

Actividades de farmacovigilancia en ensayos clínicos sin interés comercial

Dra. Clara M. Rosso Fernández. MD-Farmacología Clínica, PhD, coordinadora Unidad UICEC-HUVR.

Dra. M. Ángeles Lobo Acosta. MD-Farmacología Clínica, responsable FV, UICEC-HUVR.

BASES LEGALES

El cambio legislativo sobre seguridad de medicamentos que entró en vigor en julio de 2012, supuso el mayor cambio en la regulación de medicamentos de uso humano en la Unión Europea (UE) desde 1995. Tuvo importantes implicaciones para solicitantes y titulares de autorización de comercialización, así como para pacientes, profesionales sanitarios y reguladores.

Este proceso dio lugar a la adopción de un Reglamento y una Directiva por parte del Parlamento Europeo y el Consejo de Ministros en diciembre de 2010, lo que supuso cambios significativos en el control de la seguridad de los medicamentos en toda la UE.^{1,2}

Posteriormente, comunicaciones de la Comisión Europea dieron las directrices a lo concerniente a la comunicación de seguridad en el desarrollo de los ensayos clínicos.^{3,4}

Con la ICH-E6 correspondiente al conjunto de Normas de la Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95) se proporciona una norma única para la UE, Japón y los Estados Unidos, y se facilita la aceptación mutua de datos clínicos por parte de las autoridades reguladoras de estas jurisdicciones, complementándose así las directrices en materia de seguridad en el ámbito de los ensayos clínicos.⁵

Finalmente, el Reglamento (UE) n.º 536/2014 (del Parlamento Europeo y el Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE) introduce cambios importantes para fomentar la investigación clínica en Europa simplificando la normativa sobre realización de ensayos clínicos y manteniendo el máximo nivel de seguridad de los pacientes, de fiabilidad y solidez de los datos, aplicando principios de transparencia y de colaboración entre los Estados miembros. La creación de un portal electrónico único europeo en el que se realicen todas las comunicaciones entre los promotores y los Estados miembros en los aspectos relacionados con el protocolo y los medicamentos que se utilizan en un ensayo, proporcionará medidas que permitirán diferenciar mejor los requisitos en función del riesgo del ensayo y mejorar la transparencia.⁶

El Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre (por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos), adaptará la legislación española para hacer viable la del Reglamento (UE) n.º 536/2014 y desarrollará aquellos aspectos que éste deja a la legislación nacional. De esta forma se intenta impulsar y facilitar la investigación clínica con medicamentos en España, la generación de conocimiento, la transparencia, la seguridad de los participantes y la utilidad de los resultados.⁷

Las medidas prácticas para facilitar la realización de actividades de farmacovigilancia de acuerdo con la legislación están disponibles en la guía sobre buenas prácticas de farmacovigilancia (GVP). Las GVP se aplican a los titulares de autorización de comercialización, la Agencia Europea de Medicamentos y las

autoridades reguladoras de medicamentos en los Estados miembros de la UE, y cubren los medicamentos autorizados de forma centralizada a través de la Agencia, así como los medicamentos autorizados a nivel nacional.⁸

OBLIGACIONES

Facilidades teóricas desde el reglamento 536/2014

La introducción de un nuevo concepto de ensayo clínico en función del riesgo para la seguridad basado en el medicamento y el tipo de intervención realizada (medicamento ya autorizado e intervención de riesgo similar a la práctica clínica habitual) permite que los procedimientos sean más flexibles, de forma que se pueden contemplar los siguientes aspectos:

