializados también es frecuente en el caso de ensayos promovidos por la industria farmacéutica, en los que dichos medicamentos constituyen el tratamiento comparador (a menudo a elección del médico investigador), o están catalogados como medicamentos auxiliares. Algunos promotores comerciales plantean a los centros vías de suministro alternativas que comportan la utilización de medicación comercial del centro en investigación y su posterior reembolso al centro.

Los CEIm tienen a veces dudas de cuál es el marco correcto para el suministro y manejo de la medicación autorizada que se utiliza en ensayos clínicos. Por ello es oportuno revisar los aspectos regulatorios y de asignación de responsabilidades que rigen en este caso.

### **DEFINICIONES**

En la normativa europea y española de ensayos clínicos se denomina medicamento en investigación en un ensayo clínico a aquel que *“se está sometiendo a prueba o utilizando como referencia, incluso como placebo, en un ensayo clínico”*.

Se denomina “medicamento en investigación autorizado” a aquel medicamento con autorización de comercialización, en cualquier país de la UE implicado en el ensayo, y que se utiliza como medicamento experimental o como comparador, con independencia de los cambios de etiquetado. Así pues, serán

“medicamentos en investigación autorizados” los medicamentos autorizados utilizados como tratamiento comparador en un ensayo que investigue un nuevo tratamiento experimental. En ensayos que comparan dos medicamentos autorizados, ambos serían medicamentos en investigación autorizados.

Otros medicamentos cuyo uso queda establecido en el protocolo (medicación de base, rescate, contrastes en pruebas de imagen, ...) pero que no son medicamentos en investigación (no son ni el experimental ni el control) se denominan “medicamentos auxiliares”.

### **SUMINISTRO Y FINANCIACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN AUTORIZADOS**

De acuerdo con el art 39.f del RD 1090/2015, *“el promotor es responsable de suministrar de forma gratuita los medicamentos en investigación, garantizar que se han cumplido las normas de correcta fabricación y que las muestras están adecuadamente envasadas y etiquetadas”*.

El mismo artículo matiza esta afirmación general sobre suministro planteando que *“En los ensayos clínicos cuyo promotor sea un investigador del centro o una entidad no lucrativa de carácter científico, o en aquellos en los que exista común acuerdo con la dirección del centro donde vaya a desarrollarse el ensayo clínico, se podrán acordar con el centro otras formas de suministro, especialmente cuando el tratamiento de los pacientes en el ensayo, o parte de él, fuera el que recibirían en caso de haber decidido no participar en el ensayo”*.

Cabe discutir sobre la diferencia que existe entre suministro y financiación.

Es posible que se acuerde que el suministro de los medicamentos en investigación no lo haga el promotor sino el sistema sanitario o centro de investigación, pero que, sin embargo, el promotor sí financie los medicamentos. Esta previsión se debería incluir en el contrato firmado con el centro y acordarse el modo de pago.

El mecanismo para la financiación por el promotor, a menudo denominado como “reembolso” plantea problemas logísticos que pueden ser difíciles de solventar. En el reembolso en especie, o reposición, existe el riesgo de devolución de presentación o marca diferente a la utilizada en ese momento por el centro. En el reembolso en dinero existe el problema de adaptación de la forma de pago de cada centro con la del promotor y también a las normas establecidas por la autoridad sanitaria para retornar total o parcialmente el gasto imputado a un paciente, identificación de quien puede emitir esa factura y con qué concepto, etc. Un mecanismo alternativo que puede facilitar las gestiones para el suministro de la medicación es la utilización por parte del promotor de mayoristas especializados en la gestión de medicamentos en investigación.

También es posible que el promotor no se haga cargo ni del suministro ni de la financiación de los medicamentos objeto del ensayo. Se entiende que la norma incluye la posible exención al promotor tanto de suministrar como de financiar los medicamentos en investigación, puesto que hace referencia en este párrafo a situaciones más bien relacionadas con la financiación: el promotor es un propio *“investigador del centro”*, una *“entidad no lucrativa de carácter científico”*, *“el tratamiento de los pacientes en el ensayo, o parte de él, fuera el que recibirían en caso de haber decidido no participar en el ensayo”*. En estos casos, el acuerdo que se realice puede suponer que se utilizan los cauces habituales de obtención de la medicación en el centro.

Existe una consideración adicional sobre la financiación de los medicamentos del ensayo clínico. Nos referimos a la exigencia ética de que la participación en el ensayo no puede suponer costes al paciente.

Este principio se recoge explícitamente en el Reglamento Europeo de ensayos clínicos, que en su artículo 92 establece que *“Sin perjuicio de la competencia de los Estados miembros para establecer su política sanitaria, y en materia de organización y suministro de servicios sanitarios y asistencia médica, los costes de los medicamentos en investigación, de los medicamentos auxiliares, de los productos sanitarios utilizados para administrarlos y de los procedimientos exigidos específicamente por el protocolo no serán sufragados por el sujeto de ensayo, salvo que en el Derecho del Estado miembro de que se trate se disponga de otro modo”*.

