

ANUARIO CIENTÍFICO

2005

Volumen 2

Suplemento especial del Boletín InfoCEDMED

Año 3

ISSN 1684-1867

CECMED

Director: Dr. Jesús Saiz Sánchez
e-mail: saiz@cecmecmed.sld.cu
Teléfono: (537) 271-8645
Fax: (537) 271-4023

Edición: Vivian Fernández Sánchez
Diseño: Vivian Fernández Sánchez
Composición: Pedro J. Pérez Ramírez
Impresión: Alexander Blanca

Consejo Editorial

Presidente

Dr.C. Rafael Pérez Cristiá

Director del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Miembros

Dra. Consuelo García Gea

Instituto de Farmacia "San Pablo", Barcelona, España

Dra. Irene Goncalves Goncalves

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela

Dra. Santa Deybis Orta Hernández

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Loida Oruña Sánchez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Diadelys Rémirez Figueredo

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Isabel R. C. Rojas Gattorno

Centro Nacional de Biopreparados, Cuba

MSc. Arlene Rodríguez Silva

Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Cuba

Dr Jesús Saiz Sánchez

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra.C. Celeste Aurora Sánchez González

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Miriam Velásquez Navarro

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", Caracas, Venezuela

Índice

<i>Editorial</i>	5
<i>EVALUACIÓN DE LA APLICACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. ACTUALIZACIÓN</i> <i>S.D. Orta, C. González</i>	6
<i>REQUERIMIENTOS PARA LA MODIFICACIÓN A ENSAYOS CLÍNICOS. PROYECTO</i> <i>S.D. Orta, J. Cartaya, L. Fernández, O. Torres, M. Troche, J. Rodríguez, E. Chong</i>	17
<i>CONSIDERACIONES ÉTICAS, METODOLÓGICAS Y CIENTÍFICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS EN POBLACIONES ESPECIALES</i> <i>S.D. Orta, I. Baladrón, B. Paredes</i>	28
<i>AMPARO NORMATIVO PARA LAS VACUNAS TERAPÉUTICAS EN CUBA. EVALUACIÓN DEL DESARROLLO CLÍNICO - FARMACOLÓGICO EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS</i> <i>J. Cartaya López, S. D. Orta Hernández, J. Rodríguez, O. Torres Gemail, A. Labrada</i>	38
<i>ASPECTOS ESENCIALES Y METODOLOGÍA PARA LA NOTIFICACIÓN Y EL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES E INESPERADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS</i> <i>L. Fernández, I.M. Baró, M.I. Armesto, L.B. Martínez, S.D. Orta</i>	56
<i>PUNTOS A CONSIDERAR EN LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE VACUNAS COMBINADAS</i> <i>L. Fernández, Y. Díaz, P.A. Díaz, J. Menéndez, S.D. Orta</i>	67
Informativas	
<i>COMO PUBLICAR</i>	75

Editorial

Estimados Colegas:

Exponemos en este suplemento de forma muy resumida, los resultados del trabajo realizado durante la 1^{ra} Conferencia de Reglamentación Farmacéutica (CRF), por un grupo de especialistas que tuvieron a su cargo el intercambio en la actividad relacionada con la Función Reguladora de Ensayos Clínicos. Entre los objetivos propuestos, se incluyó:

- Realizar una valoración conjunta del estado del arte internacional y nacional de las Regulaciones relacionadas con los ensayos clínicos, las características de su implementación y necesidades identificadas.
- Promover la transparencia y la comunicación en el accionar del CECMED, así como incrementar la definición de los roles y la mutua retroalimentación de la Regulación Farmacéutica.

Un total de 16 Especialistas de diferentes instituciones (CECMED, CENCEC, CIM, CIGB, BIOCEN, FINLAY, MINSAP), trabajaron de manera permanente (durante 5 meses, previo a la realización de la CRF) en subcomisiones, que abordaron las diferentes temáticas identificadas, como:

- *Vacunas Profilácticas Combinadas*
- *Vacunas Terapéuticas*
- *Poblaciones especiales (incluye Pediatría, Embarazadas y Geriatría)*
- *Ética en la Investigación Clínica*
- *Calidad y manejo de datos en los Ensayos Clínicos*
- *Diseño y Estadística en los Ensayos Clínicos*
- *Sistema de Acreditación a Sitios de Investigación Clínica*
- *Regulaciones en Cuba*

Para la discusión y análisis de estos temas, se realizaron en el Centro de Inmunología Molecular, entre el 6 y el 22 de abril del 2004, 3 Talleres, identificados según los temas principales como “Experiencias, Retos y Normativas en los Ensayos Clínicos en Cuba” (77 especialistas); “Apoyo Metodológico en el Funcionamiento de los Comités de Ética” (28 especialistas) y “La Acreditación a Sitios de Investigación en los Ensayos Clínicos” (71 participantes), que contó con la participación de la Dra. Katie Margulles, Directora PPD México and Central America/ AD, con experiencia en este tema y el Dr. José Peña, funcionario de la Dirección de Vacunas de la OPS. Se obtuvieron, como resultado de estos Talleres, un total de 29 recomendaciones generales y particulares, las que se integran en la actualidad a las proyecciones de trabajo del CECMED para el próximo trienio, así como la identificación de un grupo de aspectos, que aunque no le corresponde al CECMED darle solución, éste puede cooperar con las posibles alternativas en su respuesta.

Se incluye, también, en este número un artículo sobre la Actualización de la Regulación de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, que fue tratado y discutido en el Taller de Intercambiabilidad Terapéutica de Medicamentos Genéricos.

Esperamos que la revisión de estos artículos contribuya en buena medida al fortalecimiento y perfeccionamiento de la actividad de ensayos clínicos en el país.

Consejo Editorial

EVALUACIÓN DE LA APLICACIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS PARA ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA. ACTUALIZACIÓN

S.D. Orta¹, C. González²

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

²Centro Nacional de Toxicología (CENATOX)

Resumen

En 1999, se aprobó e implementó la Regulación No. 18/98 Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). Su aplicación indica como objetivo, evaluar su utilidad y actualizarla. Para ello se realizó una revisión bibliográfica, el análisis cualicuantitativo de su aplicación, su posible adecuación a nuestra realidad y se elaboró el proyecto de actualización de la misma. Con la evaluación cualitativa se identificaron las fortalezas y debilidades de la Regulación vigente, y los cambios para solucionar las dificultades y en la evaluación cuantitativa se caracterizan los estudios autorizados. Se elaboró el proyecto de los nuevos Requerimientos de BD y BE actualizados, con la incorporación de los aspectos identificados y los elementos de la revisión bibliográfica con nuevos enfoques para las exigencias y flexibilidad en su uso. Con esta actualización se cierra el ciclo de la generalización de la aplicación de estos requerimientos y se concluye con la circulación externa del proyecto.

Palabras claves: Biodisponibilidad, Bioequivalencia

Introducción

Se conoce que la población requiere productos de calidad, seguros y eficaces con independencia de su fabricante, precio y la condición que estos tengan de innovador o copia. Es por ello que los medicamentos que son aprobados para su comercialización deben ser clínicamente intercambiables, ya que solamente así la prescripción médica y la dispensación de uno u otro, no tendrá efectos terapéuticos diferentes para el paciente.

Los estudios de Bioequivalencia, constituyen una alternativa práctica de garantizar la equivalencia biológica [1,2],

teniendo en cuenta lo difícil que resulta evaluar directamente la equivalencia terapéutica (estudios que no resultan sencillos, rápidos, ni económicos). Se plantea que un nuevo producto farmacéutico es bioequivalente a otro ya establecido, si el primero presenta similar biodisponibilidad que el producto de referencia, el cual está clínicamente aceptado por su eficacia demostrada durante largo tiempo, y con la intención de que se infiera de esto, sin excesivo riesgo, la equivalencia terapéutica para los 2 productos [3,4].

Desde 1999, se aprobó e implementó la Regulación No. 18/98 [5] Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) que establece los aspectos fundamentales para definir la realización de estos estudios; tiene en consideración las Categorías de Medicamentos, según se clasifican en los Requisitos para la Solicitud de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano [6] vigentes e incluye la "Guía para la confección del protocolo de trabajo de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia", en concordancia con lo establecido en las Buenas Prácticas Clínicas [7].

La aplicación de estos Requerimientos en los últimos 5 años, con la identificación de sus fortalezas y debilidades, la incorporación de nuevas normativas nacionales que abordan requerimientos para estudios de disolución (se encuentra

en circulación), incluyendo la utilización de la Clasificación Biofarmacéutica (SBC) [8] que clasifica los principios activos según la solubilidad y la permeabilidad, en 4 Clases, así como, el desarrollo creciente de la industria de genéricos y su ámbito regulador en el país y en el mundo, indican la necesidad de la actualización de esta regulación

Se ejecutaron fundamentalmente 4 tareas: La revisión de los trámites y registros de Autorización de Inicio de Ensayo Clínico (AEC) y Modificación (Mod) de estudios de BE y BD; revisión bibliográfica actualizada; revisión y análisis de la regulación vigente, con la identificación de sus fortalezas y debilidades; y elaboración del proyecto de actualización de los Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)

Métodos

- Revisión de los trámites y registros de AEC y Mod de estudios de BE y BD, según el tipo de producto, diseño, tamaño de muestra y la clasificación farmacológica del producto en cuestión.
- Búsqueda bibliográfica actualizada del entorno normativo nacional [4-7,9] e internacional [3, 8, 10-16] sobre la temática, identificando y analizando los aspectos novedosos, y su posible adecuación e incorporación de estos elementos de la literatura internacional a nuestra realidad.
- Revisión y análisis de la regulación vigente, con la identificación de sus fortalezas y debilidades. Se revisa también la Guía para aplicar, diseñar, y/o aprobar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata, (en circulación); se compatibilizan los enfoques y aspectos

del contenido de ambas regulaciones y se incorporan los elementos novedosos, de la literatura internacional.

- Elaboración del proyecto de actualización de los Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE) desde Marzo del 2003, hasta abril del 2004, que se pone en Circulación en el marco de la 1ra. Conferencia de Reglamentación Farmacéutica del CECMED y su circulación.

Se resume la información en tablas para facilitar su mejor comprensión.

Resultados y Discusión

I.- Evaluación de la aplicación de los “Requerimientos para estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia”

A partir del año 1999 en que se concluyó su implementación, la Industria Farmacéutica, encargada del desarrollo de productos genéricos la ha consultado y aplicado en innumerables ocasiones.

Un aspecto indispensable a señalar está relacionado con lo costosos y laboriosos que resultan estos estudios, así como la logística que requiere la planificación y ejecución de los mismos, incluyendo desde la validación de las técnicas analíticas, hasta el reclutamiento de los pacientes.

Identificamos que en esta normativa existían fortalezas tales como:

- Formar parte del marco regulador para la realización de estudios clínicos,
- Apoyar la actividad de I+D en la industria de genéricos, ya que brinda una información general a los especialistas e investigadores, acerca de la importancia, necesidad y requerimientos de los estudios de BD y BE.
- Permitir elaborar protocolos de ensayos de bioequivalencia válidos acorde a las

exigencias de las Buenas Prácticas Clínicas.

Y con la aplicación de estos requerimientos, también se detectaron debilidades en su contenido:

- Se abordan de manera muy general los requerimientos específicos para la realización de estudios de bioequivalencia,
- La guía de protocolos no detalla con claridad los aspectos relacionados con el diseño de los estudios,
- No se abordan de manera explícita los temas relacionados con los estudios de correlación in vivo - in vitro [17], tratamiento particular a los productos de liberación modificada [18], referencias a estudios in vitro, fármacos racémicos [19, 20], productos de referencia, entre otros aspectos.

Sirvió, además, para acelerar el proceso de desarrollo del marco normativo que cubre el campo de la intercambiabilidad, con las pautas para los estudios de disolución y revisar nuevos conceptos y enfoques en el campo regulador. Así, se trabajó desde el 2003 en la elaboración de los Requerimientos para Aplicar, Diseñar, y/o Aprobar un Ensayo de Disolución en Cápsulas y Tabletas de Liberación Inmediata, [21] en los que se incorporó, la utilización de la SBC [8,16] que clasifica los principios activos según la solubilidad y la permeabilidad, en Clase I, II, III y IV, cuyo proyecto se encuentra en la actualidad en circulación.

En la evaluación cuanti-cualitativa de los estudios de BE y BD autorizados, se revisaron informes, certificados de autorización y modificación, registros y otros documentos relacionados con esta actividad. Como resultado, se obtuvieron los datos que se muestran en la Tabla 1, en que se describe la realización de 10

estudios de Bioequivalencia, de ellos 7 en medicamentos y el resto en productos biológicos, la mayoría con el diseño clásico, cruzado, aleatorizado, a doble ciegas, en voluntarios sanos, teniendo un tamaño de muestra entre 12 y 18 sujetos. En estos estudios se incluyeron antiepilépticos, antirretrovirales, complementos minerales, inmunomoduladores, antianémicos, prostaglandinas y vasodilatadores periféricos.

II.- Actualización de la regulación “Requerimientos para estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia”

Otro de los objetivos fue el proyecto de actualización de los Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE). Se expone en la Fig. 1, el proceso de evaluación de la generalización y sus resultados.

Por la amplitud y complejidad de la revisión [1-22] y adecuación de los aspectos identificados, para describir los resultados del trabajo realizado y discutirlos, se abordarán solo los elementos que constituyen nueva información o los que sufrieron cambios en el proceso de revisión y actualización.

La identificación general de estos nuevos elementos y cambios, se muestra en la Tabla 2, señalándose los capítulos en que aparecen los cambios y novedades en el documento. Como se muestra, uno solo de los capítulos revisados no tiene cambios en su contenido y formato y además, se incorporan 2 nuevos capítulos a la regulación. En el Capítulo IV sobre Requerimientos para Estudios de Bioequivalencia, la actualización se realizó incluyendo cambios de formato y contenido, mientras que en el resto de los capítulos (I, II, VII, VIII y IX) a los que se hace referencia, solo se realizaron cambios

en el contenido, en la mayoría de las ocasiones incluyendo nueva información.

Los cambios y nuevos elementos incorporados a la regulación son producto de la revisión bibliográfica realizada que incluyó más de 10 documentos (normativos, artículos, libros, informes) de la Organización Mundial de la Salud - OMS (2), Food and Drug Administration - FDA (5) y The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA (2), entre otros; el intercambio con especialistas del CECMED y de otras Instituciones que participan en esta actividad y la realización de un Taller con el análisis y debate de estas propuestas.

1. Capítulo I.- Generalidades. La aplicación de esta regulación, lleva implícito el análisis y la revisión de otros documentos normativos que se deben tener en consideración para la decisión de la realización de un estudio de Bioequivalencia y la elaboración del protocolo del estudio clínico, por lo que se incorporan las Regulaciones vigentes de :

- Requerimientos de la Demostración de Intercambiabilidad Terapéutica para el Registro de los Productos Farmacéuticos Multiorigen.
- Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos.
- Requisitos para la Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de medicamentos de Uso Humano.
- Buenas Prácticas Clínicas.
- Requerimientos para Aplicar, Diseñar, y/o Aprobar un Ensayo de Disolución en Cápsulas y Tabletas de Liberación Inmediata. En Circulación en la actualidad.

- Buenas Prácticas de Laboratorio. En circulación en la actualidad.
- Requerimientos para la Notificación y el Reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados en los Ensayos Clínicos. En elaboración en la actualidad.
- Regulación de cambios. En elaboración en la actualidad.

2. Capítulo II. Términos y Definiciones.

Se incorporan un total de 9 definiciones relacionadas con los elementos nuevos que se introducen en el acápite de estudios de liberación modificada y en el de estudios “*in vitro*”. Ellos son los términos de Bioexenciones, Clasificación Biofarmacéutica (SCB), Correlación “*in vivo - in vitro*” (IVIV), Producto de Liberación Modificada, Prolongada, Controlada, Retardada, Sostenida y Producto Genérico. Todas estas definiciones están descritas en el Anexo 1, que contiene el cuerpo de Regulación actualizada.

3. Capítulo IV. Requerimientos para Ensayos de Bioequivalencia.

Se completan algunos elementos que solo se habían señalado en la regulación vigente, y se incorporan nuevos elementos.

Para productos farmacéuticos orales de liberación inmediata con acción sistémica que reúnan una o más de las siguientes características:

Propiedades Físico-químicas desfavorables, tales como:

- Baja solubilidad en agua (considerar la clasificación biofarmacéutica).
- Baja velocidad de disolución, cuando la misma en el estómago es crítica para la absorción (< 50 % en 30 minutos).
- Alta relación excipiente / principio activo (> 5).

Evidencias farmacocinéticas de:

- Biodisponibilidad absoluta baja (inferior al 30 %).
- Metabolismo de primer paso hepático elevado (mayor del 70 %).
- Farmacocinética no lineal en todo el rango terapéutico (metabolismo saturable, de orden 0, no proporcional o dosis dependiente).

Propiedades farmacodinámicas, tales como:

- Curva dosis respuesta pronunciada (pequeños cambios en la dosis determinan importantes variaciones en los efectos).
- Fármacos con estrecho margen terapéutico (cuyo uso eficaz y seguro requiere cuidadosa dosificación y monitoreo del paciente), definidos como:
 - a) *El cociente entre la dosis letal media (DL50) y la dosis eficaz media (DE50), es menor que 2.*
 - b) *El cociente entre la concentración tóxica mínima y la concentración eficaz mínima es menor que 2.*
 - c) *Medicamentos que aunque no presenten margen terapéutico estrecho contengan sustancias medicamentosas que estén sujetas a concentración medicamentosa terapéutica o monitoreo farmacodinámico.*

Evidencias clínicas

- Cuando se trate de fármacos con antecedentes documentados de problemas de biodisponibilidad, por sí mismo o de similar estructura química, formulación o evidencias de efectos terapéuticos no comparables.

Se incluye que para productos con varias fortalezas de la sustancia activa, el estudio de bioequivalencia se realizará para una sola de estas fortalezas.

Se incluyen también, sobre la aprobación de las bioexenciones que se basa en la comparación de perfiles de disolución, las características que deben reunir los mismos y los criterios empleados para su comparación.

Para el caso de productos farmacéuticos orales de liberación modificada (ya sea prolongada, controlada, retardada, sostenida), diseñados para actuar por absorción sistémica tras su administración o a través de sistemas de liberación transdérmicos, se recomienda demostrar que:

- La formulación de prueba posee las propiedades de liberación modificada que se le atribuyen.
- La formulación de prueba no libera el principio activo de forma brusca (no efecto dumping).
- La formulación de prueba y referencia son bioequivalentes después de ser administradas en dosis única o en dosis repetida (en estado estacionario).
- El efecto que ejercen los alimentos sobre las formulaciones prueba y referencia es semejante.

En este caso se incluyen y se describen los tipos de estudios que pueden realizarse (a dosis única o dosis repetida (estado estacionario), cruzado, aleatorizado, con 2 tratamientos, 2 períodos, 2 secuencias, en ayunas, comparando iguales dosis de las formulaciones de prueba y referencia; y la evaluación del efecto de los alimentos.

Se incorporan las características de los estudios a realizar en el caso de productos en forma de tabletas y cápsulas con o sin sistemas multiparticulados recubiertos con diferentes fortalezas

Se dan consideraciones acerca de los productos de liberación transdérmica, refiriéndose a cómo realizar la evaluación, el sitio aplicación, evaluación de la

variabilidad intraindividual con realización de estudios con diseños replicados y las características de los productos prueba y referencia, con respecto al grado de irritabilidad local, adhesibilidad a la piel, fototoxicidad y sensibilización.

Se incluyen los productos farmacéuticos, ni orales, ni parenterales, diseñados para actuar por absorción sistémica (por ejemplo, parches transdérmicos, supositorios, óvulos vaginales, etc); los productos farmacéuticos en combinación a dosis fija con acción sistémica y los Productos farmacéuticos para uso local que no son soluciones.

Se incorporan los productos farmacéuticos que sufren cambios o se realice en ellos una reformulación o se produzcan cambios en el proceso de manufactura que puedan traer como consecuencia variaciones en la biodisponibilidad del mismo.

Otro acápite de este capítulo, trata sobre las Condiciones en que NO resulta necesaria la presentación de estudios de Bioequivalencia y por su importancia lo citamos, tal y como se describe en la Regulación:

- a) *Fármacos para ser administrados por vía parenteral (Intravenosa, Intramuscular, Subcutánea, Intratecal), como solución acuosa que contengan la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) y similar concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables a un producto registrado. Se exceptúan los productos biológicos y/o biotecnológicos que por sus características especiales, requieren un tratamiento particular.*
- b) *Soluciones orales que contienen la(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y no contienen un excipiente que se conoce o sospeche que pueda afectar el tránsito intestinal o la absorción de la sustancia activa.*
- c) *Polvos para reconstituir en solución; cuando la solución reúna cualquiera de los criterios señalados en los dos puntos anteriores.*
- d) *Fármaco para uso ótico u oftalmológico preparados en solución acuosa que contienen la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.*
- e) *Fármacos para ser inhalados o utilizados en forma de sprays nasales (atomizador, pulverizador, etc), administrados con o sin el mismo dispositivo, preparados en solución acuosa que contienen la(s) misma(s) sustancia(s) activa(s) en la misma concentración y esencialmente los mismos excipientes en concentraciones comparables.*
- f) *Productos farmacéuticos destinados a actuar sin absorción sistémica, que no estén en solución, para uso no sistémico (oral, nasal, ocular, dérmicos, rectal, vaginal).*
- g) *En aquellos casos donde la biodisponibilidad del producto que ha sufrido cambios se ha investigado y se ha establecido una aceptable correlación entre su eficacia In Vivo y su disolución In Vitro, el estudio de bioequivalencia puede postergarse si la velocidad de disolución In Vitro del nuevo producto es similar al producto ya aprobado bajo las mismas condiciones de estudio empleadas para establecer la correlación.*
- h) *Los casos descritos en la Regulación que establece los Requerimientos para aplicar, diseñar, y/o aprobar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de*

liberación inmediata, que aparecen como Bioexenciones de realizar ensayos” in vivo”.

4. Capítulo V. Requerimientos para los Estudios “in vitro”. Este tema es nuevo en esta actualización y se menciona su importancia y la necesidad de tener en consideración las pautas que se establecen en la Regulación: Guía para aplicar, diseñar, y/o aprobar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata.

5. Capítulo VI. Características generales para el diseño de los Estudios de Biodisponibilidad/ Bioequivalencia. Este tema también es nuevo y se incluye teniendo en consideración la experiencia de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) en consultas y asesorías sobre el tema y la de los Centros de Investigación y Promotores. Se describen los principales aspectos a tomar en consideración para el diseño y conducción de un estudio de BD/BE. Se abordan los elementos para el diseño, el tipo de sujetos a involucrar (pacientes vs voluntarios sanos), tamaño de muestra, estandarización del estudio, productos en estudio y de referencia, periodo de lavado, obtención de muestras biológicas, evaluación de los parámetros farmacocinéticos, validación de la técnica analítica, análisis estadístico y toma de decisión.