- Posibilidad de excluir la notificación de acontecimientos adversos (AA) por parte del investigador al promotor, si así lo prevé el protocolo; revisión de objetivos ya recogidos, o situaciones clínicas frecuentes relacionadas con la patología que pueda excluirse de notificación.
- Notificación directa de las sospechas de acontecimientos adversos graves (AAG) e inesperados por el promotor a través del módulo de ensayos clínicos de EudraVigilance vía web; precisa alta del estudio como promotor no comercial al sistema.
- Comunicación de AAG sin demoras indebidas y en un plazo de veinticuatro horas a partir del conocimiento de dicho acontecimiento, salvo que el protocolo disponga que no se requiere una notificación inmediata.
- Presentación simplificada del informe anual de seguridad por el promotor. En caso de un ensayo clínico que implique el uso de más de un medicamento en investigación, el promotor podrá presentar, si el protocolo así lo dispone, una única notificación de seguridad sobre todos los medicamentos en investigación utilizados. En ocasiones, esta simplificación será debida al hecho de que el promotor no es el Marketing Authorisation Holder (MAH) y, por tanto, no dispone de toda la información sobre el estado de autorización mundial del (de los) medicamento(s) en investigación, las acciones tomadas por motivos de seguridad diferentes de las relacionadas directamente con este ensayo, los datos de exposición al (los) medicamento(s) en investigación en la experiencia postcomercialización, ensayos clínicos finalizados, seguimiento a largo plazo, otros usos terapéuticos del (de los) producto(s) en investigación, nuevos datos de seguridad de terapias combinadas, hallazgos de seguridad procedentes de estudios observacionales, de otros estudios, de la experiencia postcomercialización o de estudios preclínicos.

Marco teórico-práctico habitual en nuestro medio

- Ensayo clínico multicéntrico, nacional o internacional, financiado por convocatoria competitiva pública (nacional o europea) y que implica la utilización de un “Investigational Medicinal Product” (IMP) autorizado (en indicación o fuera de indicación autorizada, en algún país de la CE), promotor público, investigador o fundación gestora de centro público que no es propietario de la molécula y que no dispone de toda la información relativa al producto en investigación.
- Ensayos clínicos que, por lo general, no tienen compensación económica, razón entre otras que induce a que sean estudios con bajo nivel de reclutamiento (a excepción del centro promotor del estudio).
- Actividad infrafinanciada realizada por una Unidad (persona/personas) dentro de un Servicio de Farmacología Clínica o Unidad de soporte a la investigación.

- Recogida de información sobre seguridad en bases diferentes que no se confrontan-coordinan en su recogida (ausencia de un sistema de gestión específico de farmacovigilancia).
- Información de seguridad proporcionada sin codificación MedDRA, recomendado en informes anuales de seguridad y en publicaciones.
- Actividad dentro de un “proyecto” con medicación proporcionada por medios habituales del Sistema Nacional de Salud que origina infranotificación (sobre todo en el brazo comparador).⁹

Necesidades teórico-prácticas en un medio ideal

- Personal con formación específica; técnico/s de farmacovigilancia; formación en “International Conference on Harmonisation-Buenas Prácticas Clínicas (ICH-BPCs) para validación de notificaciones; formado en pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos (CIOMS), notificaciones EudraVigilance.
- Facultativo/s especialista/s en seguridad de IMP y evaluación de notificaciones; elaboración de la parte de seguridad del protocolo, adaptación de contenido y reducción de carga relacionada con notificaciones evitables, experiencia en evaluación clínica y de causalidad probable respecto a la información de seguridad de referencia; ideal; Médico especialista en Farmacología Clínica (MIR).
- Sistema para recogida de datos de Farmacovigilancia; teórica ideal; software específico; realidad: base de datos local de menor rigurosidad.
- Reconciliación periódica de seguridad mediante la comparación de los AAG registrados en la base de datos del estudio y los notificados al promotor. Precisa de una comunicación continua y un trabajo de revisión pormenorizado entre entidades distintas (responsable de CRD del promotor y farmacovigilancia).
- Contacto directo con unidades encargadas de la parte regulatoria para el envío de notificaciones (si aplica) y de informes sobre “Development Safety Update Report” (DSUR) a las Agencias implicadas (Internacionales).
- Participación en publicaciones derivadas del análisis de resultados y problemas de seguridad detectados en el desarrollo del ensayo clínico.

Ejemplo de cargas en estudio real

Utilizaremos un estudio internacional, en el que nuestra Unidad (UICEC-HUVR: Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla) tiene delegada las tareas de Farmacovigilancia, como ejemplo de trabajo desarrollado.

Estudio SECURE (NCT02596126, EudraCT: 2015-002868-17) promovido por Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), investigador principal Dr. Valentín Fuster.

Características principales: diseño fase III adaptativo con dos ramas, pacientes mayores de 65 años diagnosticados de IAM tipo I en los seis meses previos a la inclusión en el estudio, 7 países con un total de 80 centros participantes, y un tamaño muestral previsto de 3206 pacientes.