Por ello, es habitual que los CEIm entiendan que el paciente no debe pagar nada por los productos ni procedimientos debidos al ensayo y puede además ser compensado por los desplazamientos y gastos que le genere la participación en el ensayo.

En los casos en que los medicamentos del ensayo clínico se obtienen ambulatoriamente por el paciente a través de receta, el paciente paga una proporción variable del coste total, aún en los casos en que se trate de recetas del SNS. El hecho de que el participante sufrague en estos casos parte del coste de los medicamentos del ensayo ha generado a veces dudas razonables en los comités.

La postura más aceptada en estos casos es la de que el CEIm admita esta situación en aquellos casos en los que el medicamento se hubiera prescrito al paciente (mismo medicamento, mismo uso, misma dosis) independientemente o no de su participación en el estudio.

Esto está de acuerdo con lo establecido en el Real Decreto 1090/2015, que considera que es responsabilidad del promotor *“Asegurar que la participación de un sujeto en el ensayo clínico no supondrá un coste para él adicional al que hubiera debido afrontar en el contexto de la práctica clínica habitual”* (Art 39.3 g).

Para realizar estas valoraciones, el CEIm necesita conocer las condiciones de suministro y financiación tanto de los medicamentos en investigación como de los medicamentos auxiliares que son utilizados para las necesidades de un ensayo clínico tal y como se describe en el protocolo. Por este motivo, dicha información debe estar incluida en el protocolo del ensayo.

La norma establece que es la Dirección del Centro quien asume la responsabilidad de aceptar que el ensayo se realice con medicación del sistema sanitario u otras formas de suministro y por ello, el investigador de cada centro debe obtener el visto bueno de la Dirección Médica o Dirección Gerencia del hospital o el equivalente en la estructura de atención primaria en la que trabaje. Esta gestión, que no es habitual, puede resultar dificultosa y engorrosa tanto para los investigadores como para las direcciones de los centros.

Proponemos un procedimiento por el que, según la cultura y organización del centro, sea la secretaría técnica del CEIm o las unidades de apoyo a la investigación, en colaboración con el Servicio de Farmacia del centro, quienes vehiculicen a la Dirección correspondiente la información y el análisis realizado, para que la Dirección pueda decidir fácilmente sobre la aprobación o denegación de la realización del ensayo en el centro.

La firma del documento de Idoneidad de las Instalaciones (requisito para todos los centros) podría ser un instrumento útil para identificar esta situación e iniciar la valoración de estos aspectos en paralelo a la evaluación del ensayo por el CEIm y la AEMPS, a fin de no alargar innecesariamente el plazo de firma de los contratos. El contrato del ensayo es el documento en el que incluir el presupuesto previo pactado con el promotor e investigador, que contemple tanto el coste propio de los medicamentos como las actividades extraordinarias que los Servicios de Farmacia pudieran tener que realizar para la custodia, preparación, etiquetado o dispensación de estos medicamentos.

## ETIQUETADO DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN AUTORIZADOS

Es importante, con el fin de hacer factibles los ensayos clínicos en el entorno asistencial, recordar que los medicamentos autorizados pueden utilizarse en el ensayo clínico como medicamentos en investigación, sin necesidad de reetiquetado adicional para el ensayo.

El reetiquetado de medicamentos autorizados no es necesariamente la norma. En este sentido, el Reglamento Europeo de ensayos clínicos, en su considerando 57 establece que **deben evitarse los reetiquetados innecesarios de la medicación autorizada:**

*“57) Los medicamentos en investigación y los auxiliares deben ser debidamente etiquetados para garantizar la seguridad de los sujetos de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en ensayos clínicos, y para poder distribuir estos medicamentos a los centros de ensayo en toda la Unión. Las normas de etiquetado deben adaptarse a los riesgos para la seguridad de los sujetos de ensayo y para la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en ensayos clínicos. **Cuando el medicamento en investigación o el medicamento auxiliar ya se comercialicen como medicamentos autorizados (...), como norma general no debe exigirse un etiquetado adicional en el caso de ensayos clínicos que no impliquen el enmascaramiento de la etiqueta”.***

El articulado del reglamento da seguimiento a esta consideración y el artículo 67, apartado 1, al referirse a medicamentos en investigación o auxiliares autorizados, establece que existen dos posibles etiquetados:

**a-** de conformidad con el artículo 66, apartado 1, del mismo reglamento, esto es, igual que lo previsto para los medicamentos en investigación no autorizados

o bien,

**b-** de conformidad con el título V de la Directiva 2001/83/CE, esto es, el etiquetado comercial.

En el mismo artículo 67, apartado 2, el reglamento establece una excepción al uso del etiquetado comercial, referida a los casos en que sea necesario reetiquetar por las características del ensayo. Así, se establece como excepción al etiquetado comercial que *“si las circunstancias específicas indicadas en el protocolo de un ensayo clínico así lo exigen para garantizar la seguridad de los sujetos o la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en un ensayo clínico, otros datos de identificación del ensayo clínico y de la persona de contacto figurarán en el embalaje externo y en el acondicionamiento primario de los medicamentos en investigación autorizados”.* En esos casos, *el reetiquetado debe hacerse siguiendo lo previsto en el anexo VI, sección C del Reglamento.*

Es importante resaltar que el anexo VI C, que determina el etiquetado adicional de medicamentos en investigación autorizados, se refiere a los casos del apartado anterior (art 67, apartado 2), es decir sólo a aquellos casos en los que sea necesario reetiquetar por exigencias del ensayo.