6. Capítulo VII. Otras Consideraciones. Aquí se introducen aspectos relacionados con el manejo de los productos con la farmacocinética no lineal, lo que implica en la evaluación de bioequivalencia de dos formulaciones, la existencia de un metabolismo saturable en el aumento considerable de la variabilidad y en estos casos, la demostración de bioequivalencia se realiza con estudios a dosis repetida

para demostrar el posible efecto de saturación del metabolismo del mismo.

Se incluyen además, algunos aspectos a tomar en cuenta cuando se trata de Fármacos Racémicos, haciendo referencia a los enantiómeros y se declara que la demostración de Bioequivalencia es suficiente a partir del análisis de los valores de concentración plasmática del fármaco total, cuando los enantiómeros de un fármaco racémico muestren propiedades farmacológicas similares e igual potencia en el efecto farmacológico deseado. Se hace referencia, además, a que los aspectos relacionados con la correlación “in vivo” – “in vitro”, se tratan en la Regulación que establece los Requerimientos para aplicar, diseñar, y/o aprobar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata y como tal serán considerados para el alcance de esta Regulación.

7. Capítulo VIII. Anexos. Se incorporan a este capítulo, el Listado de Productos de Referencia Recomendados por la OMS y las Tablas de los Tamaños de Muestras, según parámetros estadísticos, para mejorar y facilitar el trabajo de los investigadores al confeccionar los protocolos.

8. Capítulo IX. Bibliografía. Se actualizan las referencias bibliográficas.

Conclusiones

Consideramos que con este trabajo se concluye el primer ciclo de generalización para el marco regulador de los estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, ya que con la puesta en marcha de esta regulación en el año 1998, se dio respuesta al marco normativo de una de las bases que conforman los requerimientos para establecer la intercambiabilidad terapéutica, como se muestra en la Fig. 1,

y con la evaluación de su uso y aplicación, se identifican por un lado las debilidades y fortalezas de esta actividad y de su ámbito regulador, y por otro, se convierte en un catalizador para completar las normativas relacionadas con los estudios in vitro. La integración de todos los aspectos planteados, y la extensa y profunda revisión bibliográfica realizada, se han valorado en el contexto regulador del desarrollo, con nuevos enfoques para las exigencias y la flexibilidad y han permitido cerrar este ciclo con la actualización de estos requerimientos.

Con la evaluación cualitativa de la aplicación de los Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, se identifican las fortalezas y debilidades de la Regulación vigente, y los cambios requeridos para solucionar las dificultades; con la evaluación cuantitativa, se caracterizan los estudios autorizados conforme el diseño, tamaño de muestra y clasificación farmacológica de los productos en estudio realizados en los últimos 5 años. Se elabora el proyecto de los nuevos Requerimientos para estudios de Biodisponibilidad y bioequivalencia actualizados, que tienen reflejados los aspectos identificados en la evaluación de su aplicación, los elementos de la revisión bibliográfica valorados en el contexto regulador con nuevos enfoques para las exigencias y la flexibilidad y han permitido cerrar el ciclo de la generalización de estos requerimientos y se inicia su circulación externa, en el marco del Taller de Intercambiabilidad Terapéutica durante la I. Conferencia de Reglamentación Farmacéutica que celebró el CECMED.

Recomendamos trabajar en los aspectos relacionados con la implementación de los Requerimientos actualizados, desde el

período de circulación para garantizar que una vez aprobada la misma, pueda aplicarse a la mayor brevedad, incluyendo los aspectos relacionados con su divulgación.

Referencia Bibliográficas

- [1] J. M. Gilveray and E. Ormsby. Harmonization of bioavailability and bioequivalence requirements. Eur. J. Drug Metab. Pharmac. 1994.
- [2] H.H. Blume, I. J. McGilveray and K. K. Midha. Conference on Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetic studies. BIO-international' 94. Eur. J. Pharmac. Sciences. 1995.
- [3] WHO. Technical Report Series. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. Ginebra. No. 863. 1996
- [4] MINSAP. Regulación No. 20/2001. Requerimientos de la Demostración de Intercambiabilidad terapéutica para el Registro de Productos Farmacéuticos Multirigen. CECMED. Cuba. 2001
- [5] MINSAP. Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia. CECMED. Cuba. 1999.
- [6] MINSAP. Requisitos para la Solicitud de Inscripción, Renovación y modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. CECMED. Cuba. 2000.
- [7] CECMED (Cuba). Regulación No. 20/2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000.
- [8] Nehal A. Kasim, et al. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. Molecular Pharmaceutics Vol. XXX, No. XXX. Geneva. 2003.
- [9] MINSAP. Reglamento para el Registro de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba. Capítulo I. CECMED. MINSAP. Cuba. 2000.
- [10] Code of Federal Regulations. 21 CFR, Parts 300 to 499. USA., 2002.
- [11] FDA. Approved Drug Evaluation with Therapeutic Equivalence Evaluations. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). USA. 1998.
- [12] FDA. Guidance for Industry: Food- Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies: Study, Design, Data Analysis, and Labeling. Draft. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). USA. October 2001

- [13] FDA Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). USA. July 2002
- [14] FDA Guidance for Industry: Food- Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies: Study, Design, Data Analysis, and Labeling. Draft. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). USA. October 2001
- [15] EMEA. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). England. July 2001.
- [16] FDA. Guía para la Industria. Exenciones de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación biofarmacéutica. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). USA. 2000.
- [17] Gordon L. Amidon et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The correlation of in vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. Pharmaceutical Research, vol. 12, No. 3, USA. 1995.
- [18] J.P. Skelly. Evolution of Regulatory Guidelines based upon Case Histories. The Second International Conference on Oral Controlled-Release Dosage Forms. 1994
- [19] Shrinivas G, Shrikant V. and Roger L. Williams. Bioequivalence of Racemic Drugs. FDA. J. Clin. Pharmacol. No. 32. 1992.
- [20] Wayne M. Nitchuk. Regulatory Requirements for Generic Chiral Drugs. Canada. J. Clin. Pharmacol. No. 32. 1992
- [21] CECMED. Proyecto de Regulación. Requisitos para Aplicar, Diseñar, y/o Aprobar un Ensayo de Disolución en Cápsulas y Tabletas de Liberación Inmediata. (en circulación). CECMED. Cuba. 2004
- [22] P. Zapater, J.F. Horga. Bioequivalencia y Genéricos. Los estudios de Bioequivalencia. I. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. Rev. Neurol. 29 (12). Madrid. 1999. 1235-1246

Recibido: 10 de septiembre de 2004

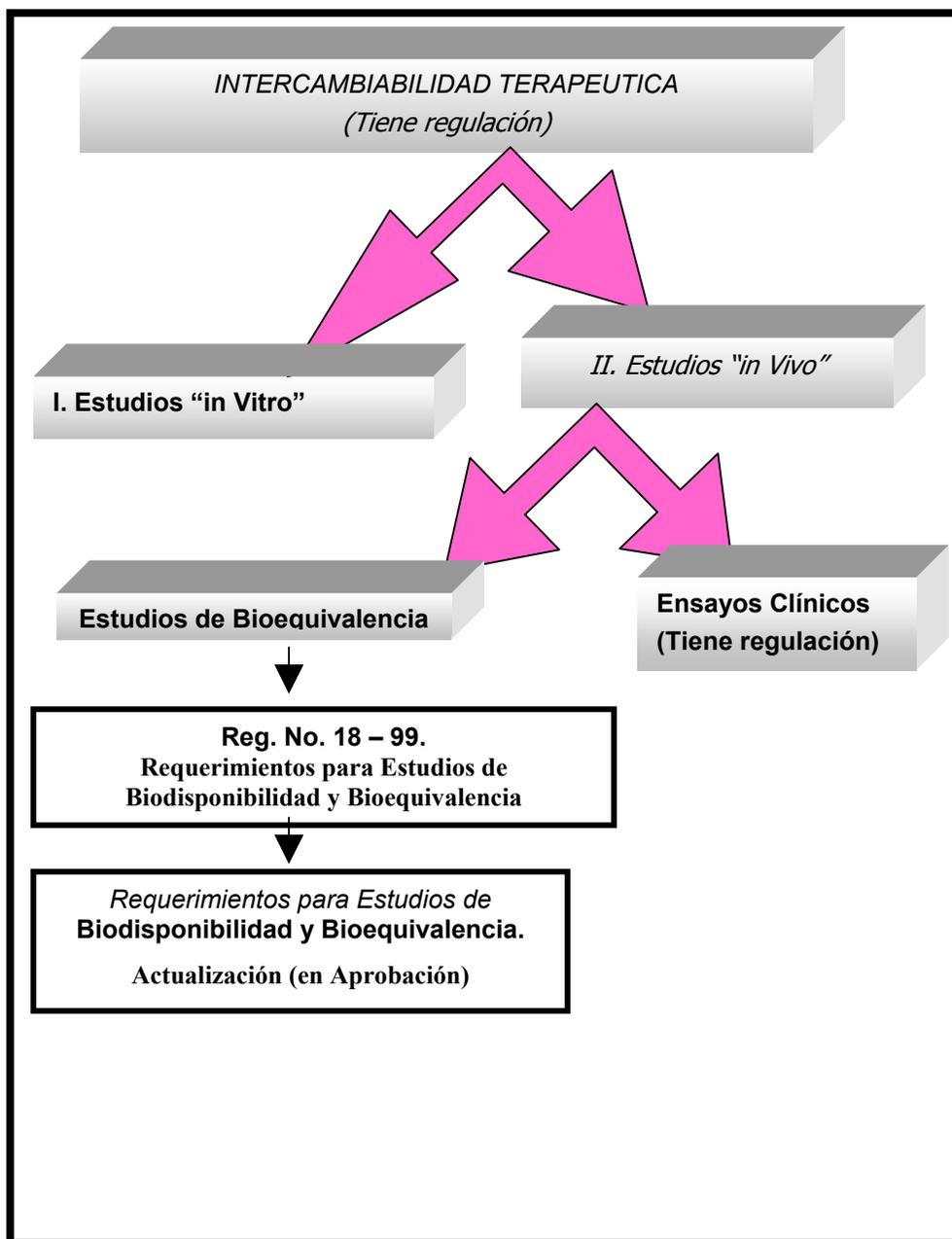
Aceptado: 3 de octubre de 2004

Tabla 1. Características de los estudios de bioequivalencia autorizados por el CECMED.

Tipo de Productos	No. De Estudios	Diseño	n
Medicamentos	7	<ul style="list-style-type: none"> • Aleatorizado, cruzado • A ciegas y doble ciegas • Voluntarios sanos y pacientes • Dosis única y repetida 	12-18
Biológicos	3	<ul style="list-style-type: none"> • Aleatorizado, cruzado • A doble ciegas • Voluntarios sanos • Dosis única y repetida 	14-18
TOTAL	10		

Tabla 2. Identificación de los cambios en el contenido de la regulación de Requerimientos para Estudios de BD y BE actualizada.

CONTENIDO (Capítulos)	CAMBIOS
I. Generalidades	Se incorporan nuevos aspectos
II. Términos y Definiciones	Se incorporan nuevos aspectos
III. Requerimientos para ensayos de BD	NO
IV. Requerimientos para ensayos de BE	Se incorporan nuevos aspectos
V. Requerimientos para los estudios "in vitro".	Nuevo
VI. Características generales para el diseño de los Estudios de BD/ BE	Nuevo
VII. Otras Consideraciones	Se incorporan nuevos aspectos
VIII. Anexos	Se incorporan nuevos aspectos
IX. Bibliografía	Se incorporan nuevos aspectos



REQUERIMIENTOS PARA LA MODIFICACIÓN A ENSAYOS CLÍNICOS. PROYECTO

S.D. Orta¹, J. Cartaya¹, L. Fernández¹, O. Torres², M. Troche², J. Rodríguez³, E. Chong²

Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

Centro de Inmunología Molecular (CIM).

Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC)

Resumen

Con la evaluación del cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) en los Ensayos Clínicos se han identificado diversas insuficiencias, incumplimientos y desconocimiento de estos principios. El incremento de las modificaciones a los ensayos clínicos autorizados, obliga a regular el desarrollo de esta actividad. El objetivo es elaborar el Proyecto de los Requerimientos para la Modificación de Ensayos Clínicos. Se identificaron las deficiencias en el manejo de las modificaciones; se cuantifican los ensayos clínicos y modificaciones autorizadas, siendo evidente el incremento en el número de modificaciones autorizadas entre 2001 y 2004, particularmente productos biológicos (31); se elabora un proyecto de Requerimientos para las modificaciones a Ensayos Clínicos. Se concluyó el documento normativo y se inició su circulación. Recomendamos que la normativa constituya un Anexo a los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos y que se inicien las actividades relacionadas con su implementación en los Centros Promotores, las Instituciones y la Autoridad Reguladora de Medicamentos.

Palabras claves: Ensayos Clínicos, modificaciones, BPC.

Introducción

Los Requisitos para la Solicitud de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos [1] (AEC), así como la modificación de los mismos, plantean que durante la planificación, ejecución y conducción de los ensayos clínicos es preciso la aplicación y el estricto cumplimiento de lo establecido en las "Buenas Prácticas Clínicas"[2,3] (BPC), con el propósito de que la información clínica generada tenga calidad e imparcialidad y los resultados obtenidos

sean confiables, comparables, aceptados y creíbles a los niveles más exigentes [4].

La evaluación del cumplimiento de las BPC mediante el Programa Nacional de Auditorías [5] ha permitido identificar diversas insuficiencias, incumplimientos y desconocimientos. Entre las principales no conformidades detectadas en las inspecciones realizadas, se encuentran las relacionadas con las deficiencias y cambios en los estudios que no han sido autorizados por el CECMED, la falta de adherencia al protocolo autorizado y el mal manejo de las modificaciones aprobadas.

Por otro lado, el balance estadístico del número de modificaciones a los ensayos clínicos autorizados que se presenta al CECMED, va en incremento cada año, lo que hace pensar en la necesidad de normar esta actividad.

Por lo que se propone como objetivo, elaborar el Proyecto de los Requerimientos para la Modificación de Ensayos Clínicos, teniendo en consideración los problemas identificados y el entorno normativo que ampara la investigación clínica en nuestro país.

Se trazaron tres tareas indispensables: la evaluación de los resultados del cumplimiento del Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos, evaluación cuantitativa de los ensayos clínicos autorizados y las modificaciones y revisión del estado del arte nacional e internacional.

Métodos

Para la realización de este trabajo se tuvieron en consideración la experiencia de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM), el criterio de expertos nacionales y extranjeros y los resultados de la información obtenida mediante:

- La evaluación de los resultados del cumplimiento del Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos [5,6] del 2001 al 1er semestre del 2004, con la identificación de las deficiencias, no conformidades y otros aspectos señalados en los Informes Finales de las Auditorías.
- La evaluación cuantitativa de los ensayos clínicos autorizados y las modificaciones realizadas a los ensayos clínicos en el mismo período, así como la revisión de todos los certificados de Modificación de Ensayos Clínicos autorizados por el CECMED entre 2001 y 2004, para conocer el tipo de Modificaciones autorizadas
- La revisión del estado del arte nacional e internacional desde el punto de vista normativo [4,7-11], incluyendo la realización de un Seminario Taller Nacional y algunos elementos obtenidos mediante el intercambio con otras autoridades reguladoras de medicamentos.

Con estos elementos se procedió a la elaboración del proyecto de regulación “Requerimientos para la Modificación a Ensayos Clínicos” y se inició su circulación en el marco de la 1^{ra}. Conferencia de Reglamentación Farmacéutica del CECMED.

Toda la información recopilada se resume y se presenta en forma de tablas para su mejor comprensión.

Resultados y Discusión

La evaluación del cumplimiento de las BPC [2,3], luego de la implementación del Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos en el 2001, ha contribuido a la identificación de los problemas y las insuficiencias que existen relacionadas con la planificación, ejecución y conducción de los ensayos clínicos y por ende ha permitido tomar las acciones correspondientes y establecer prioridades en la búsqueda de soluciones. Se revisaron los informes finales de las 16 auditorías realizadas entre los años 2003 y 2004 y se identificaron las principales deficiencias detectadas inherentes a Promotores, Investigadores y Monitores (Ver Tablas 1, 2 y 3).

Se revisaron, además, los trámites de autorización y modificación de ensayos clínicos evaluados en el CECMED y se contrastaron con los datos históricos hasta el año 2000. Se incluyeron los productos biológicos, los medicamentos y los productos naturales, todo lo cual se resume en la Tabla 4, de donde es evidente el incremento en el número de modificaciones autorizadas entre 2001 y 2004, en particular para los productos biológicos (31) que constituye casi la mitad de los AEC, aún cuando en este grupo se acumula el mayor número de estudios autorizados (65) por el CECMED. En paralelo con el análisis detallado de esta información cualitativa y cuantitativa del comportamiento de las modificaciones a los ensayos clínicos, se realizó la revisión bibliográfica y consultas a otras ARM, para conocer el estado del arte del tratamiento regulador a este tipo de trámites, se realizó además un Seminario Taller para discutir acerca del tema con

otros Centros de Productores, Coordinadores e Investigadores. En este contexto se propone que la nueva regulación se incorpore como un Anexo a los Requisitos para la Autorización y Modificación de ensayos Clínicos vigente. Con la información obtenida se elaboró el Proyecto de Regulación, que en su estructura contiene cinco capítulos:

- I.- Consideraciones Generales
- II.- Sobre la Clasificación de las Modificaciones
- III.- Sobre la Documentación a presentar según el tipo de Modificación
- IV.- Sobre las Características de las Modificaciones
- V.- Otras Consideraciones

En el **Capítulo I**, Consideraciones Generales, se abordan las características del documento, los aspectos relacionados con el trámite en el CECMED, y los procedimientos para la solicitud del mismo. Se describen textualmente los aspectos incluidos en dicho texto:

- Se brinda la información necesaria para que el trámite y la evaluación de la solicitud de Modificación a Ensayos Clínicos autorizados pueda realizarse de manera ágil, pertinente y oportuna.
- Se solicitarán al CECMED las Modificaciones que se precisen en un ensayo clínico autorizado durante su ejecución y/o una vez finalizado el estudio, relacionado con el producto, el protocolo o el sujeto que se involucra en el estudio, atendiendo a los aspectos éticos, metodológicos, técnicos, de calidad y/o administrativos que se traten.
- La documentación que se requiere presentar para la solicitud del trámite de Modificación estará en dependencia del tipo de cambio del que se trate (ver reseña del Capítulo II); pero siempre

deberá incluir la justificación de los mismos, los resultados de estudios que lo avalen y las páginas del protocolo con las modificaciones que se solicitan.

- Se detallan en la Tabla 5 las características y tipos de modificaciones que con mayor frecuencia se presentan (ver reseña del Capítulo III). Cualquier otro tipo de cambio que se presente y que no esté incluido en esta clasificación, se ubicará caso a caso, con el solicitante.
- No se considerarán modificaciones, los cambios en un ensayo clínico autorizado que por su magnitud y complejidad impliquen una nueva concepción del estudio o un cambio en la fase del mismo.
- El número y complejidad de las modificaciones que se soliciten en un trámite, responderá siempre a la obtención de mejoras en la ejecución del estudio y/o la seguridad, beneficios o protección al sujeto involucrado en el estudio.

El **Capítulo II** trata Sobre la Clasificación de las Modificaciones, teniendo en consideración la necesidad de agilizar el proceso de evaluación en este tipo de trámite, y la importancia que tienen los cambios en los ensayos clínicos durante su ejecución o una vez finalizados, para garantizar el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas. Se han clasificado las Modificaciones en Menores y Mayores, atendiendo a:

- Su repercusión en la concepción y diseño del estudio autorizado,
- El reflejo de las modificaciones propuestas en los sujetos incluidos o por incluir en el estudio en ejecución,
- La naturaleza del cambio,
- El impacto en los futuros resultados del estudio,

- La adherencia al protocolo en ejecución
- El cumplimiento de las BPC.

Con el propósito de facilitar la preparación de la documentación a presentar para solicitar este tipo de trámite, se describen, clasifican y ejemplifican, prototipos de Modificaciones como guía, lo que se resume en la Tabla 5. Para la elaboración de esta tabla se revisaron todos los certificados de Modificación de Ensayos Clínicos autorizados por el CECMED entre 2001 y 2004, se tuvieron en consideración todas las deficiencias y señalamientos realizados con relación a los cambios y modificaciones en las auditorías realizadas en el periodo.

Se requiere en esta regulación, la información Sobre la Documentación a presentar, según el tipo de Modificación, la que se detalla en el **Capítulo III**, donde se plantean las características para la solicitud del trámite, que podrá presentarse en 3 formas, dependiendo que se trate de modificaciones menores, mayores o ambas.

1. Para el caso que se trate de Solicitud de Modificaciones Menores, se presentará una Notificación que incluya:

- Carta de Notificación que describa los cambios a los que se refiere, con la justificación para la realización de los mismos. Para el caso de inclusión de nuevos investigadores es preciso incluir su resumen curricular (Nombre y apellidos, Especialidad, Institución y Servicio en que trabaja, Experiencia en Ensayos Clínicos).
- El dictamen del Comité de Ética en la Investigación Clínica (CEIC) o Comité de Ética y Revisión (CER), cuya aprobación no debe tomar más de 30 días a partir de que se presenta la solicitud (excepto la extensión del

periodo de validez de autorización del estudio).

• Las páginas del protocolo, con los arreglos pertinentes a la solicitud.

2. Para el caso que se trate de Modificaciones Mayores, se presentará un trámite de Solicitud de Modificación que incluya:

- Modelo de Solicitud de Modificación.
- Formulario de Autoevaluación para presentar la Solicitud.
- Carta con la descripción y justificación de la o las Modificaciones solicitadas.
- Resultados de estudios que avalen la Modificación propuesta (cuando proceda).
- Dictamen de aprobación de la Modificación del CEIC o CER.
- Páginas del protocolo con los arreglos correspondientes que respondan a las Modificaciones solicitadas.

3. Para el caso en que concomiten ambos trámites, se presentará una solicitud de Modificación y en esta documentación se incluirán todos los cambios propuestos.

El **Capítulo IV** trata Sobre las Características de las Modificaciones y brinda los elementos necesarios para conocer como presentar los trámites de solicitud de Modificación y de Notificación, los deberes y derechos del Productor y del CECMED, en cuanto al tiempo de respuesta a la solicitud, la conclusión de los trámites y las acciones y medidas en el tiempo de evaluación. Se abordan aquí, aspectos tales como:

- La Notificación de Modificaciones Menores se presentará a la secretaria del CECMED y recibirá como respuesta un Acuse de Conformidad, en un periodo no

mayor de 30 días. Durante ese tiempo se realizará el cambio notificado y el estudio continuará su curso sin interrupciones. Para el caso en que excepcionalmente el CECMED no esté conforme con la modificación notificada, se procederá a informar al solicitante la decisión oportuna y se procederá en consecuencia.