Recibida la primera autorización en febrero de 2016 y, aún con notificaciones en seguimiento en 2022, ha requerido de un trabajo de cooperación continuado entre el promotor y la UICEC para realizar las siguientes tareas:

- Participación en el desarrollo del sistema de notificación electrónica a través del CRD.
- Alta del departamento de Farmacovigilancia de la UICEC-HUVR como representante del promotor en Eudravigilance.
- Elaboración de un plan de farmacovigilancia.
- Participación en modificaciones sustanciales en el apartado de seguridad del protocolo.
- Recepción, validación, elaboración de acuses de recibo y notificación al investigador coordinador de más de 1000 AAG notificados (693 formularios iniciales y 520 seguimientos).
- Realización de reconciliaciones periódicas al menos una vez al año previa a la elaboración del DSUR.

ID Estudio	SECURE
Fase	Fase III
Países	España, Italia, Alemania, Francia, Hungría, Polonia, República Checa
Título	Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly (SECURE) a prospective randomized clinical trial comparing a polypill versus standard of care treatment strategies in post MI elderly patients
Diseño del estudio	Multicéntrico, dos ramas, abierto, paralelo, aleatorizado, de dosis repetidas, adaptativo
IMP	Polypill: AAS + Ramipril + atorvastatina
Población de estudio	Pacientes > 65 años, IAM tipo I en los seis meses previos a la inclusión en el estudio
N planeada	3206
Sujetos expuestos	2499
Notificaciones válidas	1055
DSUR realizados	5 (6)
RAGI	0

- Elaboración de 5 informes anuales de seguridad (informe número 6 en elaboración).

Equipo de FV (UICEC-HUVR): técnico en FV, responsable de FV, coordinador de actividades de FV.

CONCLUSIONES

La Farmacovigilancia en ensayos clínicos es un área de conocimiento por sí misma que precisa de formación específica, actualización constante y que debe ser tenida en cuenta desde el inicio del proyecto de investigación.

Es necesario que sea una actividad conocida por parte de investigadores que promueven la realización y consiguen financiación de un ensayo clínico con medicamentos. Esto es debido a que se trata de una actividad legislada y obligatoria, muchas veces desconocida, y por tanto, cubierta con medios disponibles (a veces, ninguno por no ser prevista en la solicitud de financiación) o claramente infrafinanciada.

Es una actividad complementaria y distinta a la FV post-autorización, en una situación particular que queda bajo responsabilidad de un “promotor” en ensayos sin interés comercial, que no tiene capacidad por sí solo, a no ser que lo delegue en unidades especializadas con personal especializado (farmacólogos clínicos).

REFERENCIAS

1. Reglamento (UE) nº 1235/2010 (del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia de los medicamentos de uso humano, el Reglamento (CE) nº 726/2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y el Reglamento (CE) nº 1394/2007 sobre medicamentos de terapia avanzada). <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=DOUE-L-2010-82434>
2. Directiva 2010/84/UE (del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010, que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano). <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:EN:PDF>
3. Comunicación de la Comisión - Directrices detalladas sobre la presentación a las autoridades competentes de la solicitud de autorización de un ensayo clínico de un medicamento para uso humano, la notificación de modificaciones relevantes y la comunicación de finalización del ensayo («CT-1») (2010/C 82/01) [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52010XC0330\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52010XC0330(01))
4. Comunicación de la Comisión - Directrices detalladas acerca de la elaboración, verificación y presentación de informes sobre reacciones o acontecimientos adversos en ensayos clínicos de medicamentos humanos («CT-3») (2011/C 172/01). [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52011XC0611\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52011XC0611(01))
5. Guideline for good clinical practice E6 (R2). EMA/CHMP/ICH/135/1995 Committee for Human Medicinal Products. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf
6. Reglamento (UE) nº 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 158/1, de 27 de mayo de 2014. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536&from=ES>
7. Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre, (por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos) http://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2015-14082
8. Good pharmacovigilance practices. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
9. Crepin, S., Villeneuve, C., & Merle, L. (2016). Quality of serious adverse events reporting to academic sponsors of clinical trials: far from optimal. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 25, 719- 724.

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital

AstraZeneca, Chiesi España, S.A., Laboratorios Menarini, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi