



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ARTÍCULO ESPECIAL

Ensayos clínicos con... ¿medicamentos? A propósito de 2 proyectos en enfermedad de Alzheimer y paludismo

R. Dal-Ré^{a,*} y X. Carné^b

^a Programa de Investigación Clínica, Fundació Pasqual Maragall, Barcelona, España

^b Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic, Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

Recibido el 20 de diciembre de 2012; aceptado el 13 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 3 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Ensayos clínicos;
Ley de investigación biomédica;
Regulación de la investigación clínica;
Enfermedad de Alzheimer;
Tomografía por emisión de positrones;
Radiotrazador;
Proteína β amiloide;
Paludismo;
Esporozoitos asépticos

KEYWORDS

Clinical trials;
Biomedical research act;
Clinical research regulation;
Alzheimer's disease;

Resumen La ley de investigación biomédica (LIB) regula la investigación en seres humanos pero no la relativa a los ensayos clínicos con medicamentos. Este artículo describe los fundamentos científicos y normativos por los que 2 proyectos que pueden ser observados como ensayos clínicos pueden seguir los requerimientos de la LIB. Uno es el estudio de tomografía por emisión de positrones con radiofármaco para determinar la presencia de proteína β amiloide en ciertas áreas del cerebro de adultos cognitivamente sanos. El otro es un estudio de infección controlada de paludismo en voluntarios sanos, mediante la inoculación de esporozoitos de *Plasmodium falciparum* asépticos, purificados y criopreservados. En ambos estudios, al incluir procedimientos invasivos, la LIB exige la autorización del estudio por las autoridades autonómicas competentes. Estos 2 estudios han sido los primeros que han utilizado este procedimiento normativo en Cataluña.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical trials with . . . drugs? Based on 2 projects in Alzheimer's disease and malaria

Abstract The biomedical research act (BRA) regulates clinical research in humans, but not that related to clinical trials with medicinal products. This article describes the scientific and regulatory foundations supporting 2 projects which could be observed as clinical trials, can follow the BRA requirements. One is a positron emission tomography study with radiopharmaceutical to determine the presence of amyloid- β protein deposition in certain areas of the brain of cognitively healthy adults. The other is a study on controlled malaria infection in healthy volunteers using the inoculation of aseptic, purified and cryopreserved *Plasmodium falciparum*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rdal-re@fpmaragll.org (R. Dal-Ré).

Positron emission tomography;
Radiotracer;
Amyloid- β protein;
Malaria;
Aseptic sporozoites

sporozoites. Since in both studies subjects undergo invasive procedures, the BRA requires the approval of the study by the relevant regional health authorities. These 2 studies have been the first ones that have used this regulatory procedure in Catalonia.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La regulación de la investigación clínica está en continua evolución y tiende a ser cada vez más compleja. A veces, las autoridades sanitarias entienden que ciertos estudios clínicos deben ser regulados por una vía que puede suponer una disminución de la carga administrativa para los investigadores. A continuación se describen 2 proyectos con productos que podían ser considerados como «medicamentos», pero que finalmente no lo fueron así. Esto condujo a que ambos proyectos discurrieran en su autorización administrativa por una vía diferente a la de los ensayos clínicos (EC) con medicamentos. En efecto, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) acordó con los promotores la realización de los proyectos según la ley de investigación biomédica (LIB; Ley 14/2007, de 3 de julio)¹, lo que permite soslayar el cumplimiento de la regulación de EC con medicamentos². Los 2 casos son un estudio observacional en la enfermedad de Alzheimer (EA), y un estudio de exposición controlada a *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) en seres humanos sanos «para estandarizar» un modelo *in vivo* de la enfermedad.

Primer caso: Estudio observacional en la enfermedad de Alzheimer

Aspectos clave de la enfermedad de Alzheimer en relación con el estudio ALzheimer y FAMILIAS

La definición de demencia se fundamenta en criterios diagnósticos³, que en la EA son *exclusivamente* clínicos^{4,5}. Los avances que se han producido en genética, bioquímica, biología celular y neurociencias en las últimas 3 décadas han cambiado la manera de pensar que tenemos sobre la EA⁶. En la actualidad, el proceso de la EA se entiende como un «continuo», desde los cambios neurodegenerativos en personas sin síntomas (fase preclínica) a la aparición del deterioro cognitivo (fase prodrómica) y el posterior cuadro de demencia^{7,8}. Los conocimientos adquiridos mediante los biomarcadores —neuroimagen y de las proteínas β amiloide (β A), tau y tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo (LCR)—representan un papel clave⁹. El hallazgo más temprano objetivado (fase preclínica) es la presencia de amiloidosis en el cerebro (con retención de trazadores específicos de amiloide para tomografía por emisión de positrones [TEP]) o en el LCR (con cambios en las concentraciones de β A, tau y tau fosforilada)^{7,8}, que puede llegar a prolongarse 15 o más años hasta la aparición de los síntomas¹⁰. El uso de biomarcadores que permitan conocer el estado de la β A en una persona sin síntomas de EA solo se concibe en el marco de un proyecto de investigación^{7,8}. Esto es así ya que, a falta de la validación de los crite-

rios diagnósticos y su valor predictivo a nivel clínico en la fase preclínica¹¹, las personas que se encuentren en esta fase pueden *no* progresar a la EA a lo largo de su vida⁷.

El estudio ALzheimer y FAMILIAS (ALFA) es un estudio de cohorte, longitudinal, a largo plazo, promovido por la Fundación Pasqual Maragall. En él participarán hijos de pacientes de EA esporádica, que, en la visita basal, serán cognitivamente sanos. Cada 3 años, los participantes realizarán diversas pruebas y procedimientos, entre ellos, la determinación de depósito de β A en el cerebro mediante TEP. En la visita basal se realizará una punción lumbar para extraer LCR. Mediante la TEP de β A se categorizará a los voluntarios como personas con TEP negativa y con TEP positiva (en la fase preclínica⁸). En este estudio la TEP permite saber si el participante (asintomático) está acumulando β A en su cerebro: la función de la TEP es, por tanto, fisiológica, y se llevará a cabo mediante la inyección intravenosa de un radiotrazador^{12,13}.

Legislaciones española y europea: aspectos clave en relación con la evaluación de un estudio clínico fisiológico con radiofármaco para tomografía por emisión de positrones

La legislación española considera los radiofármacos para TEP como medicamentos de uso humano^{14,15}. Desde 2004, el criterio de la AEMPS ha sido considerar que «no se puede llevar a cabo en España la administración de un radiofármaco a un sujeto en el marco de un proyecto de investigación biomédica, sin el sometimiento de dicho proyecto a la normativa aplicable a los EC»¹⁶. Entre los profesionales de medicina nuclear, investigadores, promotores y comités éticos de investigación clínica (CEIC) se aceptó este criterio, sin entrar a valorar en cada caso si el estudio en cuestión era o no un EC que debiera ser regulado por la normativa específica². En todo caso, es claro que el estudio mediante radiofármaco para TEP no cumple ninguna de las características que requiere la definición de EC, ni tampoco el radiotrazador cumple las características de «medicamento en investigación» (tabla 1)².

En 2008, la AEMPS publicó un documento de aclaraciones a la normativa de EC¹⁷. Lo primero que plantea es saber si un estudio es «un EC con medicamentos». El documento proporciona un algoritmo cuya lectura permite concluir que el estudio ALFA no puede ser considerado como un EC (anexo 1). Además, hace años la propia Unión Europea publicó¹⁸ un documento esclarecedor de la regulación de EC¹⁹: *En él se establece que «si el objeto del estudio es sólo una característica fisiológica, en donde la TEP se usa sólo para estudiar aquélla, es decir, no hay producto medicinal*

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3827204>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3827204>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)