- Las solicitudes de Modificaciones Mayores a ensayos clínicos autorizados recibirán respuesta del CECMED en un tiempo no mayor de 60 días posteriores a la presentación del trámite. En todos los casos en que se autorice, se emitirá un Certificado que avale dicha condición donde se describirán las modificaciones aprobadas, las precisiones requeridas en el estudio al que se autoriza la modificación y la fecha de autorización de la modificación y su plazo de validez.
- Durante el tiempo que transcurre entre la solicitud de Modificaciones Mayores y la respuesta del CECMED, el ensayo clínico en curso deberá continuar su ejecución en las condiciones en que fue autorizado. Es facultad del Promotor la detención temporal o no del estudio, en correspondencia con la magnitud de los cambios solicitados.
- Cuando por las características, magnitud y/o complejidad de la solicitud de Modificación solicitada se considere rechazada, se emitirá un Certificado en el que se detallen las causas que motivan la decisión.

Por último, en este documento se describen, en el **Capítulo V**, Otras Consideraciones, aspectos generales relacionados con la conducción y otros elementos no señalados con anterioridad. Se incluyeron:

- Este tipo de trámite para modificaciones mayores, podrá realizarse como máximo

en 2 ocasiones durante el transcurso de un estudio, para casos especiales se considerará una tercera ocasión, luego de un análisis previo con el promotor.

- El CECMED podrá realizar inspección a un ensayo clínico en ejecución o finalizado, teniendo como punto de partida la solicitud de una modificación, lo cual pudiera ocasionar que la respuesta a dicha solicitud esté condicionada a los resultados de la misma.
- Ante la solicitud de información adicional, para completar un trámite de Modificación, el solicitante deberá dar respuesta en un tiempo no mayor de 60 días, ya sea favorable o desfavorable. Una vez transcurrido este tiempo, si no se recibe respuesta, se procederá a la cancelación de dicho trámite.
- Cuando por las implicaciones para iniciar o continuar la ejecución de un estudio, el promotor decida detener un ensayo, deberá incluir información al respecto en la documentación que se presente para la solicitud de Modificación al ensayo clínico.

En el **Anexo**, se incluyen los aspectos elementales a tener en consideración en la Regulación No. 33, “Cambios al Proceso de Producción de Productos Biológicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos, para favorecer las consultas y la preparación de la documentación a presentar”.

Conclusiones

Finalmente se puede concluir que se evaluaron desde el punto de vista cualitativo los incumplimientos de las BPC, haciendo énfasis en los relacionados con los cambios y modificaciones realizadas durante la ejecución de los

ensayos clínicos autorizados; se cuantificaron los ensayos clínicos y modificaciones autorizadas, siendo evidente el incremento en el número de modificaciones autorizadas entre 2001 y 2004, en particular para los productos biológicos (31) que constituye casi la mitad de los estudios autorizados; se elaboró un proyecto de Requerimientos para las modificaciones a Ensayos Clínicos, que se propone constituya un Anexo a los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos y se circuló en el marco de la 1^{ra}. Conferencia de Reglamentación Farmacéutica del CECMED. Recomendamos iniciar las actividades relacionadas con la implementación de esta Regulación en los Centros Promotores, las Instituciones y la ARM.

Referencias Bibliográficas

- [1] Orta SD, Sánchez CA, Pérez RO, Sánchez R. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. CECMED; 2000
- [2] Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica. (BPC). Biomedical Systems. El medicamento I+D. Investigación Clínica N° 2. España, Barcelona: 1997.
- [3] CECMED (Cuba). Regulación No. 20/2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: CECMED; 2000.
- [4] Guidelines on the Efficacy of medicinal products for human used issue by CPMP/efficacy working party. 1995/1996. Ed. Ergon S.A. ISBN 84 86 754 92 5. España, Madrid: 1996.
- [5] Orta S. D. Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos. CECMED. Cuba. 2001.
- [6] CECMED (Cuba). PNO 06.019 “Metodología para la realización de Auditorías a Ensayos Clínicos”. El Centro; 2000
- [7] Orta SD, Ortega G. Regulación No. 26-2000. Requerimientos para Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.
- [8] EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Clinical evaluation of New Vaccines. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London, England: 1998.
- [9] ICH. Harmonised Tripartite Guideline. General Considerations for Clinical Trials. ICH Steering Committee. London, England: 2002.
- [10] Orta S. D. La evaluación clínica-farmacológica. Caracterización e impacto regulador en los ensayos clínicos y registro de medicamentos. Tesis para optar por el Grado de Master en Farmacología Experimental. La Habana. CECMED. 2001.
- [11] CECMED. Regulación no. 33 – 2003 Cambios al Proceso de Producción de Productos Biológicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos. CECMED. Cuba. 2003

Recibido: 12 de septiembre de 2004

Aceptado: 7 de octubre de 2004

Tabla 1. Principales deficiencias detectadas en Auditorías a ensayos clínicos inherentes al Promotor. CECMED 2001-2004.

Deficiencias inherentes al Promotor
✓ Cambios en el protocolo que no han sido autorizados por el CECMED*
✓ Utilización de lotes no autorizados
✓ Deficiencias en etiquetas y rotulados del producto y las muestras
✓ Deficiente control del producto en investigación (Registros, PNO)
✓ Almacenamiento inadecuado del producto en investigación
✓ Documentación y registros incompletos, ausentes o mal llenados
✓ Falta del control de temperatura en el almacenamiento de las muestras (Registro, Cadena de frío)
✓ Deficiencia en la organización y logística en el terreno para la ejecución del ensayo
✓ Falta de preparación del personal (profesional, técnico y de servicios) involucrados en la ejecución del ensayo

Tabla 2. Principales deficiencias detectadas en Auditorías a ensayos clínicos inherentes al Investigador. CECMED 2001-2004.

Deficiencias inherentes al Investigador
✓ Deficiencia en el llenado de los CRD y Registros
✓ Desconocimiento de las modificaciones aprobadas en el protocolo en la documentación del estudio*
✓ No adherencia al protocolo autorizado*
✓ Incompleta la carpeta del investigador
✓ Faltan los PNO del personal técnico que participa en el estudio
✓ Desconocimiento de algunos aspectos del Consentimiento Informado, Utilización del no aprobado
✓ Errores en los listados de inclusión
✓ Fallas en la aleatorización
✓ Mala utilización del producto de referencia en el estudio
✓ No concuerdan los investigadores participantes con los declarados en el protocolo autorizado
✓ Mala Organización y faltas en el archivo de la documentación
✓ Falta consistencia en los métodos para solucionar los problemas

* Aparecen en negritas las deficiencias relacionadas con esta propuesta de regulación.

Tabla 3. Principales deficiencias detectadas en Auditorías a ensayos clínicos inherentes al Monitor. CECMED 2001-2004.

Deficiencias inherentes al Monitor
✓ Mal llenado y manejo de los CRD y de la documentación generada antes, durante, y después del ensayo
✓ No se identifican, ni documentan los cambios y la falta de adherencia al protocolo autorizado*
✓ Se identifican y documentan cambios en el protocolo pero no se actúa en consecuencia* (propuesta de modificación al promotor)
✓ Faltan Currículum Vitae de los investigadores
✓ Fallas en la aleatorización
✓ Errores en los documentos del CEIC o CER (PNO, firmas y cuños)
✓ Falta el informe de notificación de la Inspección, en la Carpeta
✓ No están registradas las visitas de monitoreo antes, al inicio, ni durante la ejecución del ensayo
✓ Falta de consistencia en los métodos para solucionar problemas
✓ Falta de preparación del personal (profesional, técnico y de servicios) involucrados en la ejecución del ensayo

* Aparecen en negritas las deficiencias relacionadas con esta propuesta de regulación.

Tabla 4. Trámites de ensayos clínicos, autorizados y modificados. CECMED, 1995-2004.

TIPO DE PRODUCTO	TRÁMITES				TOTAL
	AEC		MOD. AEC		
	Hasta el 2000	2001 - 2004	Hasta el 2000	2001 – 2004*	
BIOLÓGICOS	73	65	34	31	202
MEDICAMENTOS	20	15	2	7	44
PRODUCTOS NATURALES	12	9	2	3	26
TOTAL	105	89	38	41	272

* Incluye hasta Junio 2004

Leyenda:

AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico

MOD AEC: Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos

Tabla 5. Clasificación de las Modificaciones a ensayos clínicos.

MODIFICACIONES		Menores	Mayores
En los participantes del estudio (investigadores, monitores, u otros)		X	
En el sitio de investigación incluir una nueva Institución		X	
Retirar una Institución del estudio			
Cambios Internos, del Sitio de Investigación (dentro y fuera de Institución. Ej cambios en el sitio de administración del producto en investigación)			
En Objetivos e Hipótesis, atendiendo a la demostración de la seguridad y el efecto /eficacia /efectividad del producto en investigación (ej. Relacionados con un cambio de dosis, con la inclusión de una nueva etapa en el estudio por la evaluación de nuevos end-points).			X
En el Diseño, relacionados con el diseño experimental, los grupos de estudio, los métodos de asignación al tratamiento, el enmascaramiento, la duración, si es ingresado o no ingreso (ej. Incluir o excluir etapas en el estudio, cambios en los grupos –control-, en la aleatorización, y cegaje).			X
En los Criterios de Selección (diagnóstico, inclusión, exclusión, de salida, de interrupción)	Cuando no hay implicación para el sujeto involucrado en el estudio (ej. Límites de tiempo para entrar o salir del estudio, rectificación de valores de laboratorio, edad, sexo, etc)	X	
	Cuando puede existir agresión para el sujeto involucrado, de manera directa o indirecta (ej. cambios en los procedimientos diagnósticos, incluir una nueva biopsia, límites de tiempo para concluir tratamiento – adyuvante, terapia biológica o específica - inclusión, exclusión o cambios en las terapias por variaciones en los estándares de la terapéutica habitual, no considerar la progresión de la enfermedad -solo si agrava la capacidad-, para evaluar supervivencia)		X
En los Aspectos Éticos	Cambios en la Información que se ofrece al paciente (ej. En la información a las Madres por ajustes en las consideraciones prácticas del ensayo)	X	
	Cambios en el Consentimiento informado por: Modificaciones en el protocolo Por la aparición de nuevos eventos adversos con el producto en estudio o control Problemas de comprensión, por lenguaje inadecuado u otros problemas en el contenido del documento		X
En la Evaluación de la Respuesta	En los criterios o indicadores de evaluación (ej. cambios de criterios para evaluación de toxicidad de OMS, por los Criterios Comunes de Toxicidad -CTC- , o de respuesta antitumoral por el Comité de Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), cambios en los valores de referencia de parámetros hematológicos o hemoquímicos)	X	
	Cambios en los métodos de evaluación de cualquier tipo que repercuten en mayor agresión al sujeto involucrado, ya sea de manera directa o indirecta (ej. incluir nuevas o eliminar pruebas, aumentar o disminuir la frecuencia de evaluación establecidas)		X

Tabla 5. Clasificación de las Modificaciones a ensayos clínicos (continuación).

MODIFICACIONES		Menores	Mayores
En Tratamiento (para cualquier grupo en estudio)	Con la Prescripción, incluyendo lo relacionado con la vía de administración, dosis, frecuencia, duración del tratamiento, tratamiento concomitante e interrupción del tratamiento (ej. Cambios en el tiempo para la reinmunización o retratamiento, en el dispositivo de administración del producto, en las dosis a administrar, en el esquema de tratamiento)		X
	Con el Producto, relacionadas con los aspectos de la evaluación Químico-Farmacéutico-Biológica, forma de presentación de los productos en estudio, su composición y conservación. Ejemplos Manejo del producto en Investigación (control, (distribución, almacenamiento, retorno, otros) Cambios relacionados con la Calidad de los productos que se administran en el estudio. Cambios en el proceso productivo Otros		X
	Extensión del período de Validez de la Autorización para el inicio del estudio		X
En el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)	Como resultado de cambios en otros acápite del Protocolo	X	
	Por problemas inherentes al CRD, que se detectan durante la ejecución del estudio	X	
En los Métodos Estadísticos	En el tamaño de muestra relacionado con el número de sujetos a incluir, la compensación de las posibles pérdidas y abandonos (ej. Recálculo por inclusión de un nuevo grupo, disminuir el número total a incluir)		X
	En el Plan de análisis estadístico, que están relacionados con cambios en el diseño, las variables de respuesta, u otros aspectos (ej. incluir, nuevos métodos estadísticos, variar su frecuencia de aplicación, replanteamiento del análisis de las variables, incluir análisis interim, análisis de efecto confusor)		X
	Consideraciones Prácticas relacionadas con la conducta frente al sujeto, el plan detallado para la ejecución del ensayo, los deberes y responsabilidades de las partes, cuestiones sobre confidencialidad y sobre la localización del personal vinculado al ensayo. Ejemplos Cambios en el desarrollo del estudio en respuesta a las modificaciones que se solicitan Cambios inherentes a la inclusión de nuevos sitios de reclutamiento o Instituciones a participar en el estudio Cambios en el Cronograma del ensayo en ejecución Cambios en el mecanismos de recogida de muestras	X	
	Otras		

ANEXO. Resumen de la Regulación No. 33 – 2003. Cambios al Proceso de Producción de Productos Biológicos Registrados. Comparación de Productos Biológicos. CECMED. Cuba. 2003

Cambios mayores. Son aquellos que tienen una gran potencialidad de incidir negativamente sobre la identidad, fortaleza / potencia, calidad, y pureza, características determinantes sobre la calidad, la seguridad y eficacia del producto.

Cambios menores. Son aquellos cambios que se consideran tienen una potencialidad mínima de incidir en los aspectos anteriormente descritos.

Cambios mayores

3.3 Cambios en el producto

3.3.1 Cambio en la composición del medicamento o de los materiales auxiliares (excipientes diferentes o nuevos, transportadores o tampones, estabilizadores, preservantes).

3.3.2 Cambio en la forma de dosis.

3.6 Cambios relacionados con los estudios de estabilidad

3.6.1 Eliminación de ensayos o modificación de criterios de aceptación para el protocolo de estabilidad.

3.6.2 Extensión en el período de vencimiento y/o cambian las condiciones de almacenamiento, en la composición del contenedor / tapón u otras condiciones que las utilizadas en el estudio de vida real, según el estudio de estabilidad aprobado en el Registro Sanitario del Medicamento.

3.6.3 Cambios en las condiciones de almacenamiento de los productos intermedios y producto terminado (basado en el protocolo del estudio de estabilidad a tiempo real aprobado por el CECMED y que afecta también el etiquetado del producto).

Cambios menores

4.5 Cambios relacionados con los estudios de estabilidad

4.5.1 Cambio en las condiciones de transportación (ej.: temperatura, envase o custodia) basado en los datos derivados de los estudios de estabilidad en el registro aprobado.

4.5.2 Cambio en el protocolo del estudio de estabilidad, que incluya rangos más estrechos en los parámetros de estudio (ej.: ensayos adicionales o especificaciones más estrechas).

4.5.3 Adición de más puntos de ensayo al protocolo de estabilidad.

4.5.4 Cambio en las condiciones de almacenamiento de los productos intermedios del proceso, en correspondencia con el protocolo aprobado.

CONSIDERACIONES ÉTICAS, METODOLÓGICAS Y CIENTÍFICAS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS CLÍNICOS EN POBLACIONES ESPECIALES

S.D. Orta SD¹, I. Baladron², B. Paredes³

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

²Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)

³Centro Coordinador de Ensayos Clínicos CENCEC)

Resumen

Los medicamentos que se comercializan una vez demostrada su seguridad y eficacia, se utilizan en otras poblaciones no estudiadas, niños, embarazadas y ancianos – Poblaciones Especiales. Existe la necesidad de establecer pautas / normas / guías que faciliten y orienten a los investigadores sobre las características éticas, científicas y metodológicas para la realización de estudios con esta población. Se revisó el marco normativo, se valoraron cuantitativamente los ensayos clínicos autorizados, describiéndose las condiciones y eventos críticos para el desarrollo clínico de los medicamentos. Se revisaron 23 documentos relacionados con el tema, 16 eran Guías y Normativas Reguladoras. La experiencia en ensayos clínicos en Cuba, es a expensas de los niños (16 estudios), la mayoría en Fase II. Se concluye con la identificación y clasificación de la infraestructura para la elaboración de los requerimientos específicos para la realización de ensayos clínicos en poblaciones especiales. Recomendamos elaborar la Normativa correspondiente.

Palabras claves: Poblaciones Especiales, niños, embarazadas y ancianos.

Introducción

La determinación acertada acerca de ¿quién debe recibir los beneficios de la investigación y quién debe sufrir las cargas?, resulta una interrogante cuando se trata de investigación con seres humanos, visto desde diferentes enfoques, ético, científico, económico y/o social.

Los principios éticos básicos que deben animar la investigación clínica [1] de la beneficencia, la justicia, el respeto a las personas –autonomía-, y la no maleficencia constituyen un paradigma en

los ensayos clínicos, que tienen su máxima expresión al tratarse de poblaciones con características especiales, como lo constituyen los niños, las embarazadas y los ancianos, entre otros casos.

Es importante en este sentido valorar la población que se involucra en la investigación y por ende a dónde van dirigidos los resultados. Se conoce que en el proceso de desarrollo clínico de un medicamento, está implícita la realización de diferentes tipos de ensayos clínicos, en las 4 fases de evaluación y desarrollo del producto, con diferentes indicaciones en ocasiones; sin embargo, en la mayoría de estos estudios se involucran adultos (sanos o enfermos), aunque los medicamentos que se comercializan una vez demostrada su seguridad y eficacia, se utilizan en otras poblaciones que no son las estudiadas, niños, embarazadas y ancianos – Poblaciones Especiales–.

En nuestro país, el incremento de ensayos clínicos en el proceso de I + D, indican la necesidad de establecer pautas / normas / guías que faciliten y orienten a los investigadores sobre las características éticas, científicas y metodológicas a tener en consideración para la realización de estudios con niños, embarazadas y ancianos.

Aquí radica la razón de ser de este trabajo que pretende establecer las bases científico-metodológicas para la elaboración de los Requisitos para la Realización de Estudios Clínicos en

Poblaciones Especiales, proponiéndonos para ello como objetivo fundamental describir las condiciones y eventos críticos para el desarrollo clínico de los medicamentos para poblaciones especiales, brindando los elementos a tener en consideración con respecto a la seguridad, eficacia y ética en los estudios clínicos.

Realizamos 3 trabajos fundamentales: Revisión Bibliográfica, caracterización cuantitativa de los ensayos clínicos autorizados en niños, embarazadas y ancianos e identificación y clasificación de los elementos y aspectos principales a considerar para la planificación y elaboración de los protocolos clínicos en que se involucran niños, embarazadas y ancianos.

Métodos

Para la realización de este trabajo se han tomado en consideración la experiencia acumulada y el desempeño de la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) nacional, en la actividad de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos e Inspección/Auditoría.

- Se realizó la Revisión Bibliográfica actualizada para la identificación y análisis del entorno normativo que ampara la realización de estudios clínicos en poblaciones pediátricas, embarazadas y ancianos, incluyendo Organización Mundial de la Salud (OMS), Conferencia Internacional de Armonización (ICH), Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA), Unión Europea (UE), Inglaterra, entre otros.
- Se cuantificaron, revisaron y clasificaron los protocolos de los ensayos clínicos autorizados en niños, embarazadas y ancianos, para conocer sus diseños, y

características, de manera que permitieran ejemplificar la complejidad y magnitud de los mismos.

- Se realizó la identificación y clasificación de los elementos y aspectos principales a considerar (principios generales, justificación, alcance, tipo de estudios, consideraciones éticas), tanto para la etapa del desarrollo clínico del producto en investigación, como para la planificación y elaboración de los protocolos clínicos en que se involucran niños, embarazadas y ancianos.
- Toda la información generada se clasificó y tabuló para su mejor comprensión.

Resultados y Discusión

La revisión bibliográfica incluyó un total de 16 normativas, 6 que tratan sobre los estudios en niños, 3 de la FDA [2-4], en que regulan la conducción de estudios en niños, establecen consideraciones generales para estos estudios y una guía sobre la calificación necesaria para realizar los estudios de extensión a población pediátrica; 2 de la UE [5-6] en que regulan la investigación clínica de productos medicinales en niños y emiten los puntos a considerar para la realización de estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos; por último la ICH [7], que establece la guía para investigación clínica de productos medicinales en población pediátrica.

Al respecto la ICH recomienda que se revisen otro grupo de Guías de Eficacia que pueden afectar los estudios en poblaciones pediátricas, a saber:

E2: Manejo de Datos de la Seguridad Clínica.

E3: Estructura y Contenido de los Informes de los Estudios Clínicos.

E4: Información Dosis Respuesta para apoyar el Registro de las Drogas.

E5: Factores Étnicos en la Aceptabilidad de Datos Clínicos Extranjeros.

E6: Buenas Prácticas Clínicas.

E8: Consideraciones Generales para los ensayos Clínicos.

E9: Principios Estadísticos para los Ensayos Clínicos.

E10: Selección de los Grupos Controles en los Ensayos Clínicos.

Para las embarazadas, se revisaron 4 normativas, 2 de la FDA [8-9], las guías de evaluación de los resultados estudios en embarazadas y la de los Registros de embarazadas; 1 de la UE [10] que establece la guía sobre el uso de productos medicinales durante el embarazo. Necesidad para los datos de postcomercialización y se revisó además, la guía de Inglaterra [11,12], que trata sobre el reporte de notificación de anomalías congénitas.

Sobre los requerimientos en los ancianos, se revisaron 5 normativas, 2 de la FDA [13-14], con las guías sobre los estudios que enrolan ancianos y los estudios sobre drogas que realmente van a ser utilizadas en esta población; 2 de la UE [15-16], que se refieren a indicaciones precisas de este grupo de edades, como son los puntos a considerar para la terapia de reemplazo hormonal y para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y una de la ICH [17], que es la guía de estudios en apoyo a poblaciones especiales: geriátricos.

Resultan interesantes algunos aspectos relacionados con las normativas y características de los estudios en niños que se abordan para dejar en claro las posiciones ante la necesidad y la complejidad de estudios en este tipo de población. Un ejemplo sería discutir por qué es necesario hacer ensayos clínicos en pediatría, lo cual resulta innecesario, sin

embargo, hay 2 motivos que no deben dejar de exponerse explícitamente:

1. Existe un número limitado de drogas aprobadas para una indicación pediátrica. Como consecuencia es ampliamente difundido el uso de medicamentos “off-label” en pediatría.
2. Existe la necesidad de desarrollar drogas para mejorar la salud y calidad de vida de los niños a nivel mundial.

Otro aspecto importante es conocer qué están haciendo en ese sentido, los Organismos Internacionales:

- La ICH de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso en seres humanos desarrolló un guía (para las 3 regiones ICH): “Investigación clínica de productos medicinales en la población pediátrica”, ICH E11, que tiene por objetivo promover y facilitar el desarrollo en tiempo de medicamentos para la población pediátrica.
- La FDA ha promovido numerosas iniciativas para facilitar el desarrollo de productos en pediatría:
 - 1979: requerimientos de aprobación de indicaciones (“labeling”)
 - 1994: Pediatric labeling (final)-extrapolación de eficacia
 - 1997: FDA Modernization Act (FDAMA) / provisión de exclusividad
 - **1998: “Pediatric Rule” Final**
 - 2001: Protección de sujetos pediátricos: subpart D (21 CFR part 50)
 - 2002: “Best Pharmaceuticals for Children Act”(BPCA)

La “**Pediatric Rule**” (21 CFR -Code of Federal Regulations) establece:

- obligatoriedad de presentar evaluaciones pediátricas al momento de solicitar una aprobación a la FDA.

- de no poder hacerse, se debe obtener una solicitud de aprobación diferida o una excepción (“waiver”).
- permite solicitar exclusividad (incentivo): alarga en 6 meses de protección de patente (desde 2002: bajo el Best Pharmaceutical for Children Act”).

La **“Pediatric Rule”** ha sido ampliamente debatida por el hecho de implicar una intromisión del estado en las actividades de negocios privados y recientemente (julio 2003), la Pharmaceutical Research and Manufacturers Association (PhARMA) anunció que el Congreso aprobó un proyecto de ley que integra al plan de incentivo con el poder (autoridad) de la FDA de exigir estudios pediátricos sólo cuando el programa pediátrico sea inadecuado.

- Entre las iniciativas de la UE se encuentran:
 - Promover la investigación en drogas para los niños generando regulaciones diferenciadas para productos con protección de patentes y productos sin protección de patentes.
 - Proponer que los promotores elaboren planes de evaluaciones pediátricas (PEPs) para drogas bajo patente (con 6 meses de exclusividad extra).
 - Designar un grupo de expertos de la EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) y establecer una red de ensayos clínicos pediátricos, y una base de datos.
 - Para productos sin protección de patentes se les otorgaría 10 años de protección de datos como incentivo.

Por último, se debe destacar el impacto a nivel de la Industria Farmacéutica:

- Según una encuesta publicada por PhARMA en mayo 2002, hay 194

moléculas en desarrollo con indicaciones en pediatría.

- La encuesta involucra a 93 empresas farmacéuticas y de biotecnología.

La revisión de las normativas nacionales relacionadas con estas investigaciones, ya sean las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) [18], como los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos [19], dejan explícita la necesidad de abordar de modo independiente los requerimientos para este tipo de población. Otro de los objetivos de nuestro trabajo es brindar una panorámica cuantitativa de los estudios que se han realizado en el país en este tipo de poblaciones.

La Tabla 1, muestra la realización de 16 estudios en los últimos 3 años, 8 en Fase II; la totalidad de los estudios se realizaron con productos biológicos, en la mayoría de los casos se evaluaron vacunas profilácticas (DPT-HB, polio, VaxTyvi, Hib) y en los menos, otros productos biológicos (inmunoglobulina antihepatitis B, Trofin, extractos alergénicos).

En la Tabla 2, se muestra que para las embarazadas, la cifra es mucho menor, pues hasta el momento solo se han autorizado 3 estudios de fase II, 2 para evaluar el misoprostol en la inducción de aborto, y 1 para evaluar el trofin en la anemia de la embarazada; algo similar ocurre con el caso de los ancianos, pues solo se han autorizado 2 estudios uno con la Biomodulina T, en fase II, evaluado como inmunomodulador para la obtención del Registro sanitario y un estudio fase III en etapa de postcomercialización para el Policosanol, estudio de vigilancia farmacológica en ancianos para demostrar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del medicamento como hipocolesterolemizante y antiagregante plaquetario. Ocurre con alguna frecuencia que en los estudios de fase III y IV, con

diferentes diseños y objetivos se involucran pacientes ancianos, conforme lo establecen los criterios de inclusión, sin embargo, en el momento de realizar el análisis de los datos, tomar decisiones y evaluar la influencia de la edad en los resultados obtenidos, no se toman estos efectos en consideración, por lo que no se puede arribar a conclusiones para utilizar el medicamento en estos rangos de edades. La descripción de las condiciones y eventos críticos para el desarrollo clínico de los medicamentos se expone conforme a las características generales de las poblaciones especiales, para niños, embarazadas y ancianos.

Particularidades en NIÑOS

En este acápite se describen los elementos mas importantes señalados en la literatura y normativas revisadas que pudieran servir de base para la elaboración de los Requerimientos Nacionales para la Realización de Ensayos Clínicos con esta población.

La propuesta de las Categorías de Edades, conforme a nuestro Sistema Nacional de Salud, podrían incluir:

- Recién nacidos pre términos.
- Recién nacidos a términos de 0 a 27 días.
- Lactantes de 28 días a 1 año.
- Niños de 1 a 9 años.
- Adolescentes de 10 a 16 años.

Justificación de la participación de Niños en la investigación

- Indispensable para la investigación de enfermedades de la infancia y de las condiciones a las cuales los niños son particularmente susceptibles (ej. ensayos de vacunas).
- Ensayos clínicos de fármacos que son diseñados tanto para niños como para adultos.

- Necesidad de desarrollar medicamentos para mejorar la salud y calidad de vida de los niños a nivel mundial.

Consideraciones sobre la investigación en la que participan Niños.

Antes de realizar una investigación en la que participarán niños, el investigador debe garantizar que:

- La investigación no podría ser igualmente realizada con adultos.
- Su propósito es obtener conocimiento relevante sobre las necesidades de salud de los niños.
- El padre, madre o representante legal de cada niño ha autorizado su participación.
- Asentimiento del niño (en dependencia de la edad).
- Pueden ser considerados como "emancipados" o "menores adultos o maduros" y autorizados para consentir sin el acuerdo o incluso, el conocimiento de sus padres o tutores. Pueden estar casados, la mujer embarazada, ser progenitores o vivir independientemente. (Normas CIOMS. 2002) [20].
- Exista la observación de la investigación por uno de los padres o el tutor.
- Exista apoyo psicológico y médico.

Se identifican algunos aspectos generales que aparecen en la guía E11 de la ICH [7] sobre la *Investigación Clínica de Productos Medicinales en la Población Pediátrica*, que se exponen a continuación: Entre los Principios Generales se plantea que:

- Los medicamentos que se utilizan en las poblaciones pediátricas deben haber sido evaluados previamente para su uso en este tipo de población.
- Se requiere información de seguridad y efecto farmacoterapéutico, evaluado en varias edades y en ocasiones en

diferentes formulaciones que han sido preparadas para este fin.

- El bienestar de los pacientes pediátricos que participan en los estudios clínicos, forman parte del compromiso y responsabilidad de los Productores, ARM, Profesionales de la Salud y la Sociedad como un todo.

El Alcance, de estos estudios incluye:

- Período de Iniciación de los estudios pediátricos durante el desarrollo de un Producto en Investigación.
- Tipos de Estudios (farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y eficacia).
- Categorías de edades.
- Ética en la investigación clínica pediátrica.

En esta guía se plantea que el Cronograma de los estudios pediátricos durante el desarrollo de un Producto, dependerá:

- Del Producto en Investigación.
- Del Tipo de Enfermedad a tratar.
- De las consideraciones de Seguridad y.
- De la Eficacia y Seguridad de los tratamientos alternativos.

Por último, se describen las Generalidades de los Tipos de Estudios a realizar, que se ajustan a nuestra realidad y condiciones para estos casos:

- Deben realizarse estudios de Farmacocinética, Seguridad y Eficacia, según el tipo de producto en estudio y la indicación.
- Deben considerarse los factores intrínsecos (ej. farmacogenética) y extrínsecos (ej. dietas), al extrapolar los resultados de una región a otra.
- La extrapolación de los resultados de adultos a niños para ser comparables deben considerar la misma indicación,

proceso de la enfermedad y respuesta al tratamiento, en los estudios de eficacia.

- Se recomienda hacer estudios de eficacia clínica en nuevas indicaciones para pediatría o cuando el curso de la enfermedad o resultados de la terapia han sido diferentes en adultos y niños.

Particularidades en EMBARAZADAS

En este acápite se describen los elementos mas importantes señalados en la literatura y normativas revisadas que pudieran servir de base para la elaboración de los Requerimientos Nacionales para la Realización de Ensayos Clínicos con esta población.

Justificación de la participación de Embarazadas en investigación

- Porque los datos que se encuentran disponibles son habitualmente insuficientes para recomendar el uso de un medicamento a pacientes embarazadas.
 - Muchas embarazadas y sus fetos se exponen habitualmente a riesgos desconocidos de productos en comercialización.
 - El embarazo, en su conjunto requiere de una atención especial, incluso la búsqueda de opciones terapéuticas a las situaciones de salud que se presentan
- Existen un grupo de *Enfermedades que Requieren el Tratamiento durante el Embarazo*, para las que es necesario tener en consideración la realización de estudios clínicos: Entre ellas:
- Enfermedad tromboembólica.
 - Asma.
 - Hipertensión (Inducido y crónico).
 - Epilepsia.
 - La Diabetes Mellitus.
 - Migraña.

- Psicosis, Depresión, Ansiedad (Pérdida de Embarazo recurrente).
- Las enfermedades de transmisión sexual.
- Las enfermedades del colágeno.
- Las enfermedades vasculares.
- Hiperémesis gravídica.
- Alergia.
- Cefaleas.
- Trastornos del sueño.

Se resumen a continuación, algunas *Consideraciones sobre la investigación en la que participan Embarazadas:*

- Pueden participar en investigación biomédica.
- Los investigadores y el Comité de Ética en la Investigación Clínica garantizarán que al ser incluidas, sean informadas de los riesgos y beneficios para su persona, embarazo, feto, descendientes y fecundidad.
- La investigación deberá realizarse sólo si es relevante para las necesidades particulares de salud de una embarazada o su feto.
- Debe estar respaldada por pruebas confiables de preclínica, particularmente sobre riesgos de teratogenia y mutagenicidad.
- Es recomendable obtener, además del consentimiento de la embarazada, la opinión del padre en una investigación dirigida a la salud del feto.
- Se siguen iguales preceptos para embarazadas que para púerperas en período de lactancia.
- No deben ser involucradas en investigaciones no terapéuticas que entrañen un riesgo para el feto o el neonato, salvo que se trate de dilucidar problemas del embarazo o lactancia.

- Se recomienda establecer un plan para supervisar el desenlace del embarazo, en relación tanto con la salud de la mujer, como con la del niño a corto y largo plazo.

Según la literatura internacional, en las embarazadas se realizan generalmente, 2 *Tipos de Estudios:*

- Estudios Epidemiológicos Formales (estudios de cohorte y caso/control); y
- Registros de embarazadas:

- Son los mas comunes,
- Es un estudio epidemiológico sistemático que implica recolección y evaluación de datos de postcomercialización sobre potenciales efectos adversos sobre la salud de la madre, feto o el nacimiento del niño, expuestos a medicamentos, biológicos, vacunas u otros productos exógenos, durante el embarazo.

Ejemplo: Tasas de eventos adversos en embarazadas en EE. UU

Abortos espontáneos (con embarazo reconocido) 15%,

Parto prematuro 6-10%,

Niños con malformaciones congénitas mayores 4% y menores 5%.

Para concluir con este grupo poblacional, se identifican y clasifican los *Aspectos fisiológicos que potencialmente afectan la farmacocinética de los medicamentos* en su más amplio enfoque, por lo que estos elementos deberán tenerse en cuenta al planificar la evaluación de medicamentos en las embarazadas, estos incluyen:

- Expansión del Volumen plasmático.

Empieza a las 6 - 8 semanas, y alcanza el máximo a las 32 semanas de gestación (4700 - 5200 ml), tiene un aumento de 1200 a 1500 mL sobre las mujeres no embarazadas.

- Aumento en el rendimiento cardíaco

- Disminución en la concentración de albúmina
- Cambios en: el flujo sanguíneo, la actividad enzimática, hormonales y gastrointestinales

Particularidades en ANCIANOS

En este acápite se describen los elementos más importantes señalados en la literatura y normativas revisadas que pudieran servir de base para la elaboración de los Requerimientos Nacionales para la Realización de Ensayos Clínicos con esta población.

Justificación de la participación de Ancianos en investigación clínica

- La determinación de que la droga es probable que tenga un efecto significativo en los ancianos.
- La necesidad de inclusión de pacientes ancianos en los estudios clínicos.
- Análisis de eficacia y de eventos adversos por edades.
- Definición de la farmacocinética de la droga en los ancianos.
- Necesidad de estudios farmacodinámicos en ancianos.

Se resumen a continuación, sin particularizar las Consideraciones Generales sobre la investigación en la que participan Ancianos:

- El conocimiento de la eficacia y seguridad en el adulto mayor tiene una importancia peculiar, al tener una amplia representación en la población diana.
- Se realizan ensayos en este grupo, por la probabilidad de que el fármaco tenga un uso significativo en ancianos, bien porque la enfermedad a ser tratada, es característica de esta edad (Ej. Alzheimer) o porque en la población a

ser tratada, se conoce que incluye una amplia representación de pacientes geriátricos (Ej. Hipertensión, D.M).

- La definición de la población geriátrica es controvertida, para estos estudios en sentido general se considera de 65 años en adelante.
- Se valora la frecuente ocurrencia de varias enfermedades, al unísono, la terapia con diversos medicamentos concomitantemente y el riesgo de la aparición de interacciones medicamentosas.
- Se debe incluir un número adecuado de ancianos en los estudios Fase II o III, como para permitir la comparación de la respuesta a la droga vs los pacientes más jóvenes.
- En los estudios debe ser evaluada la presencia de diferencias de edades, con respecto a la tasa de eventos adversos, la eficacia y la dosis - respuesta.
- La importancia y necesidad de estudios farmacocinéticos se establece por las diferencias reconocidas en su comportamiento para jóvenes y ancianos, en ocasiones relacionadas con el fallo de la función renal o hepática o por las interacciones de las drogas que utilizan.
- No se requieren estudios de rutina farmacodinámicos en ancianos. Son recomendados en fármacos con acción sedante o hipnótica y otras drogas psicoactivas o que tengan un efecto importante en el SNC (Ej. antihistamínicos), o cuando los datos clínicos indiquen que exista una asociación con la edad, potencialmente significativa, asociable a la eficacia o al perfil de eventos adversos, no explicable por las diferencias FC.

Conclusiones

Podemos concluir que se revisaron un total de 23 documentos relacionados con la estrategia de evaluación clínica y elaboración de protocolos clínicos que involucran poblaciones especiales, 16 de ellos, lo constituyen Guías y Normativas Regulatorias de este tema, la experiencia en ensayos clínicos con estas poblaciones están a expensas de los estudios en niños con un total de 16 estudios en los últimos 3 años, la mayoría en Fase II y que se identificaron y clasificaron las condiciones, eventos críticos, consideraciones generales y tipos de estudios a realizar en las poblaciones especiales, que constituyen la infraestructura para la elaboración de los requerimientos específicos para la realización de ensayos clínicos en población pediátrica, las embarazadas y los ancianos.

Se recomienda que se continúe trabajando con los aspectos identificados como base, para elaborar la Normativa correspondiente en lo que concierne a los estudios clínicos en poblaciones especiales y, una vez elaborada, incluirla en una propuesta de implementación, por etapas e incluirla en el proceso de aprobación del Proyecto.

Referencias Bibliográficas

- [1] Laporte JR, Principios Básicos de Investigación Clínica. 1ra Ed. Madrid: Ediciones Ergon. 1993: 32-33, 49.
- [2] FDA Draft. Regulations on Conducting Studies on Children
- [3] FDA General Considerations for Studies in Children
- [4] FDA Guidance on Qualifying for a Pediatric Exclusivity Extension (General Pediatrics) under FDAMA
- [5] CPMP /EWP/462/95 Clinical Investigation of Medicinal Products in Children.
- [6] CPMP/EWP/968/02 Concept Paper on the Development of a CPMP Points to Consider on the Evaluation of the Pharmacokinetics of Medicinal Products in Pediatric Population
- [7] ICH E11/2000 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population
- [8] FDA Draft Reviewer Guidance Evaluation of Human Pregnancy Outcome Data 1999
- [9] FDA Guidance for Industry. Establishing Pregnancy Registries. 2002
- [11] CPMP/EWP//PHWP/ 1417 /01
- [10] Concept Paper on the Development of a CPMP Note for Guidance on the Use of Medicinal Products during Pregnancy. Need for Postmarketing Data. 2001
- [11] UK National Congenital Anomaly Notification Form. 1999.
- [12] FDA Notice to Marketing Authorization Holders Pharmacovigilance Guidelines.
- [13] FDA Guidance on Studies enrolling Elderly Patients.
- [14] FDA Guideline for the Study of Drugs likely to be in the Elderly 1989
- [15] CPMP/EWP/021/97 Point to Consider on Hormone Replacement Therapy. 1997
- CPMP/EWP/714/98 Point to Consider on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 1998
- [17] ICH E7 Guideline for Industry Studies in Support of special Populations: Geriatrics. 1994
- [18] Orta SD, Sánchez CA, Pérez RO, Sánchez R. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.
- [19] CECMED (Cuba). Regulación No. 20/2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: El Centro; 2000.
- [20] CIOMS International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Council for International Organizations of Medical Sciences. Geneva. 2002

Recibido: 9 de septiembre de 2004

Aceptado: 26 de septiembre de 2004

Tabla 1. Ensayos Clínicos Autorizados con Niños en Cuba. 2001-2003.

Fase	2001	2002	2003	Total
I y III	2	3	1	6
II	2	3	3	8
III	1	1	-	2
Total	5	7	4	16

Tabla 2. Ensayos Clínicos Autorizados con Embarazadas y Ancianos en Cuba.

Tipo de Población	Fase		Total
	II	IV	
Embarazadas	3	-	3
Ancianos	1	1	2
Total	4	1	5

AMPARO NORMATIVO PARA LAS VACUNAS TERAPÉUTICAS EN CUBA. EVALUACIÓN DEL DESARROLLO CLÍNICO-FARMACOLÓGICO EN LOS ÚLTIMOS 7 AÑOS

J. Cartaya¹, S. D. Orta¹, J. Rodríguez², O. Torres³, A. Labrada⁴

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

²Centro Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC)

³Centro de Inmunología Molecular (CIM)

⁴Centro Nacional de Biopreparados (BIOCEN)

Resumen

La importancia de las vacunas terapéuticas dentro de la inmunoterapia moderna, sustentada en su valoración riesgo beneficio favorable desde el punto de vista ético, condiciona la revisión de los elementos que se agrupan en el ámbito regulador para la evaluación clínica de estos productos y definición explícita de las normativas y estrategias actuales que garanticen un paso más ágil del proceso de investigación desarrollo, por las autoridades reguladoras. Se realizó análisis cuanti - cualitativo de vacunas terapéuticas evaluadas en Cuba, revisión bibliográfica del entorno normativo nacional e internacional para la evaluación clínica de estos productos y confección de documento con formato Web en Macromedia Dreamweaver MX 2004, versión 7.0 con amparo normativo. En Cuba, en el proceso de I + D de vacunas terapéuticas, se han autorizados 46 trámites de Ensayos Clínicos, con 8 formulaciones clasificadas como vacunas de gangliósidos, proteínas recombinantes, antiidiotipo y extracto alérgico. La Autoridad Reguladora Nacional, cuenta con contexto normativo, para la evaluación clínica de las vacunas terapéuticas, en Cáncer, VIH/SIDA y Alergia, incluido en documento con formato electrónico.

Palabras claves: vacunas terapéuticas.

Introducción

El diseño de las vacunas terapéuticas obedeció en un principio a circunstancias tales como cronicidad o latencia de un proceso infeccioso, situación en la que el huésped no ha logrado superar la infección debido a la inhibición de las respuestas o a la mala presentación del antígeno, en las

que recurriendo a la vacunación, se podía desarrollar una respuesta inmunitaria [1,2]. Con este fin el VIH/SIDA ha constituido el marco más representativo y se encuentra también en marcha el diseño de vacunas de este de tipo para otras enfermedades infecciosas, en su mayoría relacionadas con microorganismos que poseen una clara participación en el proceso de tumorigénesis y transformación maligna como los virus papiloma, Epstein Barr, Herpes simple, Hepatitis B y C, e igualmente bacterias como *helicobacter pylori* [1-3].

En el presente, existen diversos procesos crónicos no infecciosos que no están al margen del contexto de desarrollo de nuevas vacunas destinadas a frenar el desarrollo de los mismos como el cáncer, la diabetes mellitus, artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, psoriasis, la demencia tipo Alzheimer, alergia, entre otras patologías, han determinado la posibilidad de que este constituya el campo que mayor diversificación y explosión científica experimenta dentro del tema de vacunas, asimilándose de este modo con el término de vacunas terapéuticas todo lo que siempre estuvo conceptualizado como inmunoterapia activa específica y, por tanto, se ha generalizado para tratar enfermos en diferentes estadios con un enfoque inmunoterapéutico, activando la respuesta inmune específica

manipulándola y dirigiéndola convenientemente para curar la enfermedad, disminuir sus secuelas o gravedad, prevenir complicaciones y extensión de la misma [3].

El desarrollo acelerado de la Industria Biofarmacéutica en el ámbito internacional en este sentido va aparejado de estrategias que garanticen el desarrollo de los productos en investigación y estas a su vez, se sustentan en el entorno normativo brindado por las distintas Agencias Reguladoras de Medicamentos del primer mundo como son: EE.UU., Canadá, Japón, Unión Europea y países nórdicos [4-24]. Las Agencias Reguladoras de Medicamentos (ARM), dentro de sus múltiples funciones tienen concebido la emisión de normativas y pautas que contribuyan a trazar estrategias de evaluación encaminadas a garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos que se comercializan.

La importancia que revisten las vacunas terapéuticas dentro de la inmunoterapia moderna, basada fundamentalmente en su evaluación en sujetos enfermos y en ocasiones en estadios avanzados de enfermedades, que en su mayoría son de elevada morbi-mortalidad; la carencia de otras terapias efectivas en sus principales enfermedades dianas, todo lo cual determina desde el punto de vista ético una valoración riesgo beneficio favorable a la vacuna; su principal propósito en función de lograr un efecto curativo que aunque no sea completo redunde en la mejoría de la calidad del proceso defensivo contra la enfermedad (en general con poco potencial reactogénico secundario en comparación con otras terapias utilizadas en las enfermedades en las que es planteable su evaluación); condiciona la necesidad de revisar los elementos que se agrupan en el ámbito regulador para la evaluación

clínica de este tipo de producto y definir explícitamente las normativas actuales de modo que el proceso investigación desarrollo tenga un paso más ágil por las autoridades reguladoras sobre todo para los productos en investigación destinados a la terapéutica de estas enfermedades [1-3, 15, 18, 25-41].

En esta línea de trabajo, los autores se propusieron establecer el marco y contexto normativo para la evaluación de las vacunas terapéuticas en Cuba y caracterizar cuali-cuantitativamente la evaluación clínica realizada en vacunas terapéuticas durante el período 1997-2004.

Métodos

Se realizó el análisis cuanti - cualitativo de vacunas terapéuticas que aborda la descripción de los productos evaluados clínicamente con ese fin atendiendo a las variables: Trámites de ensayos clínicos autorizados, Tipo de productos, Fase de ensayo clínico e indicación terapéutica.

Se tabularon los datos obtenidos de los Registros de Control de Autorización y Modificación de Autorización de Ensayos Clínicos (AEC y Mod. de AEC) en los Departamentos de Medicamentos y Biológicos, Confección y Salida de la Documentación de los Departamentos y los Listados de Productos a Evaluar en el CECMED (1997 – 2004).

Se realizó una amplia revisión bibliográfica Internacional en las diferentes fuentes de información con vistas a obtener las principales Regulaciones, Normativas, Guías, Pautas, Consideraciones a tener en cuenta para la evaluación clínica de Vacunas Terapéuticas. En Internet se visitaron los siguientes sitios Web:

www.fda.gov/cber/index.html

www.who.int/en

www.emea.eu.int/index/indexh1.html
www.ich.org
de donde se extrajeron regulaciones internacionales y documentos relacionados con la evaluación clínica de estos medicamentos. Al respecto se clasifican, se mencionan las generalidades de este tipo de normativas teniendo en consideración su diversidad y volumen de información asociada a la temática y se resumen las consideraciones científicas generales de la evaluación clínica, para los productos destinados a la terapéutica del Cáncer, VIH/SIDA y Alergia.

Se revisó la base legal y normativa cubana con las características propias que el desarrollo de la Industria Biofarmacéutica le impone al proceso de Investigación desarrollo de nuevos productos de este tipo. Esta se resume y se abordan las generalidades de la misma, acorde con el proceso de I+D en el país de este tipo de productos.

Se coordinó y realizó un taller en el mes de abril del año 2004 en el marco de la 1^{ra} Conferencia de Reglamentación Farmacéutica del CECMED, con la participación de todos los centros vinculados al desarrollo clínico de vacunas terapéuticas (CECMED, CIM, CENCEC, Centro de Ingeniería Genética y Bioingeniería- CIGB y BIOCEN); que tuvo como objetivos establecer una retroalimentación que nos permitiera tener un nivel de actualización en la información necesaria del entorno normativo y estado actual de la investigación clínica en Vacunas Terapéuticas y propiciar un intercambio entre los reguladores y los regulados.

Se confeccionó un documento con formato Web en Macromedia Dreamweaver MX 2004, versión 7.0 con el objetivo de incluir la información correspondiente al amparo

normativo para vacunas terapéuticas para consulta de esta temática.

Resultados

La evaluación cuantitativa de los ensayos clínicos y modificaciones realizados en vacunas terapéuticas en el período de 1997 hasta junio del 2004, permite dar a conocer el comportamiento y magnitud de los estudios realizados con las vacunas terapéuticas la experiencia de las ARM en la evaluación de las mismas y el desempeño de la Industria Biofarmacéutica que desarrolla este tipo de productos.

De un total de 202 trámites de AEC y MOD de Ensayos Clínicos autorizados en el período comprendido desde el año 1997 hasta junio del 2004, 46 corresponden a evaluación de vacunas terapéuticas. Con el transcurso de los años se evidencia una tendencia al incremento en la evaluación de las vacunas terapéuticas que se hace mas notable a partir del año 2000, con un promedio de 7 trámites evaluados por año. En el primer semestre del año 2004 ya se han evaluado 7 trámites, lo que supone que esta cifra pueda ser superada como muestra del desarrollo de estos productos en la Industria Farmacéutica. (Tabla 1).

En la Tabla 2 se muestra el número de trámites realizados agrupados en dos períodos 1997- 2000 y 2001-2004, según la fase de los ensayos clínicos.

De los 46 ensayos clínicos autorizados, trámites evaluados 22 (47,8 %), casi la mitad se corresponden con estudios de fase II, lo que indica cuanto se ha avanzado en el proceso de investigación y desarrollo en este tipo de vacunas y permite identificar cuan cercano se encuentra al inicio del

proceso de Registro Sanitario para algunos de los productos en investigación.

Este análisis implica una gran responsabilidad para los productores y la ARM, por la gran novedad de los productos y su impacto en la comercialización que generalmente conlleva cambios en la terapéutica nacional y en el cuadro de morbi-mortalidad del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Otro de los ejes de clasificación evaluado fue la indicación terapéutica en la que se agrupan de acuerdo al desarrollo clínico y experiencias de uso en nuestro país, en cáncer, SIDA y Alergia, aunque no son estas las únicas indicaciones de esta vacuna; se reporta en la literatura a enfermedades autoinmunes (Diabetes mellitus, Esclerosis Múltiple, Artritis reumatoidea, Psoriasis), otros procesos infecciosos crónicos ocasionados por virus de hepatitis C y B, papiloma, herpes virus entre otros.

En la Tabla 3 se muestra que la mayor cantidad de trámites autorizados (82,6%) en vacunas terapéuticas, tienen como indicación terapéutica las enfermedades neoplásicas y en este grupo aparece también el mayor número de modificaciones a ensayos clínicos. Sin embargo, es importante reconocer la existencia de 2 estudios clínicos en SIDA en las primeras etapas de desarrollo, con su repercusión en lo que al campo de la investigación científica se refiere en el ámbito internacional, y de 3 alérgenos se encuentran evaluados con respecto a su seguridad como productos para uso diagnóstico.

En la Tabla 4 se describen los estudios realizados según fase de desarrollo y tipo de producto en cáncer. El mayor número de estudios ha sido realizado con vacunas de glicolípidos (2 productos en

investigación), 10 estudios entre pilotos, fase I y II y esto evidencia su nivel de desarrollo. Para el caso de proteínas conjugadas (1 producto) se evidencia un nivel similar de evolución, al tener un total de 7 estudios en las 3 fases. En todos los productos se han estudiado diversas indicaciones en tumores localizados en pulmón, útero, melanoma, mama y colon. Entre los aspectos revisados sobre las vacunas terapéuticas, se incluyeron los relacionados con el cumplimiento de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Al respecto se han realizado un total de 5 auditorías a los ensayos clínicos en ejecución, 3 corresponden a los ensayos clínicos autorizados con productos alérgenos y 2 a productos evaluados en el cáncer, en las cuales se ha comprobado un cumplimiento aceptable de BPC.

Teniendo como base la caracterización de los ensayos clínicos realizados en el país, orientamos la revisión del estado del arte en el ámbito regulador fundamentalmente en cáncer, SIDA y Alergia, siendo precisamente estas las entidades que más adelanto muestran en los proyectos o líneas de investigación y desarrollo de vacunas terapéuticas.

La estructura y formato de la revisión incluye:

1. Consideraciones científicas para la evaluación clínica en:

a) En Cáncer [19-21, 26-35,42]

Principales objetivos por fase del desarrollo clínico del producto [27-35]

- Fase I y I/II
- Determinación de la máxima dosis tolerada (MDT).
- Determinación de la dosis óptima biológica (DOB).
- Caracterización e identificación de la magnitud y complejidad de los eventos

- adversos teniendo en cuenta su relación con la dosis.
- Determinación de la inmunogenicidad en el caso de los preparados vacunales y los anticuerpos monoclonales.
- Determinación de los parámetros farmacocinéticos (Pk).
- Evaluación de los primeros indicios de efecto de la actividad antineoplásica.
- Evaluación de la calidad de vida.
- Evaluación de la sobrevida de los pacientes.
- Fase II
 - Determinación de repuestas significativas.
 - Valoración de la probabilidad de respuesta en determinados tipos de tumores.
 - Caracterización e identificación de la magnitud y complejidad de los eventos adversos teniendo en cuenta su relación con la dosis.
 - Determinación de la inmunogenicidad en el caso de los preparados vacunales y los anticuerpos monoclonales.
 - Determinación de los parámetros farmacocinéticos (Pk).
- Fase III
 - Confirmación de la actividad terapéutica a través de la evaluación del valor terapéutico del producto en investigación.
 - Confirmación de las combinaciones óptimas en la terapéutica del cáncer.
 - Medición del valor terapéutico a través de variables como, tiempo libre de enfermedad y sobrevida del 100% de los pacientes en el estudio.
 - Estudio de las reacciones adversas a través de la valoración de la toxicidad aguda para los eventos adversos raros.

- Estudio de las reacciones adversas a través de la valoración de la toxicidad crónica y subaguda incluyendo la acumulativa.
- Valoración descriptiva de las reacciones adversas.

Criterio Diagnóstico

- La determinación del cáncer mediante estudios histológicos/citológicos.

Criterios de Inclusión

- Pacientes resistentes a las formas de terapias establecidas o sin tratamiento, sobre todo para los estudios de fase I y I/II.
- Pacientes con edades superiores a los 18 años para los ensayos de fase I y I/II, pues ya a partir de los estudios fase II es posible incluir pacientes de cualquier edad siempre que esto se justifique éticamente.
- Se debe tener en consideración los tratamientos anteriores, Quimioterapia y Radioterapia sobre todo con respecto al tiempo.
- Deben incluirse pacientes que presenten grado 3 de la enfermedad, según la clasificación de la OMS.

Principales criterios para la evaluación de la respuesta antineoplásica

- Evaluación de la respuesta objetiva (disminución del tamaño del tumor), según los criterios del RECIST (Comité de Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos).
- Evaluación de la sobrevida de todos los pacientes.
- Determinación del tiempo al fallo del tratamiento o progresión de la enfermedad.
- Evaluación de los parámetros de calidad de vida.

b) SIDA [37-40, 43-48]Para el Diseño del ensayo clínico

- Previo al inicio de la fase II, se necesita información de: datos epidemiológicos recientes (seroincidencia, subtipos endémicos), datos que sostengan inmunogenicidad y seguridad del producto (bases para selección de la formulación propuesta, dosis, esquema) y razonamiento científico para conducción del ensayo.
- La variable principal en fase III de eficacia más frecuente es la capacidad de protección vs. la infección.
- Si se utiliza la carga viral como variable principal, debe considerarse la validación de los métodos de laboratorio, para su medición con diferentes subtipos de VIH-1 y en diferentes poblaciones diana, así como, la realización de varias mediciones de la carga viral para determinar el "punto crítico" antes de iniciar el tratamiento.
- Debe incluirse dentro de las variables principales el conteo de CD4 como medida de pronóstico.
- Es necesario el seguimiento de los individuos en el ensayo por períodos prolongados para determinar la progresión de la enfermedad.
- Las infecciones de VIH que ocurran durante el ensayo deben ser caracterizadas por subtipos y secuenciadas y comparadas con los de población regional, incluyendo los del grupo control.
- Importante la duración mínima de la protección que abordó la vacuna, lo que va a constituir el soporte para su uso en los programas de salud pública y está relacionado con el uso de los Booster.
- El uso de la terapia antirretroviral podría esperarse que afecte la interpretación de

las salidas de los estudios, por lo que deben determinarse los niveles de variación de la carga viral, para considerar adecuadamente su impacto en los resultados.

La hipótesis de evaluación de este tipo de vacunas, radica en que la inmunización terapéutica puede inducir mecanismos de respuesta inmune específicos contra el VIH, que puede resultar en el control de la replicación viral "in vivo". Esta traería como consecuencias clínicas la disminución de la transmisibilidad, la disminución de fallos en la terapia antirretroviral (TAAE), restablecimiento o mantenimiento del control viral durante la intermitencia o ausencia de la TAAE, disminución o estabilización en la progresión de la enfermedad y/o supervivencia prolongada.

Los primeros estudios realizados con estos candidatos vacunales correspondieron a Pruebas de Concepto que demostraron seguridad y capacidad de aumento de la inmunogenicidad para respuesta celular inmune. Posteriormente los ensayos Fase I y II resultaron en demostración de su buena seguridad e inmunogenicidad de los candidatos vacunales, y los fallos comenzaron a verse en los estudios de Fase III, en la demostración de los resultados de fase I y II, considerados como beneficios clínicos para individuos infectados con el VIH.

Los primeros estudios de vacunas terapéuticas fueron conducidos en el contexto de replicación incontrolable, antes de estar presente la terapia antirretroviral, donde la eficacia fue definida en términos variables clínicas y habilidad de modificación de progresión de la enfermedad y extensión de supervivencia.

Con la introducción de la TAAE, se logra un impacto significativo en la progresión

de la enfermedad que a su vez representó una dificultad en la evaluación de vacunas terapéuticas sobre la base de variables clínicas.

El desarrollo de ensayos sensibles para la carga viral y su valor pronóstico sumado al control eficiente de la replicación viral por la TAAE constituyen alternativas que posibilitan la evaluación de eficacia en el contexto de quimioterapia combinada con la vacunación terapéutica, incluyendo entre las variables la sostenibilidad del control viral por la TAAE, cinética de emergencia de resistencia viral, tiempos establecidos de evaluación de carga viral siguiendo esquema interrupción estructurada.

c) Alérgenos [41, 49-52]

La inmunoterapia con alérgenos, que consiste en administrar al sujeto alérgico cantidades gradualmente crecientes de un extracto alergénico con el objetivo de mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior al alérgeno causante, es decir, la hiposensibilización: Esquema de inyecciones subcutáneas con dosis crecientes, durante 1-3 años.

Actualmente se investigan nuevas vías alternativas de administración: como la sublingual que tiene eficacia demostrada en los últimos años y se encuentran en estudio la oral, nasal y bronquial. A partir de los estudios sobre los mecanismos de la alergia, tales como la importancia de las células Th₁ y Th₂, la regulación de la respuesta inmune por las citoquinas y la inhibición específica o ablación de la respuesta inmune patogénica por medio de la inducción de tolerancia inmunológica puede ser aplicable a gran variedad de enfermedades tanto alérgicas como inmunológicas. Durante décadas la inmunoterapia se basaba en el empleo empírico de los alérgenos como medicina tradicional. El conocimiento adquirido en

los últimos años ha permitido la comprensión de los mecanismos inmunológicos: inducción de Th1/Th0, decremento de respuesta Th2, inducción de Th reguladoras, IL-10 y IgG4.

Características generales de los ensayos clínicos de inmunoterapia:

- selección de pacientes: diagnóstico específico (identificación del alérgeno)
- tratamiento individualizado (dosis máxima tolerable).
- reacciones adversas (alérgicas).
- medidas de la eficacia: síntomas y medicación, función respiratoria (asma), reducción de sensibilidad cutánea y *correlatos inmunológicos en estudio (IgE esp., IgG4, IL-10)*.
- Dosis efectiva en contenido de alérgenos mayores (5-20 µg).
- Es crítico para la eficacia y la seguridad, la calidad de las vacunas.

Problemas no resueltos:

- Riesgos de reacciones anafilácticas.
- Duración del tratamiento (falta de cumplimiento).

Objetivos de las fases de los ensayos clínicos

- Fase I:
 - Evaluar seguridad (efectos adversos, actividad alérgica en productos modificados).
 - Solo para productos totalmente nuevos.
 - Pacientes alérgicos con enfermedad no complicada.
- Fase II:
 - Eficacia y Seguridad en población limitada.
- Fase III:

- Expandir y confirmar eficacia y seguridad. Esquemas diferentes, poblaciones especiales (Ej. niños), indicaciones específicas.

2. Entorno Regulator general para evaluación clínica [3]

Como resultado de la revisión bibliográfica de las autoridades reguladoras internacionales y grupos desarrollados en el tema, se observó que en el ámbito regulator, a pesar de no existir aún documentos normativos específicos para la evaluación clínica de vacunas terapéuticas, si se cuenta con un entorno regulator general para la evaluación clínica, compuesto aproximadamente por más de 200 documentos normativos, que conforman la base científica y metodológica para la evaluación clínica de cualquier producto en desarrollo y por tanto serán aplicables también para las vacunas terapéuticas (Fig. 1).

El entorno regulator general va a contener normativas, lineamientos, pautas, guías, regulaciones, artículos científicos y otras publicaciones del ámbito internacional (Organización Mundial de la Salud – OMS, Food and Drug Administration – FDA, Unión europea – UE, Conferencia Internacional de Armonización - ICH), que en un conjunto tratan aspectos relacionados con el proceso de Registro, como son los requerimientos de formato y contenido de la documentación clínica a presentar para la solicitud de Registro, las características de la información del medicamento; requerimientos de demostración de eficacia, así como aspectos relacionados con la planificación y ejecución de los ensayos clínicos, sus consideraciones generales, atendiendo a su planificación y diseño, incluyendo el manejo estadístico, la estrategia de la

evaluación clínica de los productos, el suministro del producto en investigación, las BPC y particularidades de algunos productos biológicos en especial, vacunas. Todas estas pautas y normativas mencionadas sirven de sostén y apoyo al proceso de I+D en cualquier tipo de nuevo producto que desarrolle en la actualidad la Industria Biofarmacéutica, y por lo tanto, en este caso, no escapan las vacunas terapéuticas.

La evaluación clínica se ha caracterizado por tener 2 vertientes, una es la relacionada con las solicitudes de trámites de Registro (Inscripción, Renovación, Modificación, Asesoría de Investigación y Aprobación de Textos para Información de Medicamentos) y la otra es la que se realiza en el caso de trámites de Ensayo Clínico (Autorizaciones de Inicio de Ensayo Clínico y Modificación de Ensayos Clínicos Autorizados), cuyo amparo normativo hasta la fecha es el que mostramos a continuación.

Cuba. Ámbito regulator

Para Registro Sanitario

- Textos para Materiales de Envase Impresos e Información para Medicamentos de Uso Humano de Producción Nacional, 1998.
- Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano, 1995 y 2000.
- Requisitos para la Solicitud de Inscripción, Renovación y Modificación en el registro de Medicamentos de Uso Humano, 3ra, 4ta y 5ta edición en 1996, 1998 y 2000.
- Requerimientos de la demostración de intercambialidad terapéutica para el registro de los productos farmacéuticos multiorigen, 2001.

- Requisitos para la Solicitud de inscripción en el Registro de medicamentos de uso humano de productos alergénicos, 2002.
- Cambios en el proceso de producción de productos biológicos registrados. Comparación de productos biológicos, 2003.

Para Ensayos Clínicos

- Resolución Ministerial No. 178, 1991 y en respuesta a la misma Información a presentar para Ensayos clínicos 1992.
- Resolución Ministerial No. 120 Requerimientos para el Ensayo Clínico piloto, 1996.
- Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia, 1999.
- Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos, 2000.
- Buenas Prácticas Clínicas 2000.
- Requerimientos para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes, 2000.
- Requerimientos para Ensayos Clínicos fase I y II con Productos en Investigación Nacionales destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA, 2000.

La ARM de Cuba, incorporada al desarrollo experimentado en la Industria Biofarmacéutica y a la necesidad de dar respuesta a los frecuentes cambios en el estado del arte que trata esta temática, ha trabajado en consecuencia con la actualidad que requieren este tipo de productos, incluyendo el tratamiento particular que ha sido establecido para la evaluación de productos registrados para Alergia y tiene estructurado un sistema integral que permite la evaluación ágil y

dinámica para garantizar la seguridad, protección, derechos y beneficios de los individuos involucrados en las investigaciones clínicas en las entidades de Cáncer y SIDA, conforma el entorno normativo para la evaluación clínica de vacunas terapéuticas (Tabla 5).

Un tratamiento particular han merecido estos tipos de enfermedades consideradas dentro del grupo de aquellas que amenazan la vida y que no cuenta aún con alternativa terapéutica curable, lo cual forma parte del desarrollo y alcance de nuestra Industria y su entorno regulador, el que acorde con el contexto y la actualidad científica internacional, flexibiliza y facilita el entendimiento con los productores e investigadores, para agilizar el proceso de evaluación de las solicitudes de autorización de ensayos clínicos en los que se aplican productos con este grado de novedad, es por ello que, además, disponemos de otros documentos normativos específicos que se resumen a continuación:

- En 1996, mediante la Resolución Ministerial No. 120, se establecieron los Requerimientos para el Ensayo Clínico piloto destinado a la evaluación de productos y procedimientos terapéuticos novedosos en pacientes con enfermedades excepcionalmente graves para los cuales no existen otras opciones en la terapéutica convencional.
- Más tarde, en el año 2000, se aprueba la Regulación 27/2000 Requerimientos para Ensayos Clínicos fase I y II con Productos en Investigación Nacionales destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA, donde se describen los aspectos fundamentales a tener en consideración para ensayos clínicos fase I y II en la que intervienen productos en investigación, destinados al tratamiento de cáncer y SIDA, así como la información detallada

que debe contener la documentación que se presenta para dicha solicitud. De esta forma, se pone a disposición de los profesionales que están vinculados con la actividad, los requerimientos necesarios para la solicitud de autorización de este tipo de estudios.

- En respuesta a los avances en esta línea de desarrollo, se incorporó en la regulación general 21/2000 que sustenta la evaluación de trámites de autorización y modificación de los ensayos clínicos, un anexo que trata aspectos particulares requeridos en la evaluación de las vacunas que incluye aquellos más elementales a tener en cuenta en este tipo de producto.

3. Ámbito Regulatorio particular para la evaluación clínica

Además de las consideraciones generales mencionadas, se han desarrollado lineamientos, pautas, guías, regulaciones, artículos científicos y otras publicaciones del ámbito internacional, aplicables específicamente a la evaluación clínica del desarrollo de medicamentos para el tratamiento del VIH/SIDA, del cáncer y la alergia, que van a contener las pautas y orientaciones para realizar la evaluación específica de los productos en investigación y desarrollo en este tipo de enfermedades, algunos aspectos relacionados con el origen y variabilidad de los productos, con el tratamiento especial de vacunas, ya sean profilácticas o terapéuticas, aspectos estadísticos para su evaluación entre otros. (Tablas 6, 7 y 8).

a) Cáncer

El marco regulatorio en cáncer está encaminado a proporcionar orientaciones

concretas a la Industria Farmacéutica sobre cómo desarrollar sus productos y en el caso que nos compete: las vacunas terapéuticas.

Por otra parte, las agencias reguladoras de medicamentos trabajan con el objetivo de trazar estrategias para la evaluación de aquellos productos dirigidos a enfermedades crónicas sin opción terapéutica como es el caso del Cáncer y el SIDA, facilitando así una rápida introducción de estos productos en la práctica clínica habitual y de esta forma incorporar al arsenal terapéutico existente en la indicación una nueva opción terapéutica. Esto lo podemos ver con la introducción en 1998, dentro del código federal de regulaciones de la FDA, el procedimiento regulatorio “Fast Track”, el cual brinda la posibilidad de registro a aquellos productos que muestren evidencias de respuestas terapéuticas, en el caso específico del cáncer, se le otorga el registro a aquellos productos que presenten una respuesta objetiva en ensayos clínicos fase II bien controlados y aleatorizados [27-39, 44, 46].

Teniendo en consideración todos los esfuerzos desplegados por las distintas agencias de regulación a nivel internacional en el desarrollo de nuevos productos dirigidos a las enfermedades crónicas se hace necesaria la concepción de nuevos mecanismos reguladores para la evaluación de estos productos lo cual ha de considerar, por ejemplo, los tiempos de evaluación y la información mínima necesaria para el registro sanitario.

b) SIDA

En la Tabla 7, se muestran el conjunto de regulaciones y artículos que integran el ámbito internacional para la evaluación clínica de los productos destinados al tratamiento del VIH/SIDA, los cuales en su mayoría están elaborados

condicionados por la necesidad de acelerar a las investigaciones en esta esfera, teniendo en cuenta que, tanto el SIDA como el Cáncer, son considerados dentro del grupo de enfermedades que constituyen una amenaza para la vida y en los cuales no existe hasta la fecha alternativa terapéutica curable. Se incluyen también otros documentos regulatorios y científicos que tratan aspectos relacionados con consideraciones generales del diseño de los ensayos clínicos, procesos regulatorios, características de la población diana, epidemiología de la enfermedad, rapidez del desarrollo y resultados “no proporcionales”, identificación temprana de los obstáculos para el desarrollo y obtención de vacunas SIDA, necesidad de inducción de inmunidad parcial o esterilizante para la protección de la vacuna, mecanismos de protección, importancia de la inmunidad mucosal, subtipos de vacunas, progresos de los ensayos clínicos de varios candidatos vacunales, resultados preliminares de ensayos clínicos de vacunas terapéuticas, así como la definición de eficacia de vacunas de VIH en estudios de fase III [38-40, 43-48].

c) **Alérgenos**

El estado regulatorio para vacunas de alérgenos, se caracteriza por su complejidad debido al gran número de productos, empleados durante décadas de forma empírica. En el proceso de estandarización de los mismos, se ha trabajado en la introducción de medidas uniformes de actividad biológica (potencia alérgica), equivalencia entre fabricantes, caracterización de la composición de los productos, pero este es considerado un proceso aún inconcluso. Otro elemento a señalar en este sentido, es la falta de armonización completa entre Europa,

EE.UU y Japón, así como la necesidad de adecuación del marco regulatorio para las nuevas vacunas en desarrollo [41, 49-52]. Finalmente, teniendo en consideración la experiencia de productores e investigadores, incluyendo la Agencia Reguladora, en el uso y manejo de los documentos normativos a que hemos hecho referencia, se confeccionó una página Web, cuya estructura contiene en su presentación inicial:

- una introducción al tema de las vacunas terapéuticas en Cuba y en el mundo.
- vínculos con las tres principales indicaciones desarrolladas en Cuba: cáncer, SIDA y alérgenos.
- vínculos que acceden a otras páginas las cuales contienen todos los documentos normativos relacionados con la evaluación clínica de vacunas terapéuticas por agencia reguladora (FDA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA, ICH y OMS).

Este documento es el fruto de la generalización de la aplicación de los documentos normativos del ámbito nacional e internacional de la evaluación clínica de las vacunas terapéuticas.

Conclusiones

- Se caracteriza desde el punto de vista cuanti-cualitativo el desarrollo clínico de las vacunas terapéuticas en proceso de I+D. Se evaluaron un total de 8 vacunas distribuidas en 3 indicaciones terapéuticas con los cuales se realizaron un total de 26 ensayos clínicos.
- La estrategia de evaluación clínica de las vacunas terapéuticas evidencia resultados satisfactorios que se manifiestan en el número elevado de ensayos clínicos que se encuentran en

fase II en la actualidad. Lo que implica una gran responsabilidad para productores y evaluadores de medicamentos atendiendo a la novedad de los productos, su impacto futuro en la comercialización y su influencia en el ámbito terapéutico nacional y en el cuadro de morbi-mortalidad en el SNS.

- Se revisó el entorno normativo nacional e internacional que está conformado por 43 documentos que le facilitan y organizan a la Industria Farmacéutica el camino a seguir para el registro sanitario de los productos en investigación.
- Se elaboró un documento con formato electrónico Web que contiene el entorno normativo para vacunas terapéuticas para consulta de esta temática.

Recomendaciones

- Establecer mecanismos y condiciones expeditas para la evaluación de los productos destinados a las enfermedades crónicas como el cáncer y SIDA.

Referencias Bibliográficas

- [1] Genética y Biomedicina molecular. Estela Orozco, Patricio Gariglio. 2000 pag 321-348 Capítulo 21 Vacunas.
- [2] Gil de Miguel A, Carrasco Garrido P. Un nuevo concepto: Inmunizaciones terapéuticas. Aten Primaria 2003; 31(3): 198-201
- [3] Orta S Deybis. La Evaluación Clínico-Farmacológica. Caracterización e impacto regulador en los ensayos clínicos y registro de medicamentos en Cuba, 2002.
- [4] ICH. Conferencia Internacional de Harmonización. E2A Guía sobre manejo de datos clínicos de seguridad: definiciones y estándares para reporte expedito. 1995
- [5] ICH. Conferencia Internacional de Harmonización. E4 Guías sobre información de dosis respuesta para el registro del producto. 1994
- [6] ICH. Conferencia Internacional de Harmonización Guías sobre estructura y contenido del reporte de estudios clínicos. 1996
- [7] ICH. Conferencia Internacional de Harmonización E8 Guías sobre Consideraciones Generales para los Ensayos Clínicos. 1997
- [8] ICH. Conferencia Internacional de Harmonización. E6. Guía Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica. (BPC). Biomedical Systems. El medicamento I+D. Investigación Clínica N° 2. Barcelona. 1997.
- [9] ICH. Conferencia Internacional de Harmonización E9 Guía sobre los Principios Estadísticos para Ensayos Clínicos. 1998.
- [10] ICH. Conferencia Internacional de Harmonización. M4 Documento Técnico Común de la Conferencia Internacional de Armonización para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano 2001.
- [11] ICH. Conferencia Internacional de Harmonización. E10 Guías de ICH sobre selección del grupo control para los Ensayos Clínicos. 2001.
- [12] EMEA European Commission. Biostatistical Methodology in Clinicals Trials in Applications for Marketing Authorisations for Medicinal Products. CPMP. Committee for Proprietary Medicinal Products 1995.
- [13] EMEA. Agencia Europea para la evaluación de productos farmacéuticos Presentación y Contenido de la Solicitud de un Expediente en la Unión Europea. 1997.
- [14] Guidelines on the Efficacy of medicinal products for human used issue by CPMP/efficacy working party. 1995/1996. Ed. Ergon S.A. ISBN 84 86 754 92 5. Madrid. 1996.
- [15] EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Clinical evaluation of New Vaccines. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London. 1998.
- [16] EMEA. Agencia Europea para la evaluación de productos farmacéuticos. Guía sobre el Resumen de las Características del Producto. 1999.
- [17] ICH. International Conference Harmonization. Statistical Principles for Clinical Trials. Draft Consensus Guidelines. Released for Consultation, 1997, at Step 2 of ICH Process.
- [18] FDA. Contenido y formato de estudios de fase I INDs en Investigación, incluyendo terapéuticos derivados de la biotecnología, bien caracterizados 1995.
- [19] FDA. General Considerations for the clinical evaluation of drugs. 1997
- [20] FDA. Evidencia Clínicas de Efectividad para Drogas y Productos Biológicos 1998.
- [21] FDA. Guideline for the Format and Content of the Clinical and Statistical Sections of a New Drug Applications. USA. 1998.

- [22] OMS. Organización Mundial de la Salud. Pautas para la BPC en ensayos con productos farmacéuticos, 1995. Revisión de los Documentos Existentes sobre la Planificación, Ejecución y Evaluación de los Estudios Clínicos con Vacunas de la OMS 1999.
- [23] OMS. Organización Mundial de la Salud Guía sobre la evaluación clínica de vacunas : Expectativas Regulatorias (1999).
- [24] OMS. Organización Mundial de la Salud. Indicadores de la OMS para el Estado del Sistema Regulador de Vacunas y el Control de las seis Funciones Básicas 2001
- [25] EMEA. Agencia Europea para la evaluación de productos farmacéuticos. Guía sobre la comparabilidad de productos medicinales que contienen proteínas derivadas de biotecnología como sustancia activa. Anexo sobre consideraciones clínicas y no clínicas 2003.
- [26] FDA. Puntos a considerar para vacuna de ADN de Plásmidos para prevención de enfermedades infecciosas. 1996.
- [27] FDA. Guidance for Industry. Requirements for approval of new drug for treatment of ovarian, NSCLC, Superficial Bladder, Colon y Recto Cancer. 1988, 1989, 1991.
- [28] FDA. Reinventing the Regulation of Cancer. Accelerating Approval and Expanding Access. 1996.
- [29] FDA Guidance for Industry. Approval of New Cancer Treatment Uses for Marketed Drug or Biological Products, 1998.
- [30] FDA Guidance for Industry. IDA Exemptions for Studies of Lawfully Marketed Drug or Biological Products for the Treatment of Cancer. 2004
- [31] FDA. Reuniones del Comité asesor de drogas antineoplásicas. Discusión de tema "Modificadores de la respuesta Biológica". Anual.
- [32] FDA. Journal Regulatory Research Developing Methods of Genetic Analysis to Improve Cancer Risk. Annual.
- [33] EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Council Regulation (EEC) 2309/93. Accelerated Evaluation of Products Indicated For Serious Diseases. 2001.
- [34] EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance. Evaluation of anticancer medicinal products in man, 2003.
- [35] EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Organization Research and Treatment of Cancer. Guidelines for Cancer's Protocols. 2003.
- [36] WHO. National Cancer Control Programmes 2nd Edition. Policies and Managerial Guidelines, 2002.
- [37] FDA. Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical. Considerations for Accelerated and Traditional Approval, 2002.
- [38] EMEA. Agencia Europea para la evaluación de productos farmacéuticos. Guía sobre desarrollo clínico de productos medicinales para el tratamiento de la infección por VIH. 2003.
- [39] FDA. Programa de evaluación acelerada de drogas, diseño, desarrollo y revisión, 2003.
- [40] Scientific considerations for the regulation and clinical evaluation of HIV/AIDS preventive vaccines. WHO-UNAIDS report, AIDS 2002, 16: W1-W11
- [41] EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Allergen Products. Revised. Committee for Proprietary Medicinal Products. 1996.
- [42] FDA. Demostración de Comparabilidad de Productos Biológicos, incluyendo los derivados de la Biotecnología. 1996
- [43] Approaches to the development of broadly protective HIV vaccines: challenges posed by the genetic, biological and antigenic variability of HIV-1 WHO-UNAIDS report, AIDS 2001, 16: W1-W25
- [44] ICH. Internacional Conference Harmonization. The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions. (E1A). 1995.
- [45] Acceso futuro de vacunas de VIH Reporte de OMS-UNAIDS, Octubre 2000
- [46] World AIDS, Accelerating the development and future availability of VIH-1 vaccines: why, when, where, and how?. The Lancet. Vol 355, June 2000
- [47] The VIH/SIDA researches' orientation to the process of preparing a US FDA application for an investigational new drugs (IND): what it is all about and how you start by preparing for your pre-IND meeting. Vaccine 20, 1261-1280, 2002.
- [48] Clinical Trials of Vaccines. Vaccine Research Center. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, national institutes of Health, 2002.
- [49] FDA. Guideline for the design of Clinical Trials for Evaluation of Safety and Efficacy of Allergenic Products for Therapeutic uses. 1987.
- [50] EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Pharmacopeia Commission. Producta Allergenica. 1995.
- [51] FDA. Guidance for Reviewers on Potency Limits for Standardized Dust Mite and Grass Allergen Vaccines: A revised protocol, 2000.

[52] WHO. Position Paper. Allergen Immunotherapy:
Therapeutic Vaccines for allergic diseases.1998.

Recibido: 10 de septiembre de 2004
Aceptado: 28 de septiembre de 2004

Tabla 1. Trámites de autorización y modificación de ensayos clínicos en vacunas terapéuticas. CECMED. 1997 – 2004.

AÑOS	TRÁMITES					
	AEC		MOD AEC		TOTAL	
	No.	V. T.	No.	V. T.	No.	V. T.
1997	20	2	1	-	21	2
1998	20	2	4	3	24	5
1999	16	-	5	1	21	1
2000	22	7	13	1	35	8
2001	16	4	7	2	23	6
2002	21	3	11	4	32	7
2003	20	6	8	4	28	10
2004	9	6	9	1	18	7
TOTAL	144	30	58	16	202	46

Leyenda:

AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico

MOD AEC: Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos

VT: Vacunas terapéuticas

Tabla 2. Autorización y modificación de ensayos clínicos en vacunas terapéuticas, según fase de estudio. CECMED. 1997 – 2004.

FASE	VACUNAS TERAPEUTICAS				TOTAL	
	1997- 2000		2001-2004		No.	%
	AEC	MOD AEC	AEC	MOD AEC		
Piloto	4	4	2	-	10	21,7%
I	6	1	5	2	14	30,4%
II	1	-	12	9	22	47,8%
TOTAL	11	5	19	11	46	100

Leyenda:

AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico

MOD AEC: Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos

Tabla 3. Autorización y modificación de ensayos clínicos en vacunas terapéuticas, según indicación terapéutica. 1997 – 2004.

INDICACIÓN TERAPEUTICA	VACUNAS TERAPEUTICAS		TOTAL	
	AEC	MOD AEC	No.	%
CÁNCER	21	17	38	82,6
SIDA	2	0	2	4,3
ALERGIA	3	3	6	13,04
TOTAL	26	20	46	100

Leyenda:

AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico.

MOD AEC: Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos.

Tabla 4. Autorización y modificación de ensayos clínicos en vacunas terapéuticas, según fase tipo de producto. CECMED, 1997 – 2004.

PRODUCTO	FASES						TOTAL	
	PIL	AEC I	II	PIL	MOD AEC I	II	No.	%
Proteína recombinante	4	2	1	2	0	1	10	26,3
Antiidiotipo	1	2	2	1	2	2	10	26,3
Gangliósido (2)	2	5	3	1	2	5	18	47,2
TOTAL	7	9	6	4	4	8	38	100

Leyenda:

AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico.

MOD AEC: Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos.

Tabla 5. Entorno normativo de vacunas terapéuticas en Cuba.

Documento	Título	Año
Resolución Ministerial No. 120	Requerimientos para los Ensayos Clínico Piloto	1996
Regulación No. 27/2000	Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación Nacionales destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA	2000
Regulación No. 21/2000	Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. Anexo 4.- Consideraciones Generales sobre la Evaluación Clínica de las vacunas	2000
Regulación No. 30/2002	Requisitos para la Solicitud de inscripción en el Registro de medicamentos de uso humano de productos alérgicos	2002

Tabla 6. Entorno normativo para cáncer.

Documento	Título	Año/ARM
Guidance for Industry	Requirements for approval of new drug for treatment of ovarian, NSCLC, Superficial Bladder, Colon y Recto Cancer	1988, 1989 1991/ FDA
Reinventing the Regulation of Cancer	Accelerating Approval and Expanding Access	1996/ FDA
	FDA Approval of New Cancer Treatment Uses for Marketed Drug or Biological Products	1998/ FDA
Guidance for Industry	IDA Exemptions for Studies of Lawfully Marketed Drug or Biological Products for the Treatment of Cancer	2004/ FDA
	Information Program Clinical Trials or Life-Threatening Diseases and Conditions.	2004/ FDA
Reuniones del Comité asesor de drogas antineoplásicas	Discusión de tema "Modificadores de la respuesta Biológica"	Anual/ FDA
Journal Regulatory Research Perspectives	Developing Methods of Genetic Analysis to Improve Cancer Risk	Anual/ FDA
Division of Oncology Drug Products	Outline for Performing NDA Review	---
Council Regulation (EEC) 2309/93	Accelerated Evaluation of Products Indicated For Serious Diseases	2001/EMEA
Note for Guidance	Evaluation of anticancer medicinal products in man	2003/EMEA
European Organization Research and Treatment of Cancer	Guidelines for Cancer's Protocols	2003/EMEA
National Cancer Control Programmes 2nd Edition	Policies and Managerial Guidelines	2002/OMS

Tabla 7. Ámbito regulador internacional para evaluación clínica aplicable a productos destinados al tratamiento del VIH/SIDA.

Normativas específicas	ARM/Año
The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety: For Drugs Intended for Long-term Treatment of Non-Life-Threatening Conditions. (E1A)	ICH, 1995
Evaluación acelerada de productos indicados para enfermedades serias (enfermedades que comprometen la vida).	EMA, 2001
Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical. Considerations for Accelerated and Traditional Approval.	FDA, 2002
Guía sobre desarrollo clínico de productos medicinales para el tratamiento de la infección por VIH	EMA, 2003.
Programa de evaluación acelerada de drogas, diseño, desarrollo y revisión.	FDA, 2003
Programa de Información sobre Ensayos Clínicos para Enfermedades y Condiciones Serias que amenazan la vida.	FDA, 2004
Consideraciones específicas	Año
Adelantos en el desarrollo de vacunas de VIH ampliamente protectoras: cambios basados en la variabilidad antigénica, biológica y genética del VIH 1 (Reporte de OMS-UNAIDS)	febrero 2000
Acceso futuro de vacunas de VIH (Reporte de OMS-UNAIDS)	octubre 2000
Consideraciones científicas para la regulación y evaluación clínica de vacunas preventivas para VIH/SIDA (Reporte de OMS-UNAIDS)	marzo 2001
World AIDS, Accelerating the development and future availability of VIH-1 vaccines: why, when, where, and how? (The Lancet. Vol 355)	June, 2000
The VIH/SIDA researches' orientation to the process of preparing a US FDA application for an investigational new drugs (IND=: what it is all about and how you start by preparing for your pre-IND meeting. (Vaccine 20,1261-1280)	2002
Clinical Trials of Vaccines. Vaccine Research Center. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, national institutes of Health	2002

Tabla 8. Marco regulatorio para la evaluación clínica de vacunas de alérgenos.

Documento	Año/ARM
Guideline for the design of Clinical Trials for Evaluation of Safety and Efficacy of Allergenic Products for Therapeutic uses.	1987/ FDA
Note for Guidance on Allergen Products. Revised. Committee for Proprietary Medicinal Products	1996/ EMA
Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for allergic diseases	1998/ WHO
European Pharmacopeia Commission. Producta Allergenica	1995/ EMA
Guidance for Reviewers on Potency Limits for Standardized Dust Mite and Grass Allergen Vaccines: A revised protocol	2000/FDA

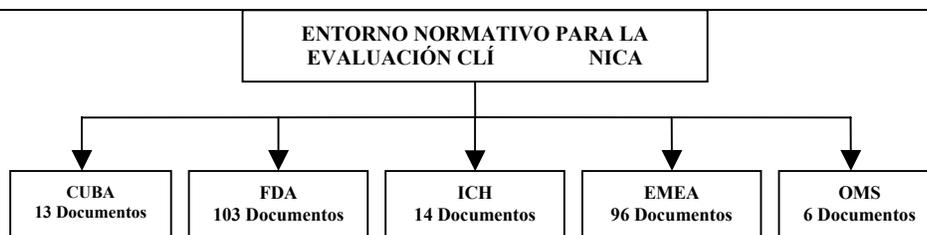


Fig. 1 Entorno normativo de evaluación clínica.

ASPECTOS ESENCIALES Y METODOLOGÍA PARA LA NOTIFICACIÓN Y EL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES E INESPERADOS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

L. Fernández¹, I.M. Baró², M.I. Armesto², L.B. Martínez³, S.D. Orta¹

¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)

²Dirección de Ensayos Clínicos. Instituto Finlay

³Centro de Inmunología Molecular (CIM)

Resumen

El elevado número de Ensayos Clínicos, la estructura insuficiente en la Autoridad Reguladora de Medicamentos para el control de los eventos adversos (EA) y los resultados de las inspecciones, exigen el establecimiento de requerimientos para el control de los EA. El objetivo de este trabajo fue desarrollar un documento con aspectos esenciales y metodológicos para la notificación y el reporte de los EA en los ensayos clínicos. Se realizó revisión bibliográfica, cuantificación de los trámites de AEC y Modificación e identificación de aspectos esenciales y metodológicos para la elaboración de un proyecto de regulación. Existen numerosos estudios transitando por diferentes fases, I y I/II, II, II/III y III con porcentajes 45,1; 47,3 y 7,6 respectivamente y su implicación potencial en la aparición de EA; se elabora la propuesta del Proyecto de Regulación "Requerimientos para la Notificación y el Reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados en los Ensayos Clínicos y se incluye el modelo del reporte y su instructivo.

Palabras claves: Eventos Adversos Graves, Eventos Adversos Inesperados, Ensayos Clínicos, Notificación, Reporte

Introducción

La Autorización de Ensayos Clínicos (AEC) en sus diferentes fases (I, II, III) tiene como objetivo fundamental, garantizar la protección, seguridad, derechos y beneficios, a los seres humanos, voluntarios sanos y pacientes, que se involucran en la investigación clínica, así como, un diseño, conducción y análisis acorde a principios científicos, para cumplir con los objetivos propuestos en cada estudio. Esta actividad se inicia en 1991, bajo la Resolución Ministerial No.

178 y dispone que, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la autoridad competente encargada de autorizar la realización de este tipo de estudios [1].

El CECMED, se encarga además, de regular, controlar y comprobar lo referente al cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) [2] en los ensayos clínicos que se planifican y ejecutan en el país durante el proceso de desarrollo clínico de los productos en investigación y de productos registrados que evalúan nuevas indicaciones, cambios posológicos, diferentes vías de administración u otros tipos de estudios.

El marco regulador ha transitado conjuntamente con el desarrollo científico técnico de nuestra Industria Farmacéutica y Biotecnológica y con nivel de actualización requerido para llevar a cabo la actividad, lo que permite identificar la línea de desarrollo seguida en función del tiempo y situarse en el contexto internacional en plena identificación con las líneas de armonización marcadas mundialmente por los países más desarrollados.

El incremento en el desarrollo de nuevas entidades, con el aumento considerable del número de ensayos y de sujetos incluidos en los mismos, por ejemplo el desarrollo de nuevas vacunas; la estructura insuficiente en la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) para el control de los eventos adversos que se producen en

los ensayos clínicos autorizados; la necesidad de dar respuesta a las regulaciones vigentes relacionadas en el tema y los resultados de las auditorías (Promotor) e inspecciones (ARM) a los EC exige el establecimiento de los requerimientos para el control por la autoridad reguladora de los eventos adversos que se presentan durante la ejecución de los ensayos clínicos para impulsar un monitoreo activo que nos permita obtener mayor información y, en consecuencia, un mejor análisis y control de estos.

Aunque en la Regulación 21-2000 Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos en Cuba, se anexa la Guía para la Confección del Protocolo de Ensayos Clínicos, en la que se incluyen los aspectos relacionados con la aparición de eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos; ej. clasificación, según intensidad y relación de causalidad, etc; la conducta a seguir frente a los mismos y los datos para incluir en el Reporte (procedimientos), aún no existe la normativa que establezca los requerimientos y brinde la información detallada al respecto con el grado de obligatoriedad que se requiere [1].

En el contexto del desarrollo actual, el trabajo realizado durante esta etapa incluye el perfeccionamiento de bases técnicas y metodológicas que regulen las exigencias y requisitos a cumplimentar para la notificación y el reporte de los eventos adversos durante el transcurso de los ensayos clínicos; teniendo en consideración la revisión periódica y actualización de los documentos emitidos, acorde con el desarrollo las Agencias Reguladoras que rigen esta actividad en el ámbito internacional (Organización Mundial de la Salud – OMS, Food and

Drug Administration – FDA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA, Conferencia Internacional de Armonización - ICH, entre otros) [3-5]; de ahí que el objetivo fundamental de este trabajo fue elaborar el proyecto de regulación que establezca los aspectos esenciales y metodológicos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos (Fase I, II, y III).

Se realizaron 3 tareas esenciales: Revisión bibliográfica extensa, se caracterizó cuantitativamente la actividad de AEC y Modificación y se elaboró el proyecto de regulación: Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos (Fase I, II, y III).

Métodos

Se tomaron en consideración los resultados del trabajo realizado, la experiencia acumulada y el desempeño de la ARM nacional, en la actividad de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos y con la experiencia y el trabajo en comisión realizado por un grupo de especialistas (Instituto Finlay, CIM, CECMED) durante la 1ra. Conferencia de Reglamentación Farmacéutica, con el objetivo de contribuir al perfeccionamiento del desempeño de la actividad reguladora sobre los medicamentos.

Se describen a continuación las diferentes tareas identificadas y los procedimientos aplicados para el desarrollo de este trabajo, donde se incluyeron:

- Revisión bibliográfica, en la que se consultaron y revisaron las normativas, lineamientos, guías y regulaciones relacionadas con los Ensayos Clínicos, las BPC y con el reporte de eventos

adversos, en el ámbito internacional y nacional para conceptualizar y ubicar la temática en nuestro contexto [6-9].

- Análisis cuantitativo de los trámites de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos en el período que incluye desde 2001 a junio 2004, con el propósito de demostrar el incremento considerable del número de ensayos clínicos en los últimos años (Tabla 1).
- Revisión de los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO): Metodología para la Evaluación Clínica de las Solicitudes de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. PNO 01.009; Emisión de Certificados para Autorización de Ensayos Clínicos y Modificación de Ensayos Clínicos Autorizados. PNO 01.012 y Metodología para la realización de Auditorías a Ensayos Clínicos. PNO 06. 019.
- Para conformar una estructura y formato coherente del documento, se establecen un grupo de términos y definiciones, compatibilizadas con el ámbito regulador nacional [1,2] e internacional [8-10], en la base legal de la actividad, de manera tal que se facilite la comprensión y manejo de los aspectos esenciales y metodológicos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves (serios) e inesperados en los ensayos clínicos.
- Se propone una clasificación de los eventos adversos, teniendo en consideración su gravedad e intensidad y se incorpora el algoritmo para la relación de causalidad [11-13].
- Identificar y preparar el modelo del reporte de eventos adversos graves e inesperados y su instructivo correspondiente.
- Con toda la información recopilada se elabora el proyecto de regulación para

establecer los aspectos esenciales y metodológicos del Proyecto de Regulación: Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos (Fase I, II, y III)., teniendo en consideración, los datos generales del estudio, la información general del producto, los datos generales del sujeto, los datos sobre el Evento Adverso a reportar y datos del que reporta.

Resultados y Discusión

La revisión bibliográfica incluyó los documentos emitidos por las Agencias Reguladoras en el ámbito internacional (OMS, FDA, ICH) y nacional relacionados con la aparición, monitorización y reporte de los eventos adversos en los Ensayos Clínicos.

Con respecto a la evaluación cuantitativa, se demuestra que el número de ensayos clínicos autorizados entre 2001 y 2004 va en aumento.

En la Tabla 1 se presenta el comportamiento de los trámites de AEC y modificaciones, en el período que comprende de 2001 a junio del 2004 y se muestra a modo de ejemplo el total de ensayos clínicos con productos biológicos, que se han autorizado y modificado en los últimos 4 años, en el CECMED, de acuerdo con las fases de los estudios. La cifra es ascendente entre el año 2001 y 2002, de 19 asciende a 32 ensayos, en el resto de los años se mantiene oscilando alrededor de 30 estudios.

Como podemos observar el desarrollo acelerado de la Industria Biotecnológica, ha estimulado la realización de un elevado número de estudios clínicos, que transitan por las diferentes fases I y I/II, II, II/III y III con porcentajes 45,1; 47,3 y 7,6 respectivamente. Es evidente que existe

mayor porcentaje de Ensayos Clínicos Autorizados y Modificados en las fases I y I/II y II donde la evaluación de la seguridad y la reactividad son elementos fundamentales y es donde deben reforzarse la vigilancia activa de los eventos adversos para su notificación y reporte.

Se realizó la revisión de los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) relacionados, para garantizar que lo propuesto en esta metodología se corresponda con lo establecido en los mismos.

La importancia que reviste este análisis, conlleva la responsabilidad que tiene la Autoridad Reguladora de garantizar la protección, seguridad, derechos y beneficios, a los seres humanos (voluntarios sanos y pacientes) que se involucran en la investigación clínica de ahí la necesidad de establecer los aspectos esenciales y metodológicos de este Proyecto de Regulación.

Se estableció un grupo de términos y definiciones para conformar una estructura y formato coherente del documento propuesto como proyecto de regulación, asimismo, se propuso una clasificación de los eventos adversos, teniendo en consideración su gravedad e intensidad, se incorporó el algoritmo para la relación de causalidad y se identificó y preparó el modelo del reporte de eventos adversos graves e inesperados y su instructivo correspondiente.

Proyecto de Regulación

Requerimientos para la Notificación y el Reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados en los Ensayos Clínicos (Fase I, II, y III).

En el proyecto se incluyen:

- Generalidades.
- Términos y Definiciones.

- Sobre la CLASIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS.
- Para ESTABLECER LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD.
- Sobre la NOTIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS.
- Para el REPORTE DE LOS EVENTOS ADVERSOS.
- Otras consideraciones.
- Bibliografía.
- Anexos.
 - **Anexo. No 1** Modelo del Reporte de eventos adversos graves e inesperados.
 - **Anexo. No 2** Instructivo para el llenado del Modelo del Reporte de eventos adversos graves e inesperados.

I. GENERALIDADES

En este capítulo se plantean aspectos importantes de los estudios clínicos y las funciones del CECMED y se identifica la necesidad de esta regulación, para el perfeccionamiento del marco normativo de los ensayos clínicos en la ARM.

En el Capítulo II, se abordan términos y definiciones que resultan necesarios y de interés para el manejo de la regulación y se describen a continuación.

II. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

A los efectos de esta Regulación se entenderá por:

Autoridad Reguladora: Institución encargada de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en el país así como regular y comprobar lo referente al control externo de la calidad, a los efectos de la realización de los estudios toxicológicos, de farmacología animal y humana y de los ensayos clínicos terapéuticos, diagnósticos y profilácticos. Es el órgano que tiene el poder de regular los aspectos relacionados con el control de

la calidad de los productos farmacéuticos. En Cuba, es el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) la autoridad nacional designada por el Ministerio de Salud Pública para cumplir estas funciones. En ocasiones pueden ser denominadas también Autoridades Competentes en materia de Medicamentos.

Causalidad: Relación causa-efecto asociada a un evento luego de la administración de un medicamento. Combina criterios cronológicos con manifestaciones clínicas y puede ser remota, posible, probable o muy probable.

Documentación: Todo tipo de registros en cualquier forma (incluyendo, aunque no limitado a ello, registros escritos, electrónicos magnéticos y ópticos, escáners, rayos X, electrocardiogramas) que describan o registren los métodos y resultados de un ensayo, los factores que le afectan y las acciones realizadas.

Ensayo Clínico: Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto(s) en investigación, y/o a estudiar los parámetros farmacocinéticos de un producto(s) en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Ensayo Clínico Fase I: Estudios que incluyen la administración inicial de una nueva droga en investigación a los seres humanos. Se identifican plenamente como estudios de farmacología humana, aunque pueden ser realizados en otros momentos de la secuencia de investigación clínica del producto. Entre los aspectos que se involucran en el desarrollo de estos

estudios se encuentran: estimación de la seguridad y tolerabilidad; determinación de parámetros fármaco-cinéticos; valoración de parámetros farmacodinámicos (efectos farmacológicos) y tempranas evidencias de actividad terapéutica. Pueden ser llevados a cabo en voluntarios sanos o pacientes.

Ensayo Clínico Fase II: Son estudios en los que su objetivo principal es explorar el efecto terapéutico del producto en investigación en los pacientes. Tienen diseños muy variados que generalmente son aleatorizados y controlados. Objetivos importantes lo constituyen la determinación de las dosis y régimen posológico para la Fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica. Se incorporan en esta fase los estudios para evaluar el uso de medicación concomitante, efecto en poblaciones especiales y otros. Se llevan a cabo en pacientes con criterios de selección bien definidos y bajo un estricto monitoreo.

Ensayo Clínico Fase III: Son estudios en los que su objetivo principal es confirmar la eficacia terapéutica del producto en investigación en pacientes. Son diseñados para confirmar las evidencias de seguridad y eficacia acumuladas en la Fase II para la indicación propuesta y la población receptora. Se trata de estudios bien controlados con la intención de proveer la información adecuada para obtener el Registro para la comercialización. Estos ensayos pueden utilizarse para evaluar relación dosis respuesta, explorar el uso del producto en extensas poblaciones, en diferentes estadios de la enfermedad, o en combinación con otras drogas, así como para la administración por largos periodos, entre otros.

Evento Adverso: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que

se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este producto.

Evento adverso Grave (serio): Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:

- Produce la muerte del paciente,
- Amenaza la vida del paciente,
- Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente,
- Produce una incapacidad /invalidez significativa o persistente,
- Produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita.

Además, se consideran graves los acontecimientos médicos importantes que requieran tratamiento intensivo y emergente, por ejemplo, bronco espasmo alérgico en el domicilio, discrasias sanguíneas, convulsiones que no motiven la hospitalización y el desarrollo de drogodependencia o el abuso de drogas.

Investigador: Persona responsable de la realización de un ensayo clínico en el lugar del ensayo. Si el ensayo lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado Investigador Principal.

Monitor: Persona designada por el promotor o Centro Coordinador para que se encargue de realizar el acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de asegurar que el mismo es ejecutado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los

Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT, PNO), las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores pertinentes. El monitor deberá estar calificado y poseer la suficiente experiencia que le permita una supervisión adecuada.

Monitoreo: El acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, Procedimiento Estándar de Operación (PEO), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables.

Notificación: Acción y efecto de informar, dar aviso, hacer saber de forma inmediata y rápida los eventos adversos procedentes de una investigación clínica en curso autorizada por el CECMED.

Producto en Investigación o estudio: Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo utilizada como referencia en un ensayo clínico, incluyendo un producto registrado, cuando es usado o presentado (formulado o envasado) de una forma diferente a la autorizada, o cuando es usado para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional de un uso establecido.

Promotor: Individuo, Compañía, Institución u Organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección y/o financiamiento de un ensayo clínico.

Reacción adversa: Todas las respuestas nocivas e involuntarias a un producto en investigación, a cualquier dosis, se considerarán reacciones adversas al producto en investigación, durante la experimentación clínica, previa a la aprobación de un nuevo producto o nueva aplicación del mismo, particularmente cuando las dosis terapéuticas no estén establecidas.

La reacción adversa al fármaco se considerará cuando entre un producto y el evento adverso existe una posibilidad razonable de relación causal, o que no se pueda descartar una relación entre ambos.

Respecto a productos comercializados: una respuesta a un medicamento que es nocivo e involuntario y que se produce a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedades para la modificación de la función fisiológica.

Reacción adversa Inesperada: Reacción adversa de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto (Manual del investigador para la investigación de un producto no aprobado o prospecto /ficha técnica de las características de un producto aprobado).

Reporte de Eventos adversos: Reporte que entrega el promotor a la autoridad reguladora de los eventos adversos procedentes de las de investigación clínica en curso, el cual no tiene que realizarse de forma inmediata y donde debe existir relación de causalidad.

Sitio del Ensayo o Sitio de investigación: Lugar donde se realizan las actividades relacionadas con el ensayo.

Sujeto: Ser humano (voluntario sano o enfermo) que participa en la ejecución de un ensayo clínico.

III. SOBRE LA CLASIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

Los eventos adversos se clasifican según su intensidad en leve, moderada y severa y según la gravedad (seriedad), en graves (serios) y no graves (no serios).

Leves: Evento Adverso que el sujeto tolera bien, causa mínimas molestias y no interfiere con las actividades cotidianas.

Moderados: Evento Adverso que es lo suficientemente molesto como para impedir o interferir las actividades cotidianas.

Severos: Evento Adverso que impide las actividades cotidianas

Al respecto no existe una clara diferencia entre los términos “grave (serio)” y “severo”, que no son sinónimos. El término “severo” describe la intensidad de un evento específico; por ejemplo, el Infarto del Miocardio que es un evento adverso grave (serio), puede ser leve, moderado o severo; sin embargo, un evento de menor significación clínica, tal como la cefalea, pudiera ser severa.

IV. PARA ESTABLECER LA RELACIÓN DE CAUSALIDAD

En la actualidad existen diversos criterios estándares aceptados internacionalmente para definir dicha relación; es importante identificar en los protocolos de investigación qué algoritmo se utilizará para especificar las categorías causales. Se ejemplifica con la clasificación utilizada por la OMS para establecer las categorías de causalidad:

Muy probable/ seguro: Evento clínico con una relación temporal creíble con el medicamento y que no se puede explicar por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

Probable: Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento y que es improbable que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

Posible: Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento, pero que también podría ser explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

Improbable: Evento clínico con una relación temporal que hace improbable

una relación con el medicamento y que podría ser creíble que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

No relacionado: Evento clínico con una relación temporal con el medicamento que es incompatible con una asociación causal y que puede ser explicado por una enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

No evaluable /no clasificable: Evento clínico con información insuficiente para evaluarle.

V. Sobre la NOTIFICACIÓN DE LOS EVENTOS ADVERSOS

Se incluyen en este capítulo los aspectos generales y metodológicos para la notificación y reporte de los Eventos Adversos

- 5.1 Serán objetos de Notificación todos los eventos adversos graves e inesperados que se presenten en los Ensayos Clínicos autorizados por el CECMED, en las fases I, II, III.
- 5.2 La Notificación se hará al CECMED en las primeras 72 horas de ocurrido el evento adverso grave o inesperado y será de carácter obligatorio.
- 5.3 La notificación será responsabilidad del promotor, esta se realizará por cualquier vía posible, teléfono, e-mail, fax, personal y otras. Puede efectuarla el investigador principal, el investigador promotor o el monitor.
- 5.4 La notificación se realizará directamente por el Departamento de Secretaría del CECMED.
- 5.5 En todos los casos la notificación debe incluir:
 - Datos generales del paciente (iniciales, edad, sexo, raza).
 - Producto en Investigación.

- Sitio de Investigación.
- Investigador.
- Promotor.
- Evento adverso (fecha de ocurrido, breve descripción y acción tomada de inmediato)
- Datos del que notifica (nombre y apellidos, cargo, dirección, teléfono)

VI. Para el REPORTE DE LOS EVENTOS ADVERSOS

Se incluyen en este capítulo los aspectos generales y metodológicos para la notificación y reporte de los Eventos Adversos.

- 6.1 Serán objeto de reporte, todos los eventos adversos graves e inesperados notificados con relación de causalidad posible, probable o muy probable que se presenten en el transcurso de los Ensayos clínicos autorizados por el CECMED en las fases I, II, III.
- 6.2 El modelo del Reporte de eventos adversos graves e inesperados con relación de causalidad y la documentación anexa referente al evento adverso presentado debe ser entregado al CECMED a los 7 días si el evento adverso es fatal o compromete la vida del sujeto, de no ser así el tiempo de reporte será de 15 días.
- 6.3 Si en la fecha propuesta para la entrega del Reporte no se ha concluido la investigación del evento adverso, se entregará al CECMED un reporte inicial con los datos obtenidos hasta el momento y se completará la información con un Reporte adicional, el cual no debe exceder su entrega a los 30 días del reporte inicial.
- 6.4 El Reporte se entregará en el modelo creado al efecto, que aparece como

anexo en esta Regulación (anexo 1) y su llenado debe corresponderse con lo que se establece en el instructivo adjunto (anexo2).

6.5 La información que debe contener EL REPORTE DE LOS EVENTOS ADVERSOS, incluye:

- **Datos generales del estudio** (Nombre, código, fase, diseño, sitio de investigación, nombres y apellidos del investigador).
- **Información general del producto** (Producto en investigación, lote (s), fortaleza, dosis, vía(s) de administración, indicaciones).
- **Datos generales del sujeto** (iniciales, edad, sexo, raza, peso y talla, fecha y No de inclusión, fecha de inicio del tratamiento).
- **Datos sobre el Evento Adverso a reportar.** En todos los casos se describirá:
 - a) *Tipo de Evento Adverso y características. Se realizará la descripción del evento adverso reportado, tiempo de aparición después de la administración del producto, conducta a seguir, si cedió, solo o fue necesario la administración de medicación concomitante, referir cuál, si hubo que suspender el producto en investigación y si requirió hospitalización (qué tiempo, tratamiento administrado, y otras).*
 - b) *Relación de causalidad y análisis de la misma.*
 - c) *Consecuencias que se producen, hospitalización, invalidez, muerte, etc.*
- **Datos relacionados con el Reporte** (Día, fecha y hora del reporte al promotor, día, fecha y hora del

reporte al CECMED, nombre y apellidos y cargo de la persona que reporta).

VII. OTRAS CONSIDERACIONES

En el capítulo se incluyen aspectos relacionados con la posición de la ARM, ante la notificación y reporte de los Eventos Adversos.

- 7.1 El CECMED tiene la potestad de realizar las investigaciones a los eventos adversos reportados en dependencia de los tipos de eventos presentados, magnitud, producto en investigación, población diana que abarque el estudio.
- 7.2 Teniendo en consideración los resultados de la investigación que se realice, podrán cancelarse o detenerse los estudios en curso.
- 7.3 El CECMED como Autoridad Reguladora podrá solicitar información complementaria para el caso que considere necesario.

Conclusiones

Finalmente se puede concluir que se hizo una amplia revisión de los documentos emitidos por las Agencias Reguladoras en el ámbito internacional (OMS, FDA, ICH), se caracterizó desde el punto de vista cuantitativo la actividad de Autorización de Ensayos Clínicos, se elabora la propuesta del Proyecto de Regulación: Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos que establece los aspectos metodológicos fundamentales, se diseñó y propone el modelo del Reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados y su instructivo correspondiente. El establecimiento de esta metodología contribuye a regular, controlar y comprobar el cumplimiento de

las BPC en los ensayos clínicos que se ejecutan en el país y a impulsar la monitorización activa de las instituciones promotoras, que nos permitan obtener mayor información y en consecuencia, un mejor análisis y control de los eventos adversos.

Se recomienda continuar trabajando para poner en circulación este proyecto a la mayor brevedad, elaborar una propuesta de implementación por etapas e incluirla en el proceso de circulación del proyecto e iniciar las actividades relacionadas con la implementación de esta Regulación en los Centros Promotores, las Instituciones y la ARM.

Referencias bibliográficas

- [1] Orta SD, Sánchez CA, Pérez RO, Sánchez R. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.
- [2] CECMED (Cuba). Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: El Centro; 2000.
- [3] Frequency of adverse drug reactions. Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs. Report from CIOMS Working Group III, Geneva 1995. *Chapter 5, Good Safety Information Practices.*
- [4] Guidance for Industry. Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines. CBER. CDER. FDA. March 2001.
- [5] WHO. Global Programme for vaccines and immunization. Expanded programme on immunization: Surveillance of adverse events. Geneva 1997
- [6] Spilker, B. Guide to clinical trials. Raven Press, New York 1991.
- [7] Safety Reporting Requirements: Proposed Rule Victor F. C. Raczkowski, M.D., M.S. Director, Office of Drug Safety. FDA
- [8] Side Effect - Adverse Reaction - as adopted by National Centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme, September 1991. British Medical Journal 304: 465, 22 February 1992.
- [9] ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Safety Data Management.: Definitions and Standards for Expedited Reporting. E2A. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 27 October 1994 by the ICH Steering Committee.
- [10] ICH. Guidance for Industry. E2BM Data Elements for Transmission Of Individual Case Safety Reports. CDER. CBER.. April 2002
- [11] Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration June 19, 2003
- [12] CFR Sec. 310.305 marketed prescription drugs for human use without approved new drug applications. FDA
- [13] CFR Sec. Sec.312.32 IND safety reports. FDA

Recibido: 10 de septiembre de 2004

Aceptado: 20 de septiembre de 2004

Tabla 1. Ensayos Clínicos con Productos Biológicos, según fase. CECMED. 2001 – 2004.

FASE	TRÁMITES									
	2001		2002		2003		2004*		Total	
	AEC	MOD	AEC	MOD	AEC	MOD	AEC	MOD	No	%.
I y I/II	6	3	8	3	11	2	5	4	42	45,1
II	9	0	9	6	7	7	4	2	44	47,3
II/III y III	1	0	4	2	0	0	0	0	7	7,6
TOTAL	16	3	21	11	18	9	9	6	93	100

* Incluye hasta Junio del 2004

Leyenda:

AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico.

MOD AEC: Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos.

PUNTOS A CONSIDERAR EN LA EVALUACIÓN CLÍNICA DE VACUNAS COMBINADASL. Fernández¹, Y. Díaz², P.A. Díaz³, J. Menéndez², S.D. Orta¹¹Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED)²Instituto Finlay³Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB)**Resumen**

El desarrollo y evaluación de vacunas combinadas es inminente y tiene ventajas significativas. Los ensayos clínicos en vacunas obedecen a un esquema diferente de evaluación y merecen consideraciones especiales, las vacunas combinadas. El objetivo de este trabajo fue identificar los puntos a considerar en la evaluación clínica de las mismas, con vistas a la elaboración de normativas específicas. Para ello se realizó revisión bibliográfica; análisis cuantitativo de los trámites de AEC y Modificación en vacunas y de vacunas registradas y la elaboración de los aspectos críticos a considerar en su evaluación. Se revisaron los documentos emitidos por las Agencias Reguladoras en el ámbito internacional (Organización Mundial de la Salud, Food and Drug Administration, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products). La caracterización cuantitativa mostró que del total de trámites autorizados en vacunas (22), el 27,2 % (6) corresponden a vacunas combinadas y que 5 (41,6%) de las 12 vacunas registradas corresponden a vacunas combinadas, identificándose los puntos fundamentales a considerar para la evaluación clínica de vacunas combinadas.

Palabras claves :Vacunas Combinadas, Ensayos Clínicos, Seguridad, Inmunogenicidad, Eficacia

Introducción

Las vacunas se encuentran entre las intervenciones en salud más asequibles y efectivas disponibles hoy en día. El desarrollo, introducción y uso de las vacunas en todos los países, industrializados y en vías de desarrollo, han tenido como consecuencia importantes progresos contra muchas enfermedades devastadoras de la Humanidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1].

La combinación de vacunas no es un fenómeno nuevo, por el contrario, han sido usadas por más de 50 años, así por ejemplo, la DPT comenzó a usarse en el año 1949; IPV en el 1955; la OPV en 1961 y PRS en 1971 [2].

Las vacunas combinadas se definen como la mezcla de 2 o más inmunógenos para la prevención de múltiples enfermedades o para prevenir una enfermedad causada por diferentes serotipos del mismo organismo o la combinación de ambas. [2].

El desarrollo y evaluación de vacunas combinadas es inminente, constituye un esfuerzo importante para la Salud Pública y se le ha prestado gran atención por las ventajas significativas que estas representan, pues: simplifican y armonizan el esquema de vacunación; reducen el número de inyecciones; menos trauma y dolor; mejoran la tasa de vacunación de niños pequeños; facilitan la introducción de nuevas vacunas; menos exposición a aditivos (preservativos, adyuvantes, estabilizadores); menos visitas médicas que necesita el niño para estar inmunizado; disminución de los costos de distribución de las vacunas; permiten, en general, una reducción importante de los costos de los programas de inmunización al disminuir el material de inyección, el número de consultas médicas, el gasto de conservación (cadena de frío) y el almacenamiento del material; sin dejar de mencionar que también existen algunas desventajas por la posible interferencia inmunológica entre antígenos; la

disminución de la inmunogenicidad de alguno de los componentes de la combinada, lo cual habría que ver su significación clínica en estudios de postcomercialización y la mayor posibilidad de complicaciones por aumento de la reactogenicidad [3].

En el momento actual existe un gran desarrollo de investigación dirigido a la creación de las vacunas combinadas que incluyen 4, 5 ó más antígenos, dando entrada a nuevas vacunas desarrolladas en los últimos años y otras que se encuentran actualmente en fase de desarrollo por lo que su evaluación clínica constituye un reto [4].

Por tanto, la introducción de las vacunas combinadas en los Programas Nacionales de Inmunizaciones (PNI) constituye una realidad. Cuba posee un magnífico PNI, que protege a su población infantil contra 12 enfermedades aplicadas la mayoría mediante inyectables, el cual tendría un cambio beneficioso al reducir éstas mediante la introducción de nuevas vacunas combinadas.

Los ensayos clínicos en vacunas obedecen a un esquema diferente de evaluación y merecen consideraciones especiales, las vacunas combinadas [5]. Para darle cumplimiento a este propósito, nos planteamos como objetivo fundamental identificar los puntos a considerar en la evaluación clínica de vacunas combinadas, como base la elaboración de una futura regulación, que norme al respecto.

Se realizaron 3 tareas esenciales: Revisión bibliográfica extensa; caracterizar cuantitativamente la actividad de AEC y Modificación en vacunas y de vacunas registradas; y describir los aspectos críticos a considerar en la evaluación de vacunas combinadas.

Métodos

Se tomaron en consideración los resultados de la labor realizada, la experiencia acumulada y el desempeño de la ARM nacional, en la actividad de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos y la experiencia y el trabajo colectivo realizado por un grupo de especialistas de diferentes instituciones (Instituto Finlay, CIGB, CECMED) durante la 1ra Conferencia de Reglamentación Farmacéutica, con el objetivo de contribuir al perfeccionamiento del desempeño de la actividad reguladora sobre los medicamentos.

Se describen a continuación los procedimientos aplicados para el desarrollo de este trabajo, donde se incluyeron:

- Revisión bibliográfica, en la que se consultaron las normativas, lineamientos, guías y regulaciones relacionadas con la evaluación de vacunas combinadas, en el ámbito internacional y nacional para conceptualizar y ubicar la temática en nuestro contexto.
- Análisis cuantitativo de los trámites de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos en vacunas en el periodo que incluye desde 2001 a junio 2004; con el propósito de demostrar el incremento del número de ensayos clínicos con vacunas combinadas entre 2001 2004.
- Análisis cuantitativo de las vacunas registradas.
- Elaboración de la propuesta de cuáles son los puntos a considerar en la evaluación clínica de vacunas combinadas

Toda la información recopilada se ordena y se tabula para su mejor comprensión.

Resultados y Discusión

La revisión bibliográfica incluyó los documentos emitidos por las Agencias Reguladoras en el ámbito internacional (Organización Mundial de la Salud -OMS, Food and Drug Administration - FDA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA) relacionados con los aspectos regulatorios y guías para la evaluación de las vacunas combinadas. Desde el punto de vista conceptual [6-8] no difieren de una agencia a otra las definiciones de vacunas combinadas, así por ejemplo:

EMEA, la define como, productos dirigidos a:

- a) *proteger contra una enfermedad infecciosa causada por diferentes cepas o serotipos de un organismo.*
- b) *proteger contra múltiples enfermedades infecciosas.*
- c) *la combinación de (a) y (b).*

En términos técnicos son considerados vacunas combinadas:

- la mezcla de dos vacunas separadas en un vial, previo a la administración.
- el uso de by-pass o jeringuillas de 2 cámaras conteniendo una vacuna diferente en cada cámara.
- vacunas en las cuales los componentes son combinados en la etapa final de formulación.

FDA, la define como, dos o más organismos vivos, organismos inactivados o antígenos purificados combinados o por el fabricante o mezclados inmediatamente antes de su administración dirigido a:

- a) *prevenir múltiples enfermedades.*
- b) *prevenir una enfermedad causada por diferentes cepas o serotipos del mismo organismo.*

Las vacunas de vectores y las vacunas conjugadas son vacunas combinadas, cuando la prevención de la enfermedad

causada por el organismo vector o el carrier es una de las indicaciones de la combinación.

OMS, la define como, dos o mas inmunógenos de vacunas en una preparación mezclada físicamente dirigida a prevenir múltiples enfermedades o a prevenir una enfermedad causada por diferentes serotipos (o serogrupos) del mismo organismo.

La mezcla puede ocurrir como un paso de fabricación o pudiera ser realizado por profesionales de cuidado de salud en el sitio antes de la administración y de acuerdo a las instrucciones del envase.

Luego de la revisión del estado del arte de las vacunas combinadas [9-14], resultan interesantes algunos elementos relacionados con las normativas o guías para la evaluación clínica de las mismas que se refieren a los aspectos generales que se deben tener en cuenta para la evaluación en cuanto a seguridad, inmunogenicidad y eficacia. Entre los más importantes se destacan que los ensayos clínicos deberán demostrar no inferioridad comparada con las vacunas individuales administradas separadas, pero simultáneamente; que deben realizarse estudios controlados y aleatorizados para demostrar seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna combinada y mostrar y que deberán demostrar las ventajas terapéuticas de la asociación en relación con el uso individual de las vacunas por separado.

Con respecto a la evaluación cuantitativa, se demuestra que el número de ensayos clínicos con vacunas combinadas autorizados para Ensayos Clínicos entre 2001 y 2004, va en aumento debido a las ventajas significativas que estas representan.

La Tabla 1 muestra los trámites de autorización y Modificación de Ensayos

Clínicos con vacunas combinadas en el período 2001- junio2004.

Al realizar el análisis se destaca que del total de trámites autorizados en vacunas (22), el 27,2 % (6) corresponden a vacunas combinadas, lo que permite realizar una valoración positiva del trabajo realizado en el proceso de evaluación clínica, asimismo se observa un incremento en la realización de estudios con vacunas combinadas lo que conlleva a un esquema diferente de evaluación clínica por lo que merecen consideraciones especiales.

Los productos evaluados se corresponden con 3 AEC con la vacuna tetravalente DPT-HB, 1 AEC y 1 Modificación con la pentavalente DPT-Hib-IPV y 1 AEC recientemente aprobado con la vacuna bivalente HB-Hib.

Con relación al Registro sanitario se cuenta con un total de 12 vacunas, 10 de producción nacional y 2 de importación, de ellas, 5 corresponden a vacunas combinadas producidas por el Instituto Finlay (Tabla 2).

Lograr el desarrollo de vacunas combinadas constituye una de las líneas de trabajo de los centros promotores de vacunas y en estos momentos se labora en la obtención de futuras combinaciones las cuales deben ser evaluadas en ensayos clínicos para lograr finalmente su registro. Le corresponde a la ARM en primer lugar, durante la etapa de investigación - desarrollo de un medicamento, velar por la protección y seguridad al individuo que participa en los ensayos clínicos, posteriormente por la garantía de la calidad, seguridad y eficacia del medicamento que se Registra para su comercialización, y en última instancia, para contribuir a darle solución a las situaciones del cuadro de morbimortalidad en nuestro Sistema Nacional de Salud, por tanto, adquiere relevante importancia la

evaluación clínica de las vacunas y dentro de ellas merecen consideraciones especiales el estudio de las vacunas combinadas por lo que se elabora la propuesta de cuáles son los **puntos a considerar en la evaluación clínica de vacunas combinadas.**

Aspectos Generales

- Los ensayos clínicos deberán demostrar no inferioridad comparada con las vacunas individuales administradas separadas, pero simultáneamente.
- Deberán realizarse estudios controlados y aleatorizados para demostrar seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna combinada.
- Los ensayos clínicos en vacunas combinadas deberán demostrar las ventajas terapéuticas de la asociación en relación con el uso individual de las vacunas por separado.
- Podrán diseñarse estudios de postcomercialización para evaluar la seroprevalencia en los individuos y conocer el impacto de la vacuna en el cuadro de morbilidad del Sistema Nacional de Salud.

Para la Evaluación de Seguridad

- La seguridad de la vacuna combinada no debe ser inferior a la de las vacunas por separado.
- Los estudios de seguridad comparativa deben ser aleatorizados y controlados.
- En caso de que el cegaje no sea posible, debe quedar bien descrita la forma en que se evitará el sesgo.
- Debe evaluarse la influencia sobre los diferentes sitios de la inyección y la vía de administración.
- La monitorización de los eventos adversos debe ser activa; para las

recombinantes y/o inactivadas deben durar una semana, mientras que para las vacunas vivas deben seguirse por dos semanas.

- El seguimiento posterior, para ambos grupos, debe hacerse hasta los treinta días.
- En la evaluación de los eventos locales la vacuna combinada debe ser comparada con el componente individual que sea más reactogénico.
- La evaluación de los eventos adversos se debe hacer acorde a la vacuna administrada y a la edad de los participantes en el estudio.
- Se deben realizar estudios de factibilidad para acumular datos sobre la frecuencia de los eventos adversos locales y sistémicos, luego deben hacerse grandes estudios, con tamaño adecuado, para evaluar eventos adversos serios, pero no frecuentes.
- Los estudios no controlados pre-licenciamiento pueden brindar información adicional sobre la seguridad. En ocasiones pueden requerirse estudios post-licenciamiento para evaluar el potencial para raras, pero serias reacciones adversas.
- La presentación de una reacción adversa grave, posiblemente relacionada con la vacunación, durante el ensayo clínico, debe ser suficiente para cuestionar la seguridad del producto.

Para la Evaluación de Inmunogenicidad

Se considera la variabilidad biológica y otros aspectos variables, entre ellos:

- La hipótesis nula, para vacunas combinadas, demostrará inferioridad con respecto a las no combinadas. Los EC deben diseñarse para rechazar la hipótesis, ya que siendo la vacuna

combinada no inferior, es por lo tanto similar, lo cual sería la confirmación de la hipótesis alternativa.

- Los EC deben tener suficiente poder estadístico, para excluir las diferencias significativas entre las MGT o los niveles de seroconversión.
- Debe evaluarse la inmunogenicidad de todos los componentes de la vacuna combinada (antígenos independientes o serotipos) e idealmente compararla con las que se administran de forma independiente y se utilizan como grupo control.
- La información relacionada con la protección inmunológica es crítica y debe ser definida prospectivamente en el protocolo.
- La significación clínica de las diferencias estadísticas para cada respuesta debe definirse en el protocolo clínico
- Deben demostrarse no solo los niveles de anticuerpos (seroprotección), sino también la calidad de los mismos, por ejemplo: afinidad, funcionalidad, reconocimiento de epítopes, otros.
- Los cambios en las dosis o en el esquema de dosis para los componentes individuales deben tener el soporte de los datos clínicos.
- Debe demostrarse no solo los niveles de anticuerpos (seroprotección), sino también la calidad de los mismos, por ejemplo: afinidad, funcionalidad, reconocimiento de epítopes, otros.
- Para vacunas combinadas de diferentes cepas o serotipos de un mismo agente etiológico cada componente deberá mostrar inmunogenicidad en la combinación.

- La estrategia de evaluación clínica en el desarrollo de la vacuna debe considerar desde un inicio la seroprotección, midiendo los niveles de anticuerpos y/o seroconversión

Para la Evaluación de Eficacia

- Es preciso demostrar la eficacia de cada uno de los componentes de la vacuna combinada.
- Realizar estudios prospectivos, randomizados, controlados.
- Describir objetivos que pueden ir desde la disminución de la incidencia de la enfermedad hasta una correlación de protección bien establecida.
- La asociación entre protección y enfermedad clínica debe quedar bien demostrada.
- Debe considerarse la protección inmunológica como la relación entre cantidad y calidad de los anticuerpos, en ocasiones esta es inferida por datos obtenidos de surveys serológicos en población inmunizada (difícil interpretación).
- La elevación de ciertos niveles de anticuerpos en una proporción significativa, en la población diana, puede servir de base al Registro, en ausencia de estudios adicionales de eficacia.
- Estudios de vacunas combinadas constituidos por componentes previamente Registrados en los que se demostró eficacia, pueden incorporarse como referencia de apoyo al producto combinado.
- Los datos de inmunogenicidad pueden usarse como puente de la existencia de eficacia, así como, estudios comparativos en los que haya existido una buena correlación de protección.
- Los anticuerpos inducidos por las vacunas combinadas pudieran ser más bajos, por lo que el productor debe suministrar información o datos que apoyen la premisa de que la baja respuesta no afecta la eficacia de protección del producto.
- Los estudios de “caso control” no son predilectos para estudios de eficacia, hay situaciones en que pueden ser aceptables. En estos casos, las medidas tomadas para minimizar el sesgo deben ser descritas en detalles en el protocolo.
- Los estudios para demostrar eficacia, con vacunas combinadas, con diferentes serotipos, pueden basarse en estudios epidemiológicos que buscan la incidencia de la enfermedad y datos sobre serotipos en la población diana.
- Consideraciones especiales se deben tener con la demostración de eficacia para las vacunas que contienen diferentes serotipos o cepas para un mismo agente etiológico.

Conclusiones

Finalmente, se puede concluir que se hizo una amplia revisión de los documentos emitidos por las Agencias Reguladoras en el ámbito internacional (OMS, FDA, EMEA), relacionados con los aspectos regulatorios y guías para la evaluación de las vacunas combinadas, se caracterizó desde el punto de vista cuantitativo la actividad de Autorización de Ensayos Clínicos en vacunas en el CECMED y las vacunas registradas, resultando significativo que el 27,2% corresponde a estudios clínicos en vacunas combinadas y que 5, el 41,6%, de las 12 vacunas registradas corresponden a vacunas

combinadas, identificándose los puntos fundamentales a considerar para su evaluación clínica.

Se recomienda que se tomen como base los puntos a considerar que se exponen en esta presentación, para continuar trabajando en la elaboración de una normativa que establezca los aspectos regulatorios, metodológicos y administrativos en la estrategia de la evaluación clínica de las vacunas combinadas.

Referencias bibliográficas

- [1] WHO Department of Vaccines and other Biologicals. Review of existing documents on planning, performance and assessment of clinical studies on vaccines Geneva, 1999.
- [2] Combination Vaccines: Defining and Addressing Current Safety Concerns. Neal A. Halsey. Institute for Vaccine Safety. Johns Hopkins University, Baltimore. (Suppl 4); 2001
- [3] Practical Considerations Regarding the impact on immunization. Schedules of the Introduction of New Combined Vaccines. Neal A. Halsey. Johns Hopkins University. School of Hygiene and Public Health.
- [4] Third Advanced Vaccinology Course. Annecy France, 2002.
- [5] Orta SD, Sánchez CA, Pérez RO, Sánchez R. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.
- [6] EMEA. Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines. London, 23 July 1998. CPMP/BWP/477-97.
- [7] Guidance for industry for the evaluation of combination vaccines for preventable diseases: Production, Testing and Clinical studies. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research (1997).
- [8] WHO guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (draft) (2001)
- [9] Centers for Disease Control and Prevention. Combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR*: 1999; 48/No RR5): 1-2
- [10] Horne DA, Lachenbruch AP, Getson RP, Hsu SH. Analysis of studies to evaluate immune response to combination vaccines. *Clin. Infect. Dis* 2001; 33(suppl4): s306-11.
- [11] US Department of Health and Human Services, Food Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. April 1997 Guidance for Industry for the evaluation of combination vaccines for preventable diseases: Production, Testing and Clinical Studies.
- [12] Note for guidance on pharmaceutical and biological aspects of combined vaccines. CPMP/BWP/477/97 (1998).
- [13] Note for guidance on clinical evaluation of new vaccines. CPMP/EPW/463/97 (1998).
- [14] Points to consider for the evaluation of combination vaccines: Production, Testing and Clinical Study. CBER (draft) (1995).

Recibido: 12 de septiembre de 2004

Aceptado: 25 de septiembre de 2004

Tabla 1. Trámites de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos con Vacunas Combinadas. CECMED, 2001 – 2004.

AÑOS	TRÁMITES					
	AEC		MOD AEC		Total	
	Vac	Vac. Comb.	Vac	Vac. Comb.	Vac	Vac. Comb.
2001	3	1	1	0	5	1
2002	5	1	2	1	7	2
2003	3	2	1	0	4	2
2004*	0	1	1	0	1	1
TOTAL	11	5	5	1	16	6

* Incluye hasta Junio del 2004.

Leyenda:

AEC: Autorización de Inicio de Ensayo Clínico.

MOD AEC: Modificación de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos.

Vac.: vacunas.

Vac. Comb.: vacunas combinadas.

Tabla 2. Vacunas Combinadas Registradas en Cuba. CECMED, 2004.

Contenido	Nombre Comercial	Promotor
DT	Va-DifTet	Finlay
DTP	DPT	Finlay
DPT - HB	Trivac HB	CIGB
Antimeningocócica (B y C)	Va-mengoc	Finlay
Antileptospirósica Bivalente	Leptospira Bivalente	Finlay
Antileptospirósica Trivalente	Vax-Spiral	Finlay

¿CÓMO PUBLICAR?

Estimado Colega:

Por la presente informamos a usted, que como parte de su política editorial, el CECMED distribuirá en el primer trimestre de cada año el Anuario Científico, dedicado a publicar artículos relacionados con la actividad de Reglamentación Farmacéutica de autores nacionales, de otros países y de organizaciones vinculadas a la temática. Esta constituye su segunda edición, Anuario Científico, 2004.

Para complementar su distribución y garantizar en el tiempo previsto la calidad de su proceso de revisión, edición e impresión necesitamos que las propuestas de artículos nos sean enviadas antes del día 15 de septiembre de cada año.

Le adjuntamos el formato requerido para ello.

- Reseñas y logros de la investigación y su desarrollo, hasta 14 cuatillas.
- Resultados de trabajo experimental y resúmenes de trabajos para tesis de grado científico, hasta 12 cuatillas.
- Otros artículos de divulgación o comunicaciones (noticias), hasta 6 cuatillas

Los trabajos deben escribirse a doble espacio, con márgenes no inferiores a 2,5 cm y de 28 a 30 líneas por cuatillas en letra Time New Roman 123 puntos. Cada línea debe tener 60 golpes de máquina para un total en la cuatilla de 1800 caracteres.

Todas las páginas se numeraran con arábigos y consecutivamente a partir de la primera. La versión impresa debe acompañarse de un disquete de 3,5 pulgadas en lenguaje Microsoft Word, sin sangría, tabuladores o cualquier otro atributo de diseño (títulos centrados, justificaciones, espacios entre párrafos, etc). El disquete se le devolverá al autor.

Partes preliminares. Contendrá el título del artículo que no excederá las 15 palabras, debajo, el nombre y apellidos de los autores ordenados según su participación y en número no mayor de 6. Cada nombre irá precedido del último nivel académico alcanzado (DrC., DrCs.) o maestría (MSc), y seguido de un número volado, a partir del 1 y de forma consecutiva que identifique la institución a la cual pertenece el autor. Si el número de autores fuera mayor de 6, se aclarará por escrito y en hoja aparte, el aporte de cada uno en la investigación o preparación del artículo.

Finalmente, y debajo del nombre de los autores, aparecerá el nombre completo de la institución correspondiente con el número volado al final, igual al que aparece en los autores que coincida con estos de acuerdo con la institución en cuestión.

El trabajo se inicia con el resumen que debe ser informativo de 150 palabras como máximo, contenido de los propósitos, procedimientos empleados, resultados más relevantes y principales conclusiones al igual que cualquier otro aspecto novedoso. Se presentará a espacio simple.

El autor reflejará el contenido del documento a partir de 3 a 6 términos (palabras claves) al pie del resumen y en orden de importancia. Por su parte, el CECMED insertará los descriptores correspondientes a la indización de cada trabajo.

Partes del cuerpo. A doble espacio y a partir de las palabras claves, el autor desarrollará los párrafos que necesite para explicar el problema a investigar, presentar los antecedentes de los hechos hasta el momento de acuerdo con la bibliografía pertinente y definir los

objetivos. Hay que manifestar de forma breve y clara cuál es el propósito al escribir el artículo.

Métodos. Se presentan las descripciones generales de los métodos empleados. Incluye los métodos estadísticos. Se escribe en tiempo pasado.

Resultados. Es la parte esencial del artículo. El texto es la forma principal de presentar los resultados, los cuadros, tablas y figuras se usan para reforzar la información, no para duplicarla.

Las fotografías, gráficos, dibujos, esquemas, mapas, se denominarán figuras, tendrán numeración arábiga consecutiva y se identificarán con su correspondiente pie de figura. Las tablas llevarán el título en la parte superior. Tanto el título como el pie, se escribirán en cursiva y sin punto final la primera. Ejemplo:

Tabla 1. Actividad antimicrobiana demostrada en plantas.

Fig. 1. Curva de crecimiento del hongo *Aspergillus Nidulans*.

Las tablas deben elaborarse en Word, no en autoformato, no deben tener colores ni rellenos. Tanto las tablas como las figuras deben ubicarse al final del trabajo, en forma vertical, numeradas consecutivamente y mencionadas en el texto, es decir, no se intercalarán en el artículo.

El total de tablas y figuras ascenderá a 5 en cada trabajo. Los cuadros tienen el mismo formato que las tablas.

Los resultados se escriben en tiempo pasado.

Discusión. Debe ser un análisis de los resultados expuestos dentro de los conocimientos existentes sobre el tema. No debe repetir la información recogida en los resultados ni en la primera parte del cuerpo del trabajo. En este acápite, los tiempos verbales oscilarán constantemente entre el presente y el pasado.

Resultados y discusión, deben presentarse separados, toda vez que sea posible y dada las características del trabajo.

Conclusiones. No se presentarán aparte, sino como un párrafo conclusivo al final de la discusión.

Partes finales. Contendrá las referencias bibliográficas, los agradecimientos, anexos, apéndices.

Referencias bibliográficas. Se acotan en el texto del artículo numeradas en arábigo, consecutivamente según orden de aparición y en forma de superíndice. Después del párrafo conclusivo aparecerá la relación de estas referencias en el mismo orden del texto con un máximo de 6 autores, más de esta cifra, se pondrá la expresión "et al".

Se observará el ordenamiento de los elementos bibliográficos y el uso de los signos de puntuación prescritos en las normas de Vancouver.

Los agradecimientos se escriben entre el final del trabajo y el listado de las referencias, de forma breve y concisa.

Tanto el cuerpo como las partes finales, se escribirán a doble espacio en Times New Roman 12.

Sistema Internacional de Unidades (SI). Todos los resultados de laboratorio y otros, se informarán en unidades del SI o permitidas por este. Si se desea añadir las unidades tradicionales, estas se escribirán entre paréntesis.

Abreviaturas y siglas. Las precederá su nombre completo la primera vez que aparezcan en el texto. No figurarán en títulos ni resúmenes.

Los autores de Ciudad de la Habana, de otras provincias del país y residentes en el extranjero pueden enviar sus trabajos a:

Saiz@cecmmed.sld.cu

cecmmed.@cecmmed.sld.cu

Consejo Editorial