En definitiva, en un ensayo clínico es posible utilizar medicación comercial sin ningún tipo de etiquetado especial de ensayo, a menos que por el diseño u otras exigencias del ensayo, el reetiquetado sea necesario.

¿Y cuáles pueden ser las circunstancias que recomienden el reetiquetado?

Desde el punto de vista del diseño, es fácil imaginar circunstancias que obligan a operaciones de reetiquetado, por ejemplo, la necesidad de enmascarar la medicación.

Desde el punto de vista organizativo, las circunstancias son más variadas.

La normativa establece que debe establecerse una trazabilidad para los medicamentos en investigación “de modo apropiado y proporcionado para garantizar la seguridad del sujeto de ensayo y la fiabilidad y solidez de los datos obtenidos en el ensayo clínico, teniendo en cuenta, en particular, si el medicamento en investigación es un medicamento en investigación autorizado, y si se trata de un ensayo clínico de bajo nivel de intervención”. Como norma general, en un ensayo con medicación autorizada y bajo nivel de intervención, los procedimientos de adquisición, preparación, dispensación, administración o seguimiento de la medicación autorizada utilizada en un ensayo clínico, deberían ser los mismos de la práctica habitual asistencial. Cuanto más cercano sea el ensayo clínico a la práctica habitual, cuanto más pragmático, menos necesidad existirá de procedimientos extraordinarios que afecten a farmacia, enfermería o exploraciones complementarias al paciente.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, existen divergencias con respecto a la práctica habitual. Algunos ejemplos son:

- Suministro de la medicación por un cauce distinto al habitual, lo que puede suponer distinto proveedor, distinta identificación, distinta contabilidad, ...
- Dispensación concomitante a un paciente tanto de medicación comercializada como de medicación experimental del ensayo clínico.
- Necesidad de preparación especial de medicamentos de acuerdo con los requisitos del ensayo: Preparación en zona estéril de presentaciones y/o concentraciones y/o volumen y/o diluyentes de los medicamentos del ensayo que pueden diferir de las utilizadas en el día a día del centro.
- Necesidad de preparación para administración por enfermería con instrucciones (diluciones, infusión, ...) que puedan diferir de las habituales del centro.
- Establecimiento de procedimientos adicionales y propios del ensayo en cuanto a identificación de lotes o recuentos de adherencia.
- Necesidad de documentar garantías de trazabilidad de la medicación más estrictas de las habituales en los Servicios de Farmacia.

En estos casos, es probable que el reetiquetado de la medicación comercial como medicación de ensayo sea fundamental para evitar errores y facilitar los aspectos organizativos y prácticos del desarrollo del ensayo.

En resumen, la decisión del promotor sobre la necesidad o no de reetiquetado debería tener en cuenta, además de los aspectos propios del diseño del ensayo, los aspectos locales y prácticos que se planteen por el centro para responder a los requisitos de custodia, dispensación, administración, trazabilidad y otros.

En los casos en que sea necesario reetiquetar, sea por requerimientos del ensayo o por requerimientos organizativos en el centro, lo apropiado será añadir información a la etiqueta comercial y así hacerlo constar en la documentación que se presenta para autorización del ensayo. Lo que establece el Reglamento Europeo para esta etiqueta adicional se describe en la tabla 1.

**Tabla 1. Etiquetado de la medicación autorizada a utilizar en el ensayo clínico**

<b>Opción 1</b>	Utilizar la medicación comercial sin modificar etiquetado.
<b>Opción 2</b>	En los casos en que se considere necesario por las características del ensayo o por cuestiones organizativas, añadir etiqueta adicional con la siguiente información:  a) el nombre del contacto principal;  b) un código de referencia de ensayo clínico que permita la identificación del centro de ensayo clínico, del investigador, del promotor y del sujeto;  c) la expresión «para uso exclusivo en ensayos clínicos» o un texto similar.

En conclusión, la realización de ensayos clínicos con medicación autorizada puede suponer, o no, la necesidad de actividades extraordinarias relacionadas con la medicación y referidas a suministro, etiquetado, custodia, dispensación, administración, controles de trazabilidad u otros. Deberá evaluarse cuidadosamente en cada caso si son necesarios procedimientos específicos y cuáles de ellos en cada caso, con el fin de alcanzar el mejor balance posible entre mantener las garantías necesarias para el correcto desarrollo del ensayo y evitar complicar innecesariamente la realización de ensayos clínicos que, por su diseño, son cercanos a la práctica clínica habitual.

## Jornada científica de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

El próximo 2 de octubre se celebrará en Madrid la Jornada científica de la Sociedad Española de Farmacología Clínica: “Investigación Traslacional e Implementación de la Farmacogenética en el SNS”

<http://www.se-fc.org/index.php>

### Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

AstraZeneca, Bayer, Chiesi España, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi