

Curso

Medicina Personalizada de Precisión

De la teoría
a la práctica



27 Septiembre 2017

Módulo III: Investigación clínica en Medicina Personalizada de Precisión

Francisco Abad Santos

Servicio de Farmacología Clínica



Servicio de Farmacología Clínica



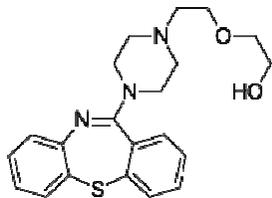
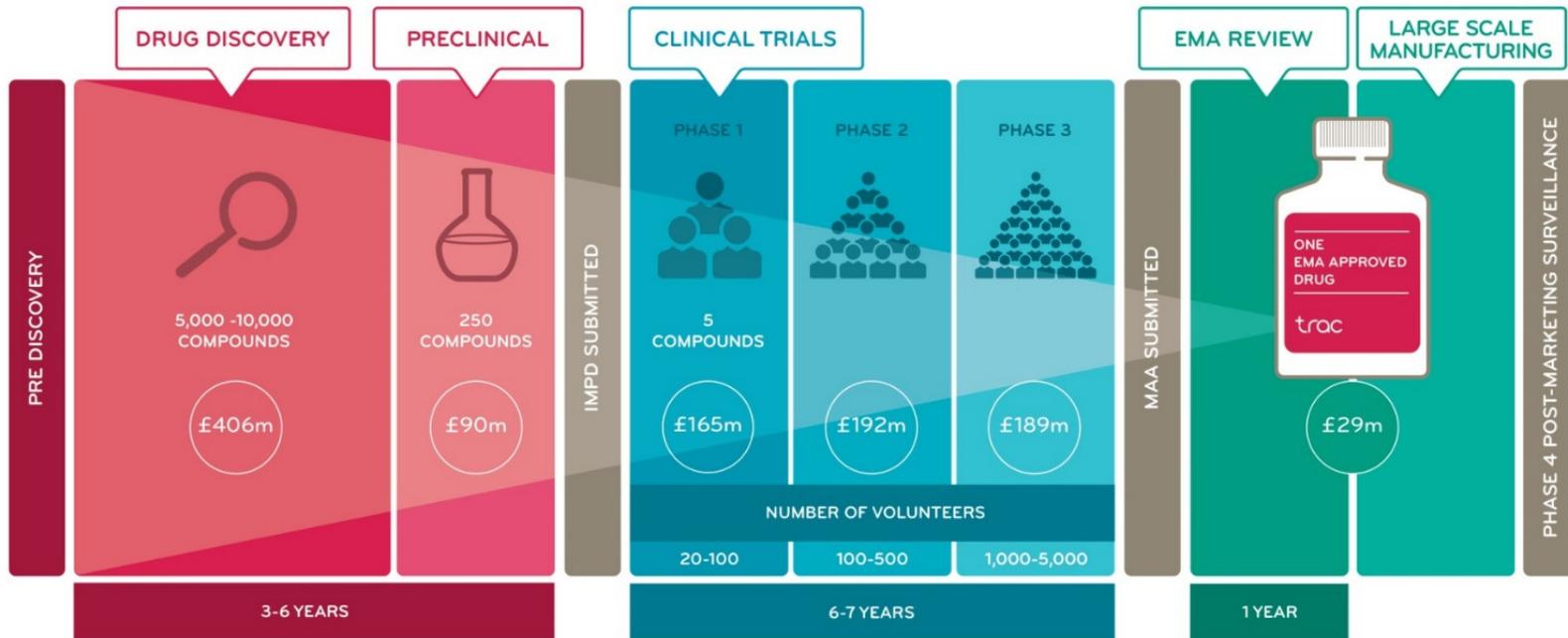
Índice

- **Desarrollo clínico**
- **Aspectos metodológicos: ¿Como se diseña un estudio de investigación?**
- **Utilización de biomarcadores en los ensayos clínicos**

Índice

- **Desarrollo clínico**
- Aspectos metodológicos: ¿Como se diseña un estudio de investigación?
- Utilización de biomarcadores en los ensayos clínicos

Desarrollo de un medicamento

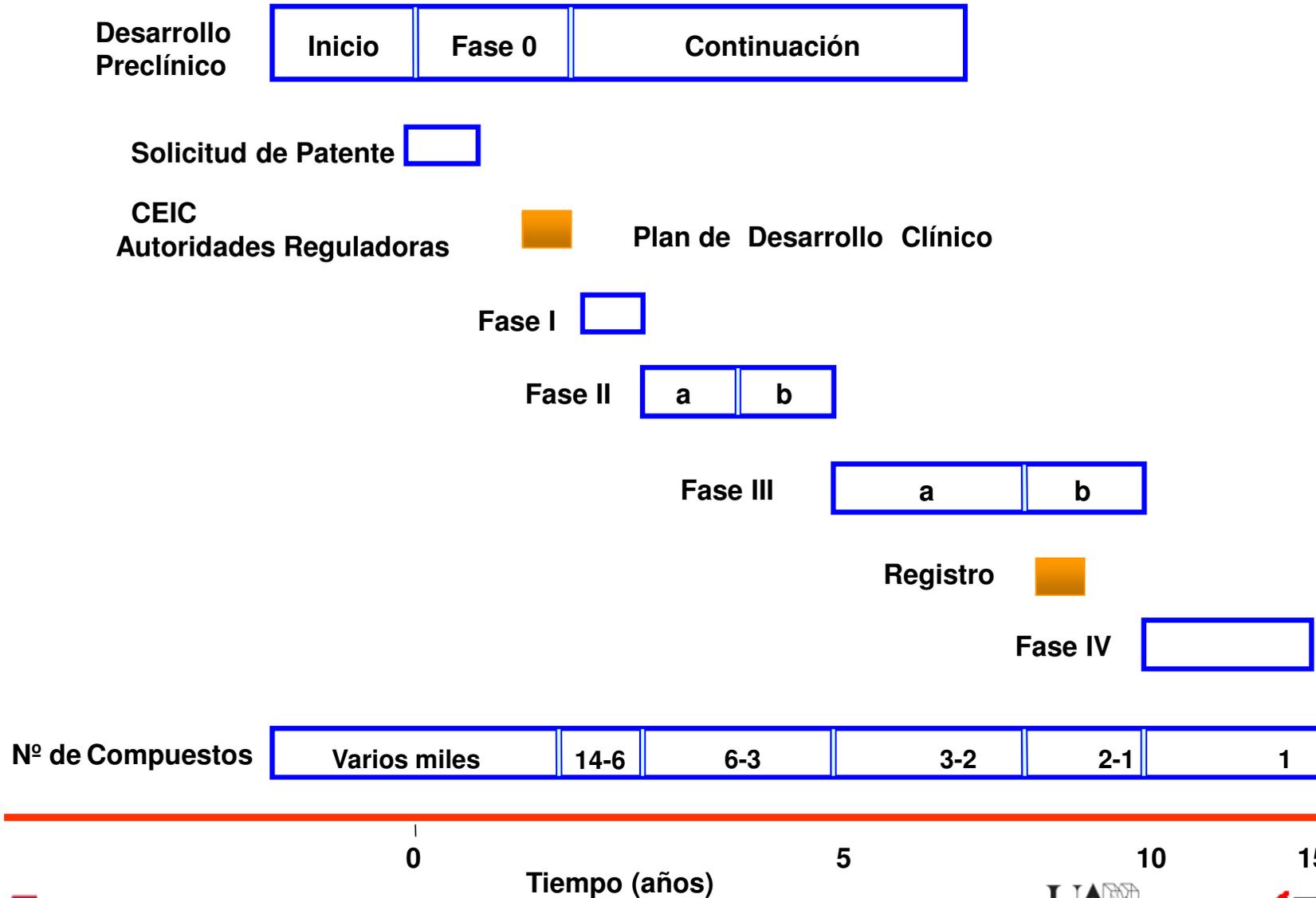


Descubrimiento
quetiapina (1984)



Comercialización
Seroquel® (1997)

Esquema del desarrollo de fármacos



Los estudios en Fase I (Farmacología humana)

- **Objetivos**

- Estimación inicial de **seguridad** y tolerabilidad
 - Dosis máxima tolerada
 - Naturaleza de las RAs observadas
- Farmacocinética, farmacodinamia, interacciones
- En casos concretos estimación inicial de actividad terapéutica

- **Población estudiada**

- Voluntarios sanos (pacientes en oncología)
- Número total: pocas decenas (20-100).

- **Diseño de los estudios**

- Unicéntricos. Duración: 6-12 meses
- Dosis única - Dosis escalonadas - Dosis múltiple.
- Parámetros: Reacciones adversas, cinéticos

Los estudios en Fase II

(Estudios terapéuticos exploratorios)

- **Objetivos:**
 - Determinación **preliminar de eficacia** en la indicación propuesta.
 - Determinación de la dosis y el régimen de tratamiento más adecuado para Fase III.
 - Evaluación preliminar de seguridad en pacientes.
- **Población:**
 - Pacientes con criterios de selección estrictos (muestra homogénea).
 - Grado de severidad de la enfermedad bien definida.
 - Número total: pocos cientos (100-300).
- **Diseño:**
 - Diseños de búsqueda de dosis (dosis escalonadas/dosis-respuesta paralelos).
 - Ocasionalmente no controlados (fase IIa) o controlados con placebos y enmascarados (fase IIb).
 - Duración: varios meses-2 años.

Los estudios en Fase III

(Estudios terapéuticos de confirmación)

- **Objetivos**

- Demostrar/confirmar **eficacia** en la indicación propuesta.
- Determinación final de dosis y régimen de tratamiento más adecuado.
- Establecer el perfil de **seguridad** del fármaco.
- Proporcionar una base adecuada para la evaluación de la relación beneficio-riesgo que permita la comercialización.
- Proporcionar una base comparativa de eficacia con alternativas terapéuticas relevantes.

Los estudios en Fase III (Estudios terapéuticos de confirmación)

- **Población estudiada**

- Pacientes con criterios de selección representativos de la población que padece la enfermedad (muestra heterogénea).
- Pacientes con diferentes grados de severidad de la enfermedad y enfermedades concomitantes
- Uso en poblaciones especiales: ancianos, niños, etc.
- Número total: pocos miles (1000-3000).

- **Diseño:**

- Ensayos clínicos multicéntricos controlados (placebo o control activo).
- Duración prolongada (1-4 años).
- Estudios de dosis-respuesta paralelos.
- Estudios de seguridad.
- Variables utilizadas: parámetros clínicos relevantes

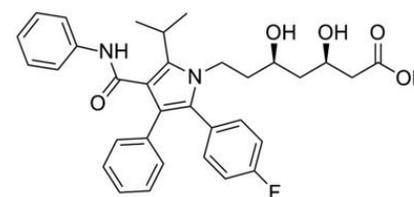
Aspectos a demostrar para la autorización de un nuevo fármaco

- **Eficacia del fármaco en la enfermedad de interés:**
 - Estudios frente a placebo.
 - Clara relación dosis respuesta.
- **Seguridad:**
 - Riesgos aceptables para el beneficio terapéutico esperado.
 - Perfil global de reacciones adversas más frecuentes y gravedad.
- Si se completa con éxito la fase III  MAA (“Marketing Authorization Application”)
- EMA evaluará y aprobará o no el nuevo fármaco
- (proceso \simeq 1 año).



Comercialización de un nuevo fármaco

Publicación de la utilidad terapéutica de una molécula



1987 **Atorvastatina**

20 años

Período de exclusividad por PATENTE

Desarrollo preclínico y clínico

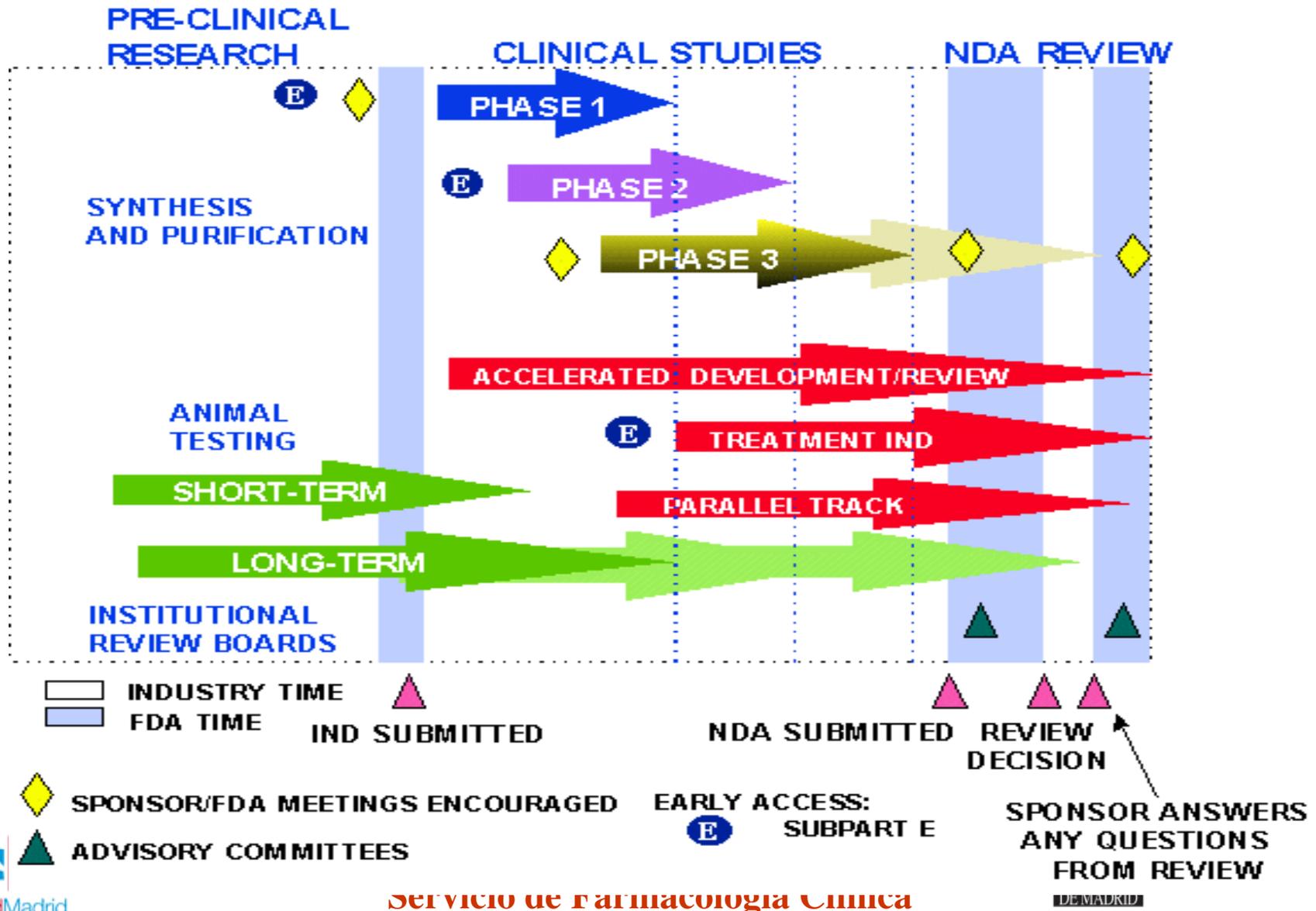
Autorización 1997

Venta exclusiva

Duración efectiva de la patente = 10 años



El desarrollo de nuevos fármacos y la intervención de las agencias reguladoras



Los estudios en Fase IV (Estudios de uso terapéutico)

- **Objetivos**
 - Completar el conocimiento de la relación beneficio-riesgo en la población general (efectividad) y en poblaciones especiales: ancianos, niños, embarazadas...
 - Identificar reacciones adversas de baja frecuencia.
 - Determinar la eficiencia del tratamiento.
- **Población estudiada**
 - Poblaciones amplias de pacientes de práctica clínica (varios miles)
- **Diseño:**
 - Estudios comparativos de eficiencia/efectividad.
 - Estudios de seguridad a largo plazo (observacionales).
 - Estudios de utilización de medicamentos, farmacoeconómicos, etc
 - Estudios de morbi-mortalidad.

El control de las agencias reguladoras tras la comercialización

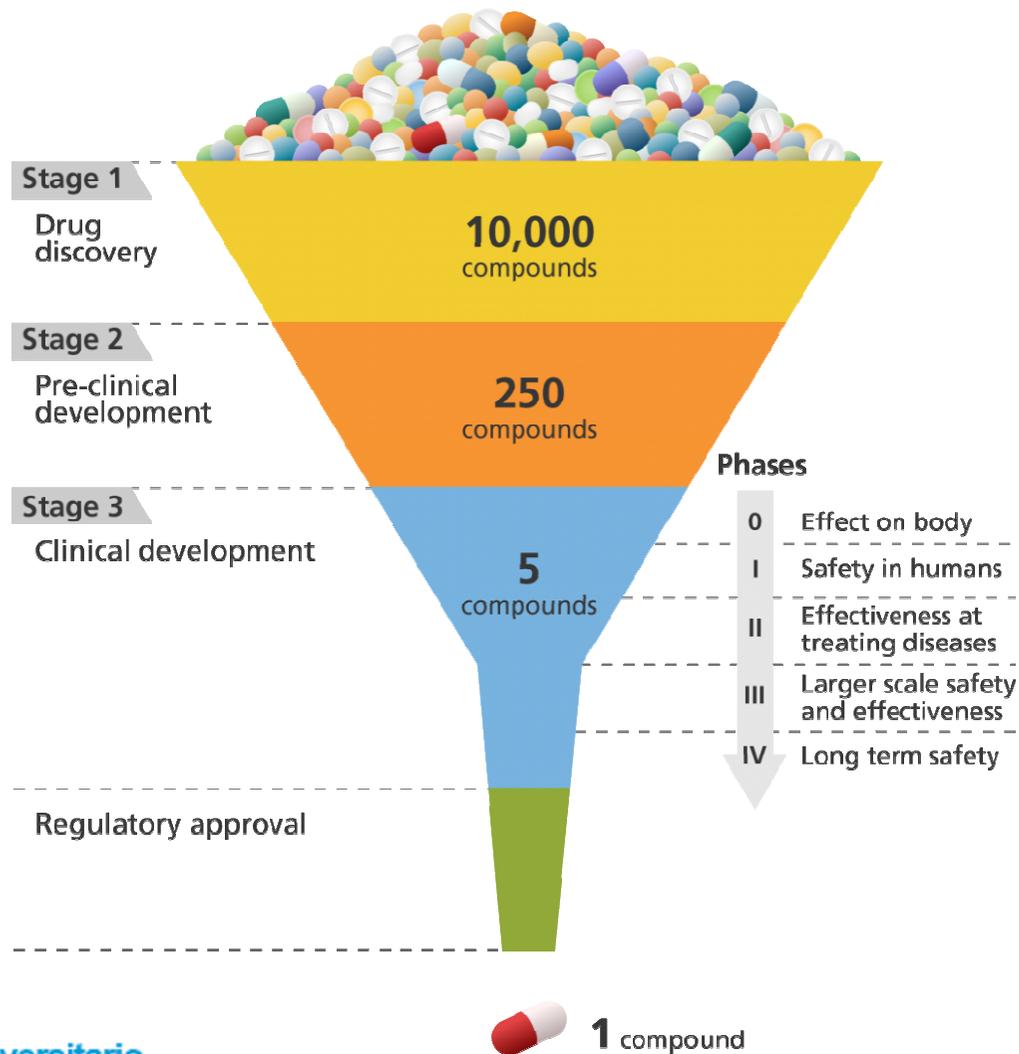
- Informes periódicos sobre seguridad y eficacia.
- Comunicación de reacciones adversas graves o inesperadas.
- Controles sobre fabricación.
- Regulación de actividades promocionales.
- Regulación de estudios de “farmacovigilancia”.
- Autorización de cambios farmacéuticos.
- Autorización de nuevas condiciones de uso.
- Revisión periódica completa de la autorización.
- Solicitud de estudios farmacoeconómicos para reembolso.

Fármacos retirados del mercado post-autorización

Table 1.1. Drugs withdrawn in the United Kingdom by the marketing authorization holder or suspended or revoked by the Licensing Authority.

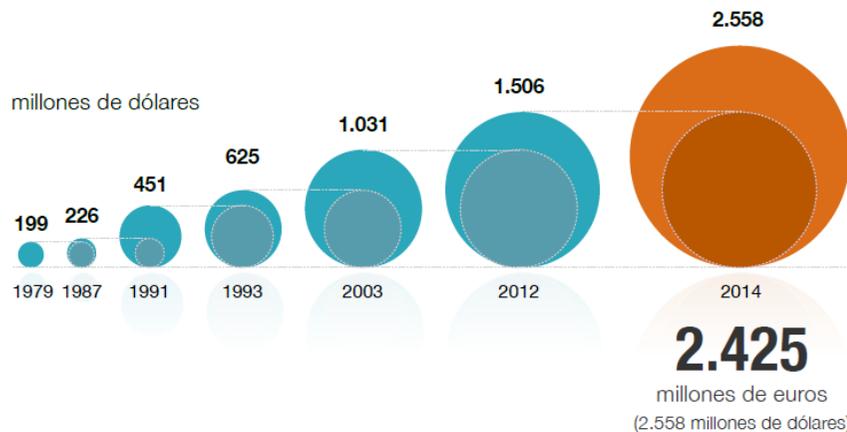
Brand name (drug substance)	Year action taken	Major safety concerns
Secholex (polidexide)	1975	Safety concerns because of impurities
Eraldin (practolol)	1975	Oculomucocutaneous syndrome
Opren (benoxaprofen)	1982	Hepatotoxicity, serious skin reactions
Devryl (clomacran phosphate)	1982	Hepatotoxicity
Flosint (indoprofen)	1982	Gastrointestinal toxicity
Zomax (zomepirac)	1983	Anaphylaxis
Osmosin (indomethacin-modified release)	1983	Small intestine perforations
Zelmid (zimeldine)	1983	Neurotoxicity
Flenac (fenclofenac)	1984	Lyell's syndrome
Methrazone (feprazone)	1984	Serious skin reactions, multi-system toxicity
Althesin (alphaxolone plus alphadolone)	1984	Anaphylaxis
Pexid (perhexilene)	1985	Hepatotoxicity, neurotoxicity
Suprol (suprofen)	1986	Nephrotoxicity
Merital (nomifensine)	1986	Haemolytic anaemia
Unicard (dilevalol)	1990	Hepatotoxicity
Glau-line eye drops 0.6% (metipranolol)	1990	Uveitis
Halcion (triazolam)	1991	Psychiatric reactions
Micturin (terodiline)	1991	Arrhythmias
Teflox (temafloxacin)	1992	Multi-system toxicity
Centoxin (nebacumab)	1993	Mortality
Roxiam (remoxipride)	1994	Aplastic anaemia
Volital (pemolin)	1997	Hepatotoxicity
Romazin (troglitazone)	1997	Hepatotoxicity
Serdolect (sertindole)	1998	Arrhythmias
Tasmar (tolcapone)	1998	Hepatotoxicity
Ponderax (fenfluramine)	1998	Cardiac valvular disease
Adifax (dexfenfluramine)	1998	Cardiac valvular disease
Posicor (mibefradil)	1998	Drug interactions
Trovan (trovafloxacin)	1999	Hepatotoxicity
Grepafloraxin (Raxar)	1999	QT interval prolongation
Prepulsid (cisapride)	2000	QT interval prolongation
Alec (pumactant)	2000	Adverse comparative trial results
Droleptan (droperidol)	2001	Increased cardiac risks
Lipobay (cerivastatin)	2001	Rhabdomyolysis
Kava-Kava	2001	Liver toxicity
Anorectic agents (amfepramone, phentermine)	2000	Heart valve disorders
Vioxx (rofecoxib)	2004	Increased cardiovascular event risks
Non-proprietary (co-proxamol)	2005	Use in suicide
Bextra (valdecoxib)	2005	Stevens-Johnson syndrome

Desarrollo de un medicamento



¿Cuánto cuesta desarrollar un medicamento?

Inversión en I+D Industria Farmacéutica



Fuente: Cost of developing a new drug. Tufts Center for the study of drug development.

**Coste total (año 2013):
2.342 millones de euros**

¿En qué se invierte el dinero?



¿Por qué se gasta más?

- **Fármacos más complejos.**
- **Dirigidos a enfermedades como Alzheimer, artritis, diabetes...**
- **Evaluación más rigurosa**

Fuente: DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J Health Econ. 2016 May;47:20-33.

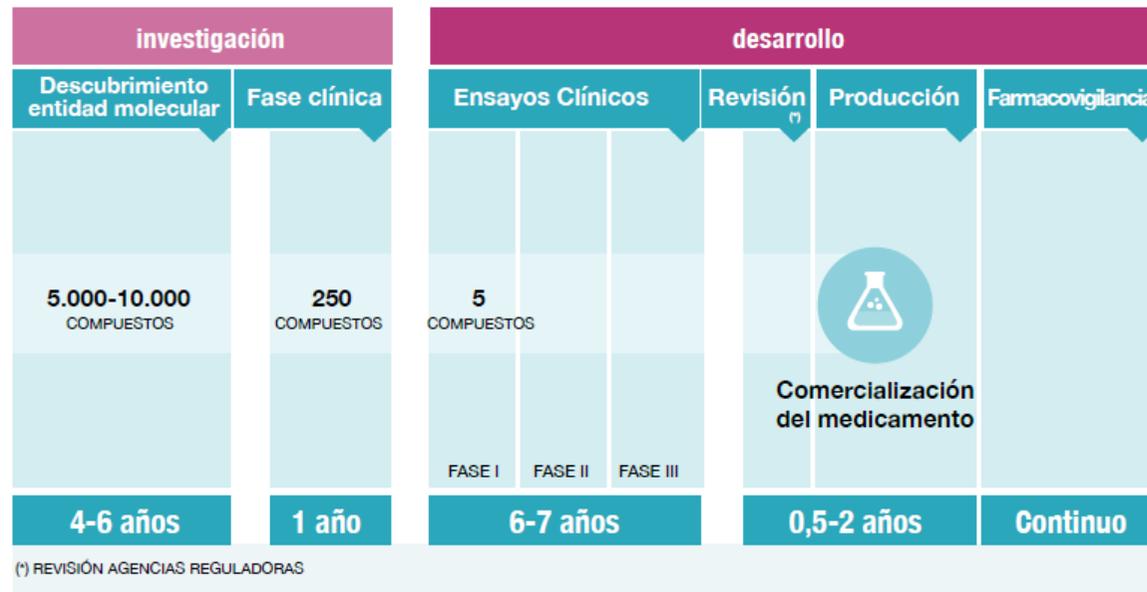
¿Cuánto se tarda en desarrollar un medicamento?



12-13 años



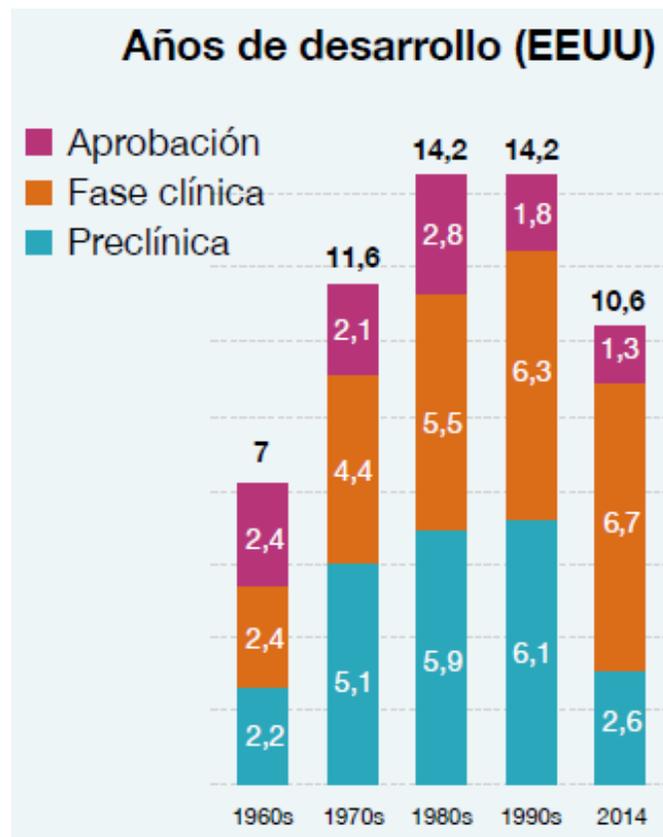
7 millones de horas



- **Fase I:** 33,1 meses.
- **Fase II:** 37,9 meses.
- **Fase III:** 45,1 meses

Fuente: Farmaindustria.

¿Cuánto se tarda en desarrollar un medicamento?



Fuente: FarmaIndustria



Fuente: Peck CC. Drug development: improving the process. Food Drug Law J. 1997;52(2):163-7.

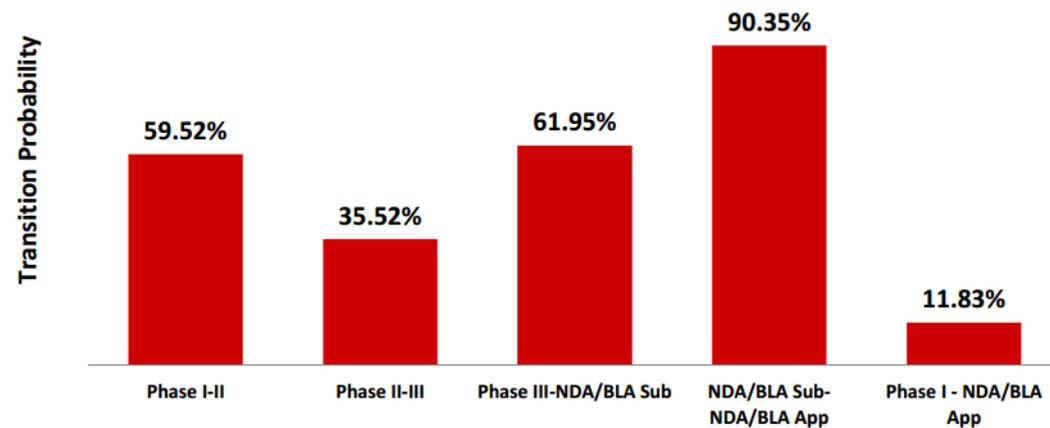
¿Cuáles son las probabilidades de éxito?

7.262
moléculas en desarrollo

Tasa de éxito de todos los procesos de I+D:
0,6%

44
nuevas medicinas

Clinical Phase Transition Probabilities and Overall Clinical Approval Success Rate*



Probabilidad de aprobación si la molécula llega a fase clínica: **11.83%**

Fuente: DiMasi JA, Grabowski HG, Hansen RW. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. J Health Econ. 2016 May;47:20-33.

Conclusiones

- **El desarrollo de un medicamento es un proceso:**
 - **Largo** (cada vez más): **12 años** de media.
 - **Caro** (cada vez más): **2.342 millones de euros**.
 - **Arriesgado**: sólo **11.83%** de moléculas en fase clínica llegan al mercado (pudiendo ser retiradas en etapa post-marketing).
- **El aumento de la tasa de fracasos se debe a:**
 - ✓ Reguladores cada vez más estrictos por fallos de seguridad en medicamentos comercializados (toxicidad cardiovascular por rofecoxib).
 - ✓ Industria centrada en áreas de investigación “más complicadas”.



Índice

- Desarrollo clínico
- **Aspectos metodológicos: ¿Como se diseña un estudio de investigación?**
- Utilización de biomarcadores en los ensayos clínicos

¿Como se diseña un estudio de investigación?

Método científico

Hipótesis conceptual

Objetivos



Objetivo general

Objetivo concreto

- que pretendemos conocer
- en base a que parámetro
- en que población
- en que pauta de tratamiento
- durante cuanto tiempo

Objetivo estadístico

Forma de Evaluación

Selección de Variables

Hipótesis y justificación del estudio

- Establecer la situación actual del problema terapéutico.
- Describir brevemente los conocimientos actuales sobre el fármaco.
- Justificar la necesidad del estudio en relación a lo actualmente conocido y a la fase de desarrollo del fármaco.
- Justificar el diseño.
- Justificar el tipo de pacientes en que se realiza el estudio.

• ¿El celecoxib disminuye las recaídas de la enfermedad inflamatoria intestinal?

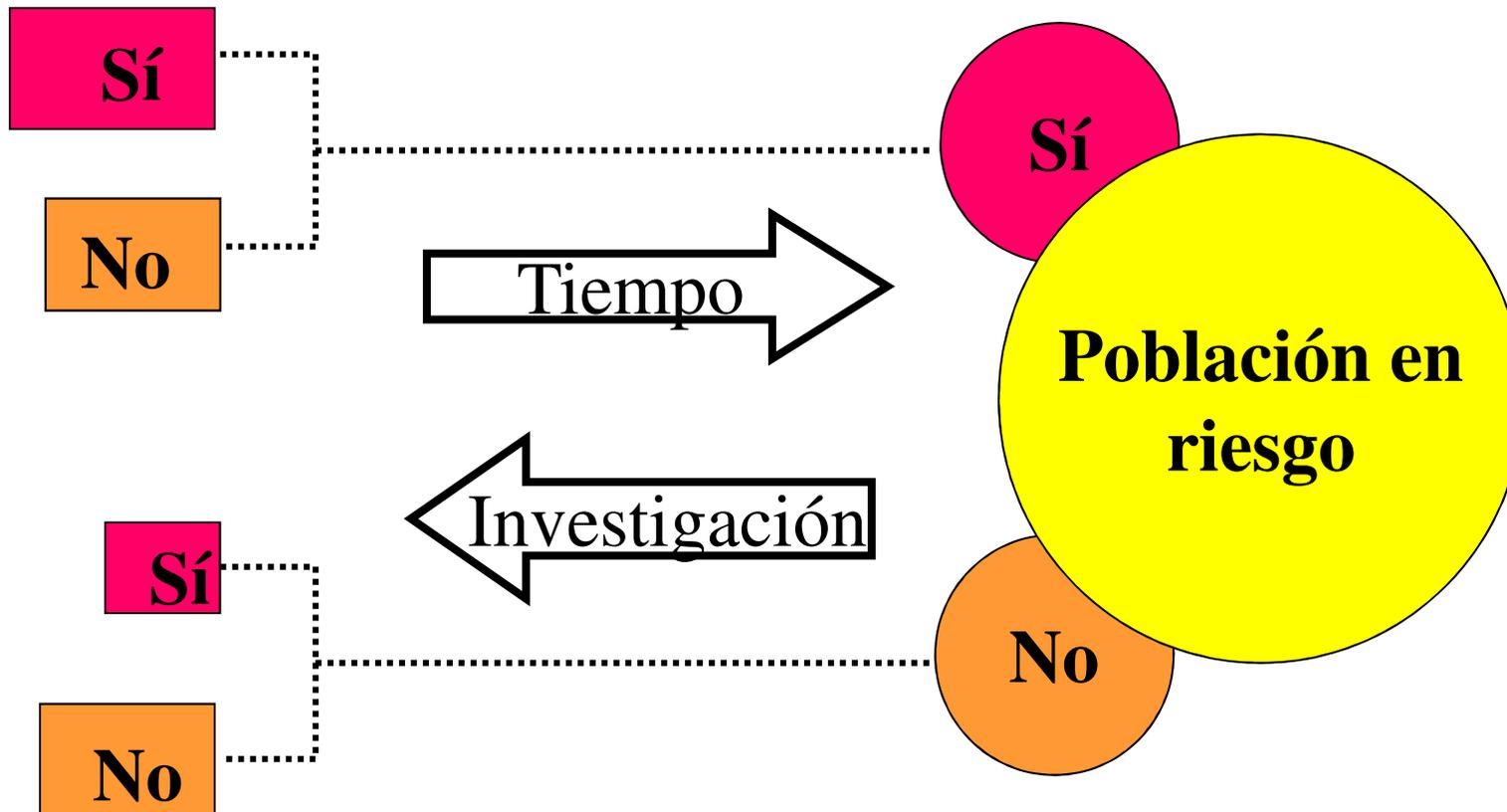
¿Como podemos investigarlo?

- **Estudios observacionales**
 - Estudio de casos y controles
 - Estudio de cohortes
- **Estudios de intervención**
 - Ensayos clínicos

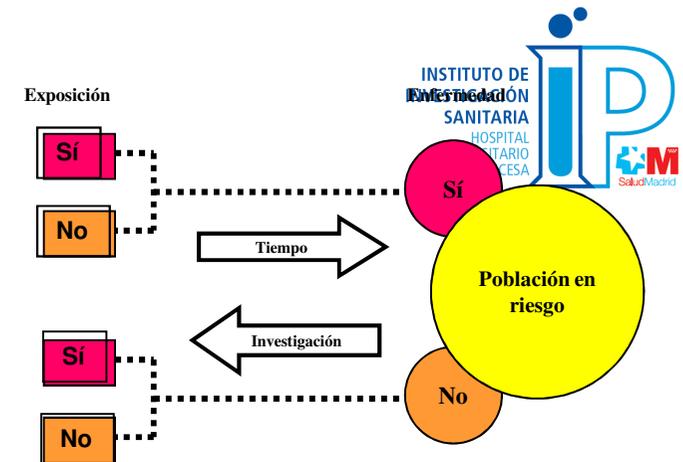
ESTUDIO CASO-CONTROL

Exposición

Enfermedad

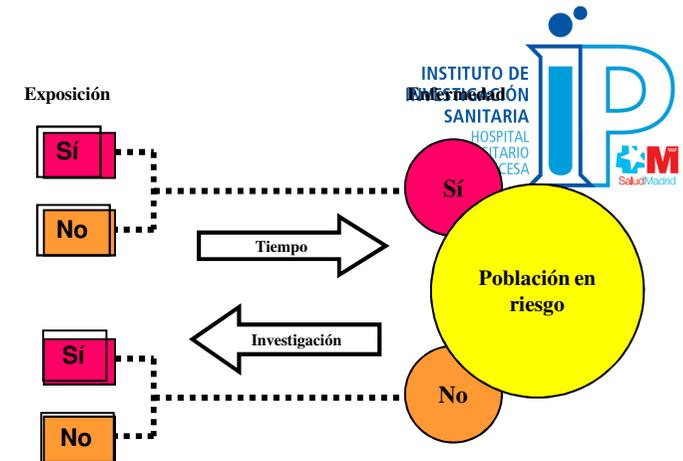


ESTUDIO CASO-CONTROL



- **Búsqueda de múltiples causas**
- **Útiles en RAM raras**
- **La información se recoge retrospectivamente: sesgos de memoria, énfasis en la entrevista, HC incompleta.**
- **Sesgos en la selección de los controles (grupos similares salvo la enfermedad)**

ESTUDIO CASO-CONTROL



- EJEMPLO
- Casos: pacientes con EII que han tenido recaída
- Controles: pacientes con EII que no han tenido recaída
 - Para evitar sesgos en la selección buscamos controles que tengan la misma edad, sexo y tratamientos (grupos similares salvo la recaída)

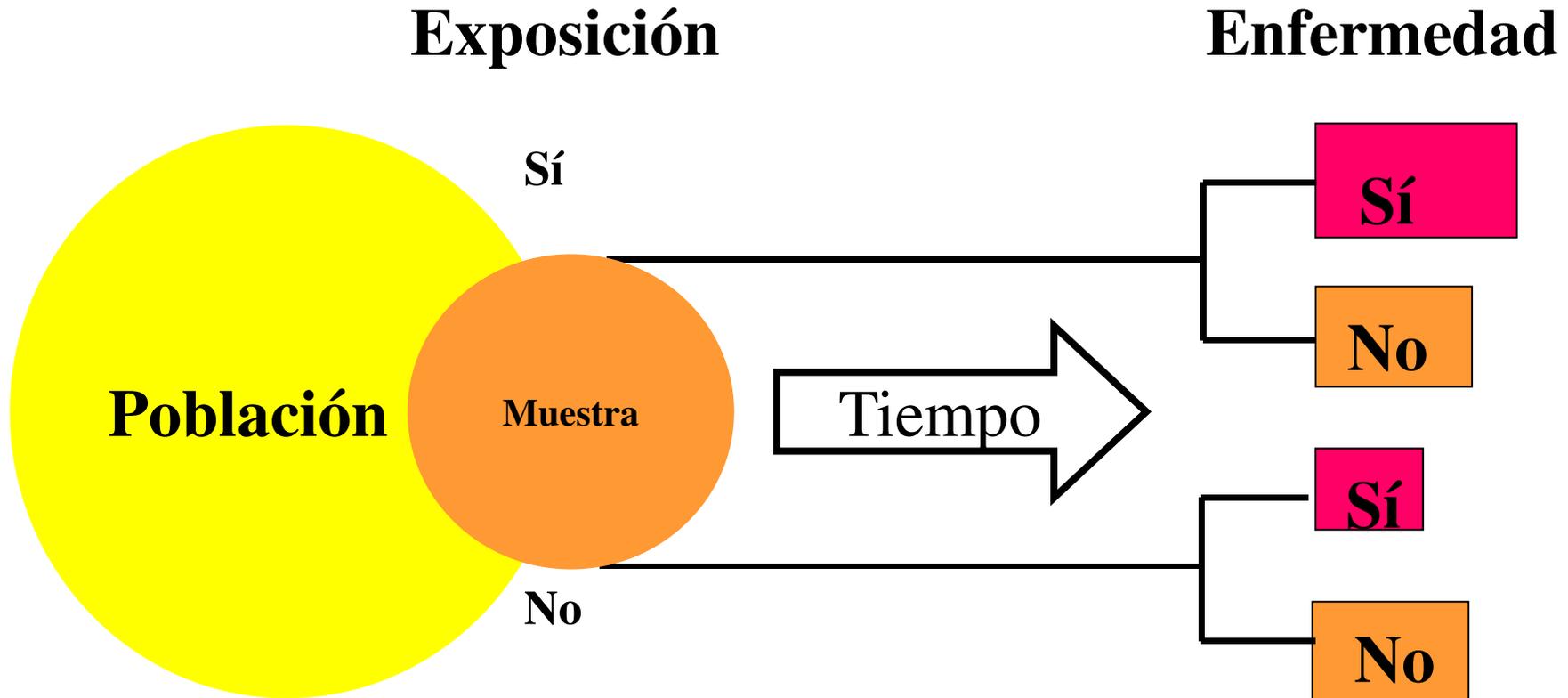
ESTUDIO CASO-CONTROL

Cálculo del odds ratio

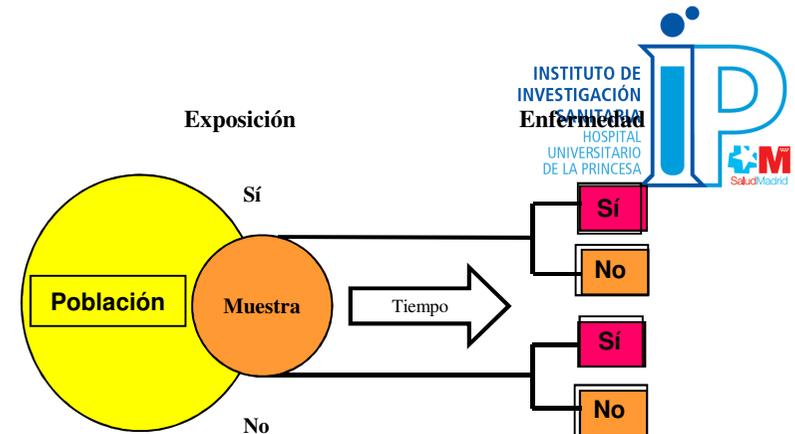
	Caso	Control
Expuestos	A	B
No expuestos	C	D

$$\text{OR} = \frac{\frac{\text{Probabilidad de exposición en los casos}}{\text{Probabilidad de no exposición en los casos}}}{\frac{\text{Probabilidad de exposición en los controles}}{\text{Probabilidad de no exposición en los controles}}} = \frac{\frac{A/(A+C)}{C/(A+C)}}{\frac{B/(B+D)}{D/(B+D)}} = \frac{A \times D}{B \times C}$$

ESTUDIO DE COHORTES

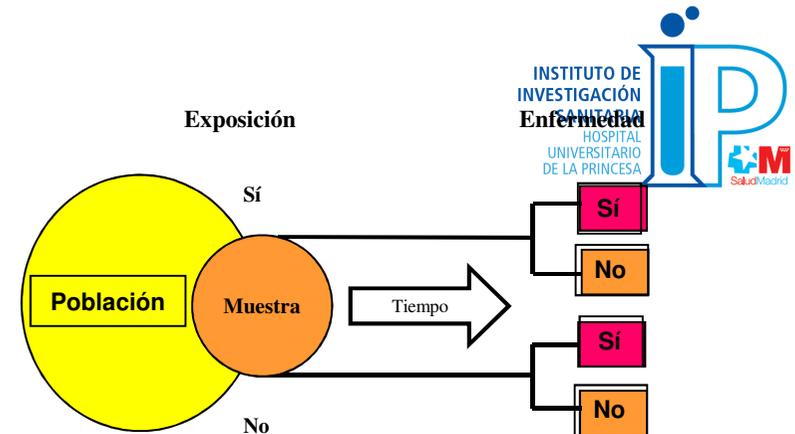


ESTUDIO DE COHORTES



- **Búsqueda de múltiples efectos**
- **Útiles en exposiciones raras**
- **La información se recoge retrospectivamente o prospectivamente**
- **Tamaño muestral grande**
- **Duración prolongada**
- **Evitan los sesgos de estudios caso-control**

ESTUDIO DE COHORTES



- EJEMPLO
- **Cohorte expuesta: pacientes con EII que están recibiendo celecoxib por otra indicación (artrosis)**
- **Cohorte control: pacientes con EII que no están recibiendo celecoxib**
 - Para evitar sesgos en la selección buscamos controles que tengan la misma edad, sexo y tratamientos (grupos similares salvo la exposición a celecoxib)

ESTUDIO DE COHORTES

Cálculo del riesgo relativo



	Recaída	No recaída
Expuestos	A	B
No expuestos	C	D

$$RR = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

Regulación estudios observacionales

ESTUDIO POSAUTORIZACIÓN OBSERVACIONAL CON MEDICAMENTOS

Estudio posautorización: Cualquier estudio clínico o epidemiológico realizado durante la comercialización de un medicamento según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, en el que el medicamento o los medicamentos de interés son el factor de exposición fundamental investigado.

Observacionales: no se realiza ningún tipo de intervención fuera de la práctica clínica habitual

TODOS REQUIEREN CLASIFICACIÓN Y REGISTRO POR LA AEMPS



Portada Investigación clínica

Investigación clínica con medicamentos de uso humano

Investigación clínica con medicamentos veterinarios

Investigación clínica con productos sanitarios

Información relativa a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) 

Enlaces de interés

Terapias avanzadas

Ayudas a la investigación

Notas informativas

Inicio > Investigación clínica

Investigación clínica con medicamentos de uso humano

Compartir:   

Última actualización: 07/06/2011

- [Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano](#)
- [Inspección de Buena Práctica Clínica y de Normas de Correcta Fabricación \(NCF\) en medicamentos en investigación](#)
- **[Estudios posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano](#)**
- [Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica Independiente](#)

Si desea localizar información relacionada con el contenido de esta página, [utilice el buscador](#)



LEGISLACIÓN EN INVESTIGACIÓN

CON MEDICAMENTOS

Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

ESTUDIO OBSERVACIONAL

EPA-LA

EPA-AS

EPA-SP

EPA-OD

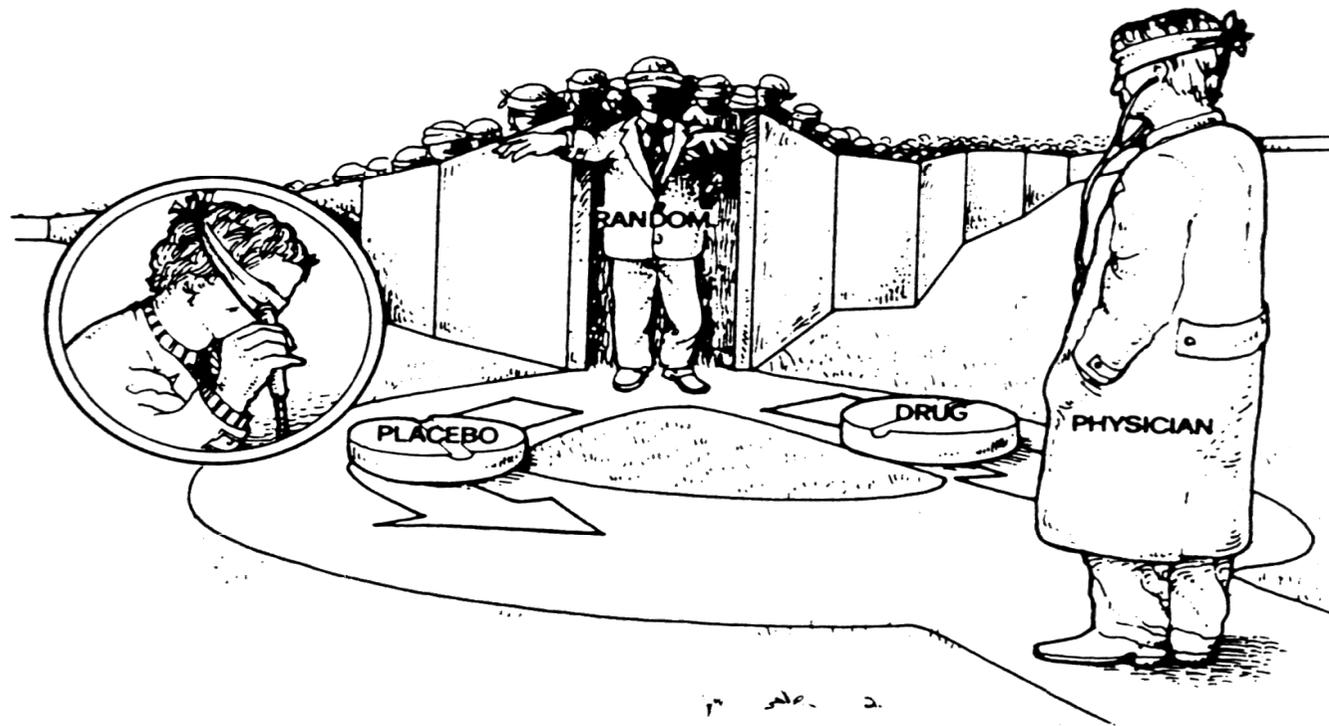
NO EPA

Requerimientos legales según la clasificación EPA

- **EPA-LA: ligado a autorización (exigido por la EMA)**
 - **Aprobación CEIm y aprobación AEMPS**
- **EPA-AS: financiado por el ISCIII**
 - **Aprobación CEIm y aprobación AEMPS**
- **EPA-SP: estudio de cohortes prospectivo**
 - **Aprobación CEIm y aprobación de CCAA (requiere pago de tasas)**
- **EPA-OD: estudio casos y controles o cohortes retrospectivo**
 - **Aprobación CEIm**
- **Siempre solicitar el consentimiento del paciente para utilizar sus datos, salvo que no sea posible y lo autorice el CEI (recogida de datos de historia sin entrevistar al paciente)**

- **Contrato con el centro**

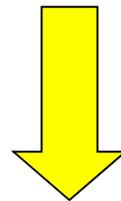
La prueba de oro en la investigación clínica actual: ensayo clínico controlado



Essential elements of a double-blind controlled clinical study. Patient and doctor are unaware of the type of treatment instituted, and the patient takes his course of therapy on a purely random basis.

El uso de controles históricos

- Es difícil asegurar que toda la información para la comparación de interés está disponible.
- Los pacientes fueron tratados por otros médicos.
- Es muy difícil evitar un sesgo en la evaluación de la respuesta.
- Los criterios diagnósticos pueden haber cambiado.
- Los tratamientos concomitantes pueden haber cambiado.

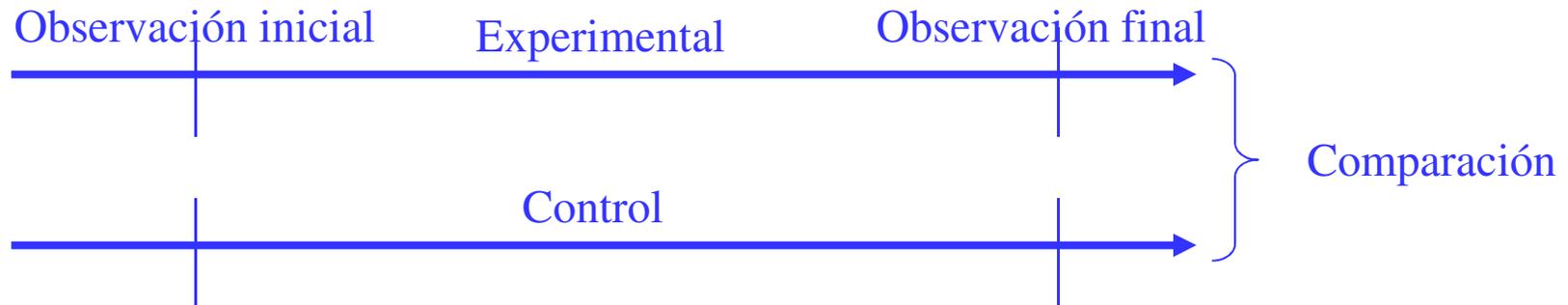


Los estudios con controles históricos tienden a sobrevalorar la eficacia del fármaco experimental.

Porcentaje de EC que favorecen el tratamiento experimental en estudios no controlados o EC con control histórico y EC randomizados

AUTOR	PATOLOGÍA	EC no control	ECCR
Foulds	Psiquiatría	83%	25%
Glick & Margolis	Psiquiatría	60%	38%
Wechsler et al	Depresión	57%	29%
Smith et al	Depresión	58%	33%
Viamontes	Alcoholismo	95%	6%
Sinclair	Sd. Dis Res	89%	50%
Grace et al	Sunt Porto-Cava	32/32	0/6
		ECH	ECCR
Sacks et al	Varias	79%	20%
Sacks et al	Varias	84%	11%

Controles concurrentes



- **Tipos de controles que se pueden usar:**
 - **Placebo.**
 - **Medicación activa.**
 - **No tratamiento.**
 - **Diferentes dosis de una medicación.**
 - **Tratamiento habitual.**
 - **Medidas dietéticas.**

Corrección metodológica

- **Tipos de diferencias que podemos encontrar:**
 - Diferencias reales
 - Diferencias explicadas por el azar: error de muestreo
 - **Predeterminación del tamaño de la muestra**
 - Diferencias explicadas por otros factores: grupos no homogéneos
 - **Aleatorización o asignación aleatoria (randomization)**
 - Diferencias atribuibles a influencias subjetivas: sesgos de selección, medición, evaluación
 - **Enmascaramiento**

Tres pilares básicos del ensayo clínico controlado

Importancia del tamaño muestral

los estudios con pocos pacientes no suelen tener poder estadístico para detectar diferencias clínicamente relevantes

- **Ensayo clínico con 100 pacientes:**

- Fármaco A: 10% Fármaco B: 20%
- Análisis estadístico: $p = 0,250$
- Diferencia (IC95%): 10% (-2% , 22%)

¿son iguales?



Calculadora de Tamaño muestral GRANMO

Versión 7.12 Abril 2012

 Català

 Castellano

 English

Proporciones : Dos proporciones independientes

Riesgo Alfa: 0.05 0.10 Otro

Tipo de contraste: unilateral bilateral

Riesgo Beta: 0.20 0.10 0.05 0.15 Otro

Proporción en el grupo 1:

Proporción en el grupo 2:

Razón entre el número de sujetos del grupo 2 respecto del grupo 1:

Proporción prevista de pérdidas de seguimiento:

calcula



Limpiar resultados



Limpiar todo



Seleccionar todo



Imprimir

04/10/2016 19:32:59 Dos proporciones independientes (Proporciones)

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se precisan **230** sujetos en el primer grupo y **230** en el segundo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera sea de 0.2 y el grupo 2 de 0.1. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 15%. Se ha utilizado la aproximación del ARCOSENO.

Proporciones

Dos proporciones independientes

Observada respecto a una de referencia

Medidas apareadas (repetidas en un grupo)

Bioequivalencia

Estimación poblacional

Odds ratio (Estudios de Casos-Controles)

Riesgo relativo (Estudios de Cohorte)

Potencia de un contraste

Medias 

Otras 

Importancia de la aleatorización

los estudios no aleatorizados dan lugar a grupos no homogéneos

	Nº estudios	% variables $p < 0,05$	Nº estudios con al menos una variable mal distribuida
Aleat. Ciega	57	3,5	8 (14%)
Aleat. No ciega	45	7	12 (27%)
No aleat.	43	34,4	25 (58%)

Chalmers et al. NEJM, 1983

Importancia de la aleatorización

Porcentaje de variables que favorecen al control o al tratamiento según si hubo o no aleatorización y su tipo

	Control	Tratamiento
Aleat. Ciega	36,8	56,1
Aleat. No ciega	20,2	77,6
No aleat.	16,3	81,4

Chalmers et al. NEJM, 1983

Importancia del enmascaramiento

Pérdida de peso y dificultad para seguir la dieta según el tratamiento realmente asignado y el que cree el paciente que le ha sido asignado

Tratamiento real	creencia	pérdida de peso (kg)	dificultad* en la dieta	pacientes con efectos adversos
Medicación	Medicación	5.7 ± 2.5 †	44.7 ± 29.7 †	82.3%
	Placebo	3.4 ± 3.2	55.6 ± 23.4 †	47.8%
Placebo	Medicación	3.8 ± 3.6 †	41.5 ± 28.2 †	70.0%
	Placebo	2.1 ± 2.9	76.4 ± 25.8	35.7%

Los datos se expresan como la media ± DE

* 0, muy fácil; 100, muy difícil

† Significativamente mayor que el placebo-placebo (P < 0.05)

LEGISLACIÓN EN INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Real Decreto 1090/2015 y
Reglamento Europeo 536/2014

¿DISEÑO EXPERIMENTAL?

¿DISEÑO OBSERVACIONAL?



Estudio clínico con medicamentos y diseño experimental=ENSAYO CLÍNICO

Toda investigación en seres humanos destinada a:

- a) determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos
- b) identificar cualquier reacción adversa
- c) estudiar su absorción, distribución, metabolismo y excreción

con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia y que cumple las siguientes condiciones:

Reglamento UE 536/2014 sobre ensayos clínicos

REGULACIÓN EUROPEA SOBRE ENSAYOS CLÍNICOS



Diseño experimental=ENSAYO CLÍNICO

- a) se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado;
- b) la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico, o
- c) se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual;

Reglamento UE 536/2014 sobre ensayos clínicos

Definición legal de ensayo clínico con
medicamentos

≠

Definición metodológica de ensayo clínico

**Protección de
los sujetos**



Transparencia



**Garantías de
credibilidad
de los
Resultados**



**Legislación
Común y
Cooperación
Autoridades**

LEGISLACIÓN EN INVESTIGACIÓN

CON MEDICAMENTOS

ENSAYO CLÍNICO

Antes de realizar un EC con medicamentos se debe contar con:

- **Dictamen favorable** del CEIm
- **Autorización** de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS-Área Ensayos Clínicos**)
- **Contrato** con el Centro (condiciones económicas)

Una vez autorizado, antes de incluir a cada paciente en el ensayo clínico:

- Consentimiento informado de ese paciente



Buscar

[Mapa Web](#) [Contactar](#) [Enlaces](#)

La AEMPS Medicamentos de uso humano Medicamentos veterinarios Productos sanitarios Cosméticos e higiene Industria



CIMA: Centro de Información online de Medicamentos

Acceso a veterinaria



Oficina virtual



Suscríbese a las listas de correo

Vigilancia

Investigación clínica

Legislación

Publicaciones



Presentación de la AEMPS



Organismo Notificado y Certificación 13485



Problemas de suministro de medicamentos

La AEMPS informa

MUH 28/05/12 - [Retirada del producto NUEZ DE LA INDIA-MAGICNUEZ](#)
Retirada del producto NUEZ DE LA INDIA-MAGICNUEZ por presentarse dotado de propiedades curativas...

MUH 25/05/12 - [Ampliación de la alerta farmacéutica nº R 14/2012](#)
Cefixima Sandoz 100mg / 5ml granulado para suspensión oral, 1 frasco de 100 ml. Retirada del mercado de todas las unidades distribuidas de los lotes BR4519 y BR4520, y devolución al laboratorio por los cauces habituales.

PPSS 25/05/12 - [Posibilidad de que las ruedas de los andadores Avant, fabricados por Etac Supply Center A.B., Suecia, se desprendan debido a un error en el montaje de la anilla de bloqueo](#)
La AEMPS informa de la posibilidad de que las ruedas de los andadores Avant, fabricados por Etac Supply Center A.B., Suecia, se desprendan debido a un error en el montaje de la anilla de bloqueo, lo que puede ocasionar riesgo de lesiones...

MUH 25/05/12 - [Alerta Farmacéutica R.26/2012](#)
Amoxicilina/Ácido Clavulánico Sandoz 2g/200mg polvo para solución inyectable, 50 viales. Retirada del mercado de todas las unidades distribuidas de los lotes AY4062, AY4063, AY4065, BA2416 y BA2417 y devolución al laboratorio por los cauces habituales.

Última información

Notas informativas

Notas de seguridad

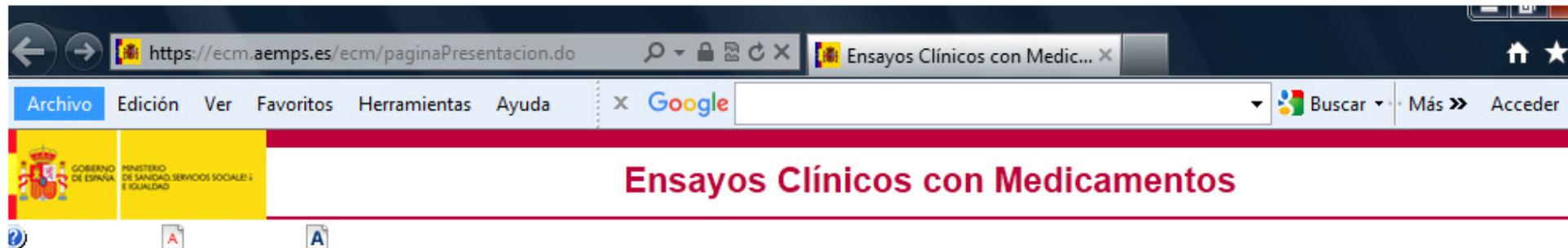
Alertas

Informe mensual

Área de prensa

Circulares

Campañas



Bienvenidos al portal Ensayos Clínicos con Medicamentos versión 2 del M^o de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

INCIDENCIAS en curso:

Para facilitar la investigación de determinadas incidencias técnicas se ha **desactivado el envío simultáneo de informes** a múltiples ensayos. Mientras tanto deberán enviarse de forma individual ensayo por ensayo. Rogamos disculpen las molestias.

FUNCIONALIDADES del Portal ECM versión 2

En esta aplicación podrá:

1. **Preparar, modificar y validar los formularios** de solicitud de EC en trámite y autorizado. El formulario europeo de una solicitud inicial se cumplimenta en el sitio web de [EudraCT](#) (*página Web externa: sitio web en inglés de la EMA*), **excepto las direcciones de los centros en las secciones G.1/G.2 y los datos del CEIC en H que se cumplimentan y validan en el portal ECM** cargando el XML previamente generado en EudraCT (los investigadores en G.1/G.2 y los datos del dictamen en H se incluirán desde EudraCT).
2. **Cumplimentar y validar** las **cartas** de presentación de las solicitudes.
3. **Presentar y enviar** todo tipo de **solicitudes de ensayo clínico** (EC) en formato electrónico con carácter oficial por vía telemática o sin firma, tanto al CEIC como a la AEMPS (**excepto RAGI**):
 - [Nuevo Ensayo Clínico](#)
 - [Ensayo Clínico en Trámite](#) (*)
 - [Ensayo Clínico autorizado](#) (*)

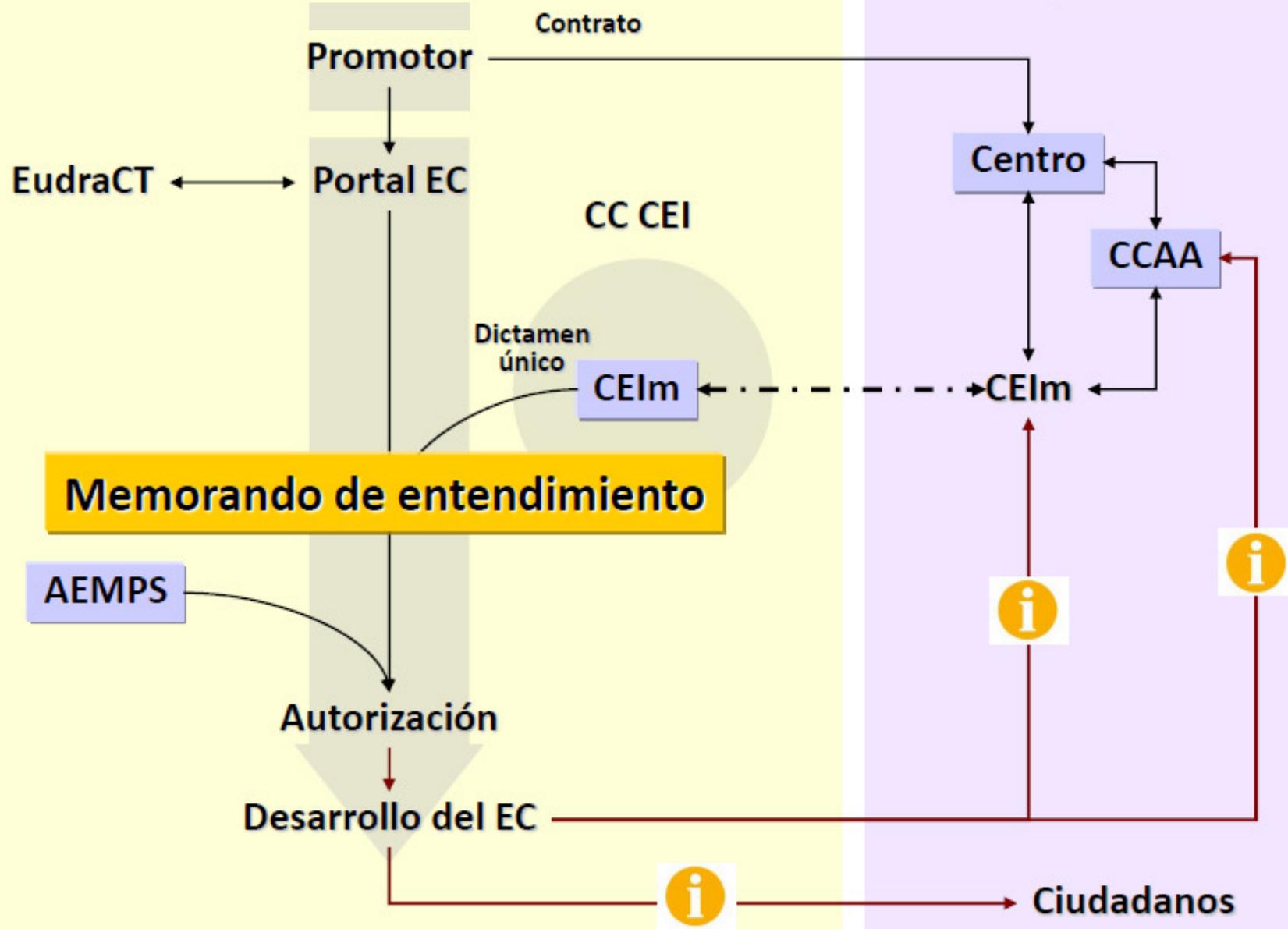
(*) **IMPORTANTE:** si su solicitud implica un cambio en los datos del formulario de solicitud inicial, **recuerde** adjuntar el formulario de solicitud inicial modificado con el resto de documentos de su solicitud.

Usuarios de Windows 7 y Windows 8: Para poder realizar envíos con certificado digital es necesario tener instalada la última versión de **Java 8 de 32 bit (update 40 o posterior)** y utilizar un **navegador de 32-bit** (la Sede admite Internet Explorer 32 bit o Mozilla Firefox). Es posible que necesite incluir la URL del portal (<https://ecm.aemps.es>) en la lista de direcciones de confianza de Java (Inicio / Panel de Control / Programas / Java /Seguridad). Para comprobar que tiene instalada la versión más reciente de Java, haga clic en el siguiente enlace <http://www.java.com/es/download/installed.jsp>

Para descargar la última versión de Java haga clic en <http://www.java.com/es/download/manual.jsp>

Autorización

Realización



Dificultades para hacer ensayos clínicos

- **Alcanzar el número de pacientes requerido**
 - Hacer estudios multicéntricos
- **Medicación**
 - Fármaco activo
 - Placebo
- **Seguro**
 - Ensayos clínicos de bajo nivel de intervención
- **Gestión y puesta en marcha**
- **Farmacovigilancia**
- **Monitorización**
- **Financiación**
 - Tasas de CEIm y AEMPS



Unidad de Ensayos Clínicos



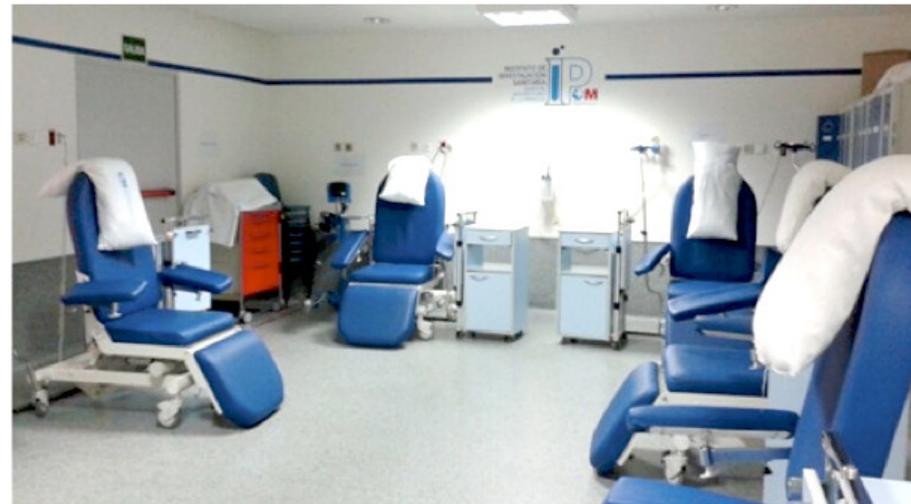
Contacto

Director: Dr. Francisco Abad Santos
Subdirectora: Dra. Dolores Ochoa Mazarro
Coordinador: D. Manuel Roman Martínez

Unidad Ensayos Clínicos HUP
C/ Diego de León 62 – 7a Planta
28006 Madrid

DESCRIPCIÓN **TECNOLOGÍA** SERVICIOS CALIDAD DOCUMENTOS

TECNOLOGÍA E INSTALACIONES



Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (UICEC)

Unidades de apoyo/realización de investigación integradas en centros asistenciales del SNS, imbricándose con los procesos de investigación, evaluación y gestión de su centro y dotada de personal de apoyo que comparte el funcionamiento de la plataforma, de modo que ésta viene a vertebrar funcionalmente el proceso de investigación clínica independiente en los centros.

29 UICECs distribuidas en 11 Comunidades Autónomas:

- Madrid
- Cataluña
- Andalucía
- Euskadi
- Valencia
- Galicia
- Extremadura
- Castilla/León
- Navarra
- Cantabria
- Murcia



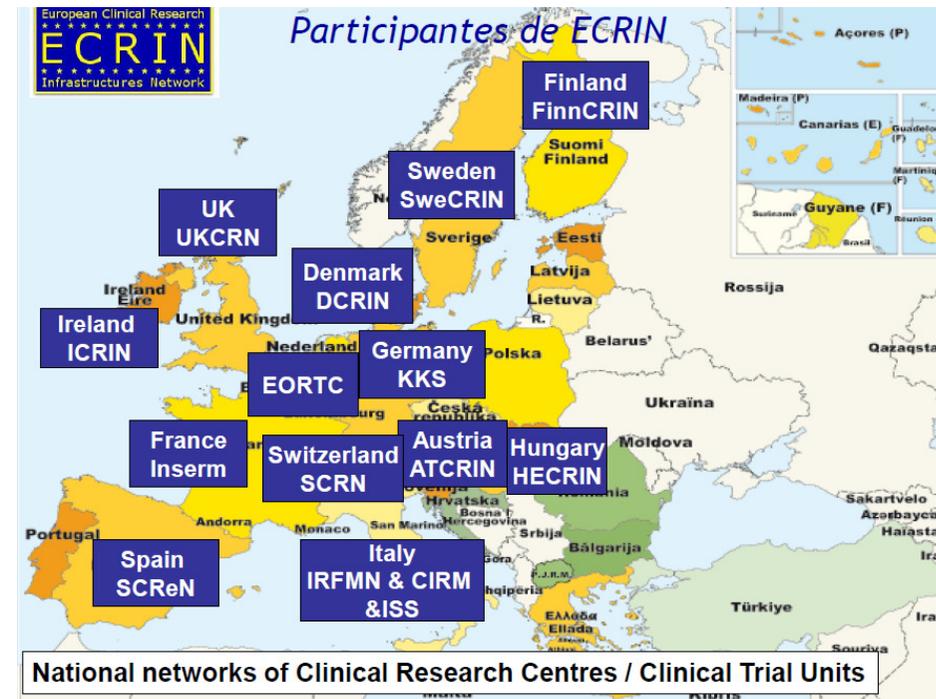
Spanish
Clinical
Research
Network



ECRIN-ERIC

Infraestructura paneuropea de investigación clínica formada por **redes nacionales** de investigación clínica en 22 países proveedora de servicios integrados para realizar investigación clínica multinacional en EU

- *Apoyo a los promotores multinacionales*
- *Coordinación de la provisión de servicios en un ensayo clínico*
- *Colaboración, autonomía y respeto por los centros y redes nacionales*
- *Funcionamiento flexible: los centros son libres de aceptar un proyecto de investigación*



Austria, Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, Ireland, Italy, Poland, Spain, Sweden, Switzerland, Czech Republic, Iceland, Luxembourg, The Netherlands, Norway, Portugal, Romania, Serbia, Turkey.

SIN MEDICAMENTOS

LEY 14/2007, de 3 de julio, de INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

**Incluye la investigación de carácter básico y la clínica,
con exclusión de los ensayos clínicos con medicamentos
y el implante de órganos, tejidos y células, que se rigen
por su normativa específica.**

Se requiere la aprobación del CEI

Otras normas aplicables:

- Ley Orgánica 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD)
- Ley 41/ 2002 de Autonomía del paciente

REGULACIÓN ESPAÑOLA DE LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA



DE LA PRINCESA    SaludMadrid

TITULO V (Cap. III): UTILIZACIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS CON FINES DE INVESTIGACIÓN

OBTENCIÓN “PROSPECTIVA” DE MUESTRAS PARA UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN



Muestras obtenidas específicamente para investigación

Muestras procedentes de un procedimiento asistencial

Seguro si procedimiento invasivo



CI para obtención y utilización de la muestra

CI para utilización de la muestra

MUESTRAS ALMACENADAS

Índice

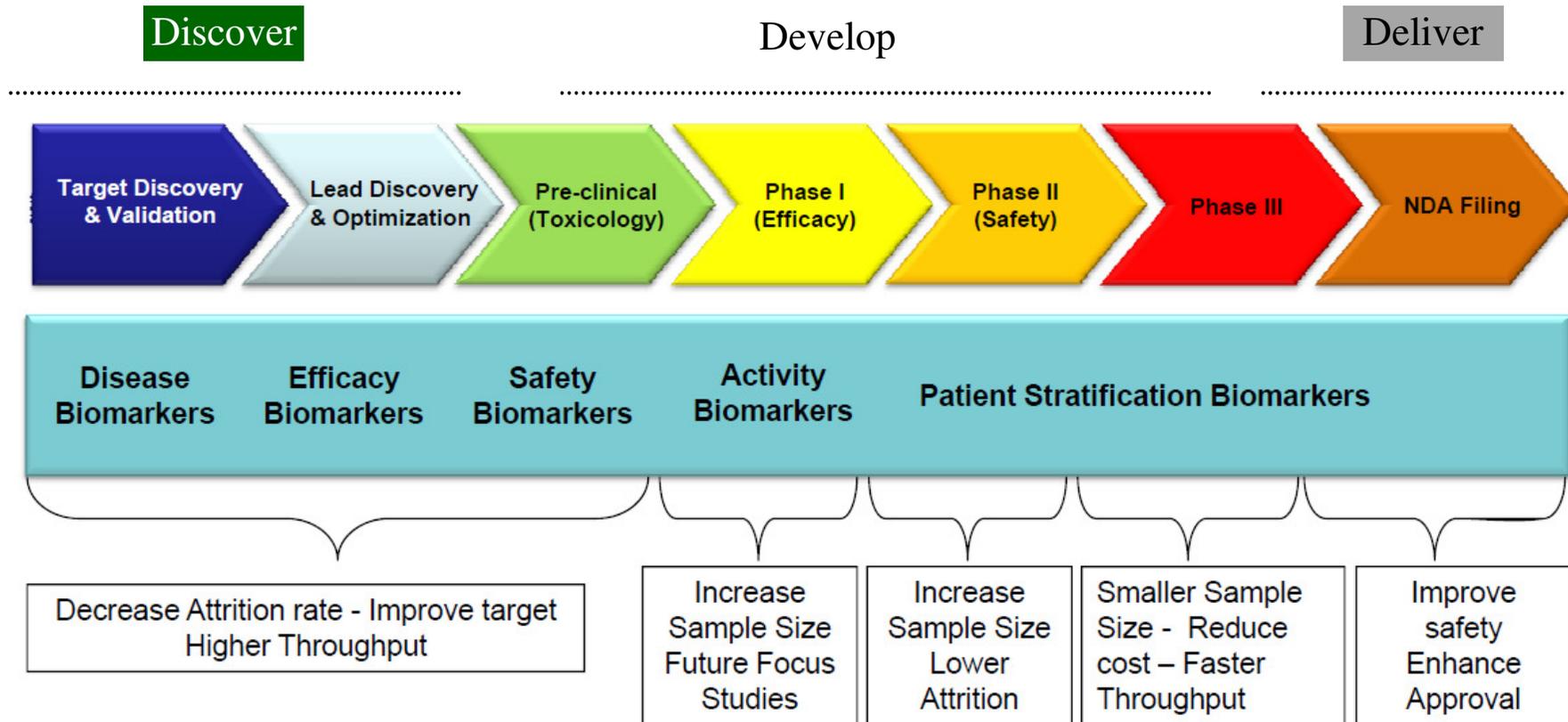
- Desarrollo clínico
- Aspectos metodológicos: ¿Como se diseña un estudio de investigación?
- **Utilización de biomarcadores en los ensayos clínicos**

¿Como se pueden utilizar los biomarcadores en el desarrollo de fármacos?

Biomarker use	Drug development objective
Target validation	Demonstrate that a potential drug target plays a key role in the disease process
Early compound screening	Identify compounds with the most promise for efficacy and safety
Pharmacodynamics assays	Determines drug activity/ select dose and schedule
Patient selection/enrichment	Defines inclusion/exclusion criteria in clinical trials
Surrogate endpoint	Use of an alternative outcome measure which can be measured sooner, less invasively, or with less inconvenience or cost, in place of the long-term primary endpoint to determine more quickly whether the treatment is efficacious and safe in drug regulatory approval



Biomarker Uses in Drug Development



Farmacogenética en el desarrollo preclínico de medicamentos

- **Ayuda en la selección de moléculas que continúan su investigación en fase clínica**
 - descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas
 - estudios de metabolismo y predicción de interacciones
 - estudios de toxicidad: toxicogenómica:
 - para evaluación de múltiples moléculas
 - para investigar mecanismos de toxicidad
 - todavía no pueden reemplazar a los estudios tradicionales de toxicología preclínica

¿Cambios en el desarrollo clínico?

- **Fase I:** ya existen directrices que recomiendan genotipar
 - evaluar el fármaco por primera vez en humanos
 - 25-50 voluntarios sanos (nº mucho mayor si se analizan múltiples genes)
- **Fase II:** análisis retrospectivo para definir el perfil farmacogenético
 - separar los pacientes en respondedores, no respondedores y que presentan efectos adversos
 - buscar una correlación entre eficacia o toxicidad y genotipo
 - puede aumentar el número de pacientes según la complejidad etiopatogénica y los genes implicados: 400-2000 pacientes (antes 100-400)
- **Fase III:** análisis prospectivo como criterio de selección
 - buscar subpoblaciones en las que la eficacia sea superior
 - excluir pacientes con riesgo de toxicidad grave o que no van a responder
 - numerosas pruebas en grupos pequeños de pacientes seleccionados por presentar un genotipo que sugiere una respuesta favorable
- **Total de desarrollo clínico precomercialización:**
 - se reduciría el número de pacientes a la mitad: 2500-3500 (antes >4500)
 - se reduciría un 50% los costes del desarrollo y 2 años la duración

Desarrollo de fármacos dirigidos a dianas concretas

Ejemplo de trastuzumab (Herceptin®)

- Una de las primeras aplicaciones farmacogenómicas aprobadas para uso clínico
- Anticuerpo humanizado contra el receptor HER2 en cáncer de mama
- Desarrollo clínico rápido:
 - solo en pacientes que sobreexpresan HER2 (20-35%)
 - 1 ensayo clínico en monoterapia (222 pacientes)
 - 1 ensayo clínico en combinación con QT (469 pacientes)
 - total: 958 pacientes
- Indicación: cáncer de mama avanzado que sobreexpresa HER2

Clinical Trials with Biomarkers

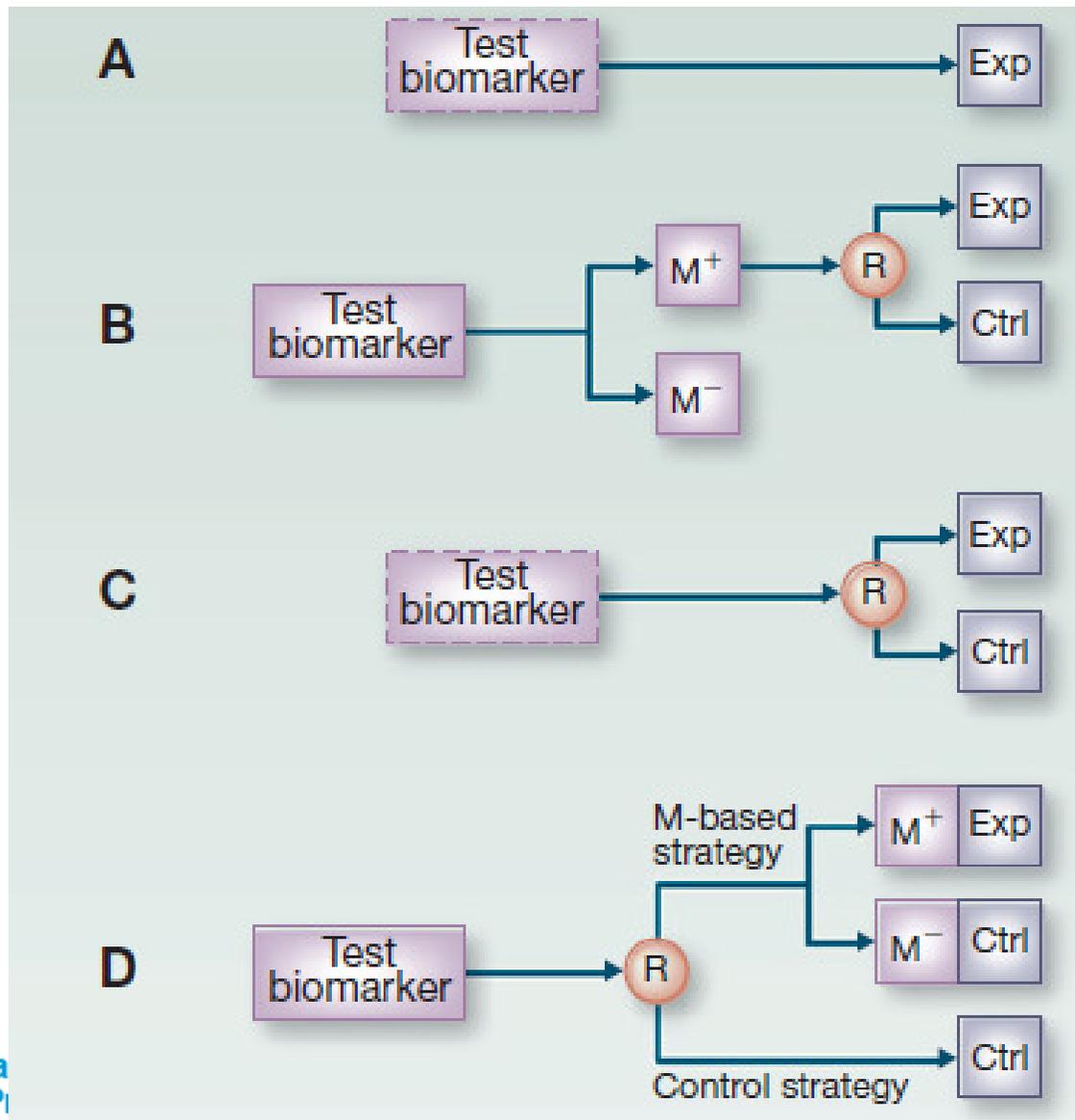
Some metrics

Year first received	Trials with "biomarker"	Trials	Percent with "biomarker"
2015 (to June 30, 2015)	1035	11598	8.9%
2014	2100	23270	9.0%
2013	1835	20444	9.0%
2012	1685	19639	8.6%
2011	1616	18228	8.9%
2010	1625	17736	9.2%
2009	1618	17156	9.4%
2008	1341	17020	7.9%
2007	1092	13397	8.2%
2006	860	10932	7.9%
2005	795	12907	6.2%
2004	178	1797	9.9%
2003	124	1664	7.5%
2002	115	1589	7.2%
2001	96	1349	7.1%
2000	91	1986	4.6%

In 2005, the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) began to require trial registration as a condition of publication.

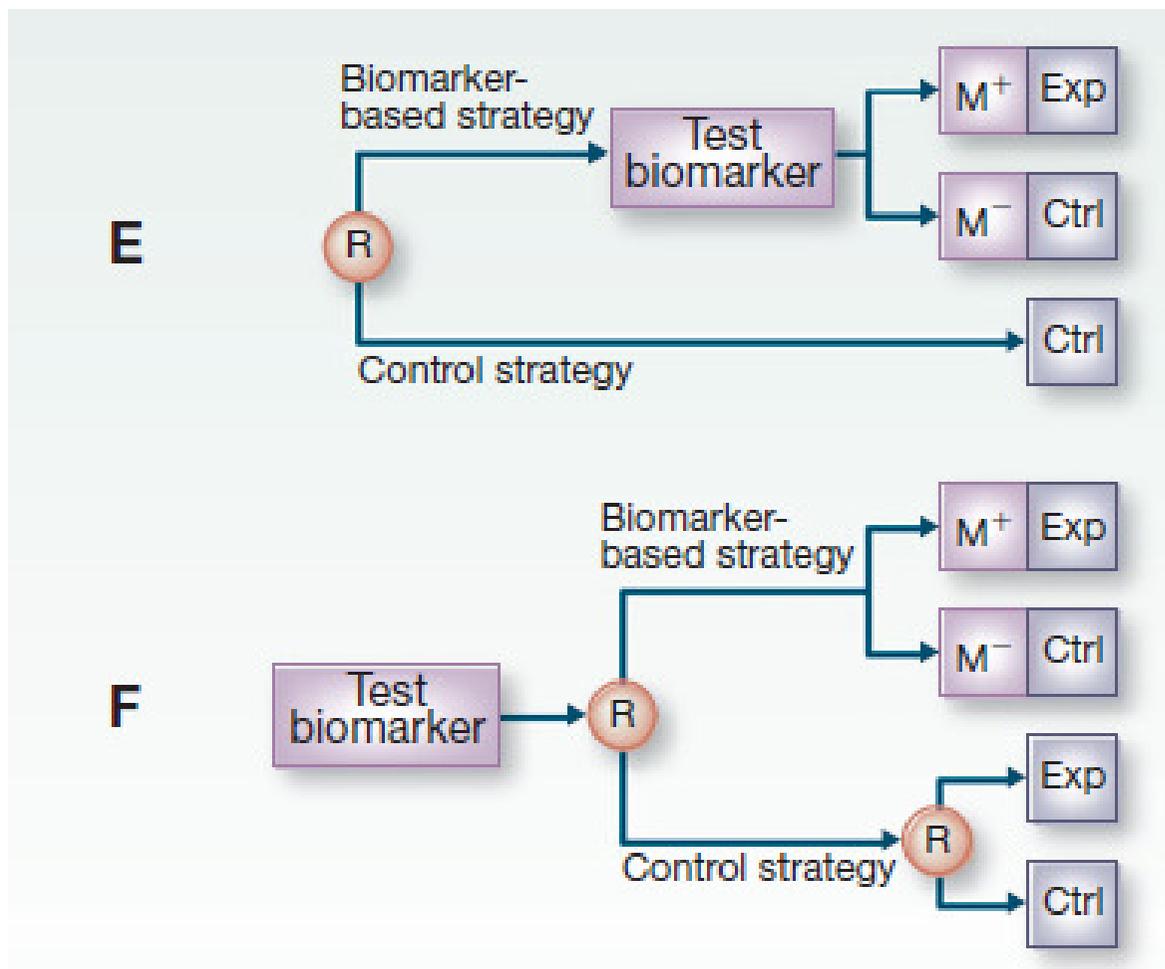
Trial Designs for Personalizing Cancer Care: A Systematic Review and Classification

Parvin Tajik^{1,2}, Aleiko H. Zwindeman¹, Ben W. Mol², and Patrick M. Bossuyt¹ *Clin Cancer Res*; 19(17); 4578–88.



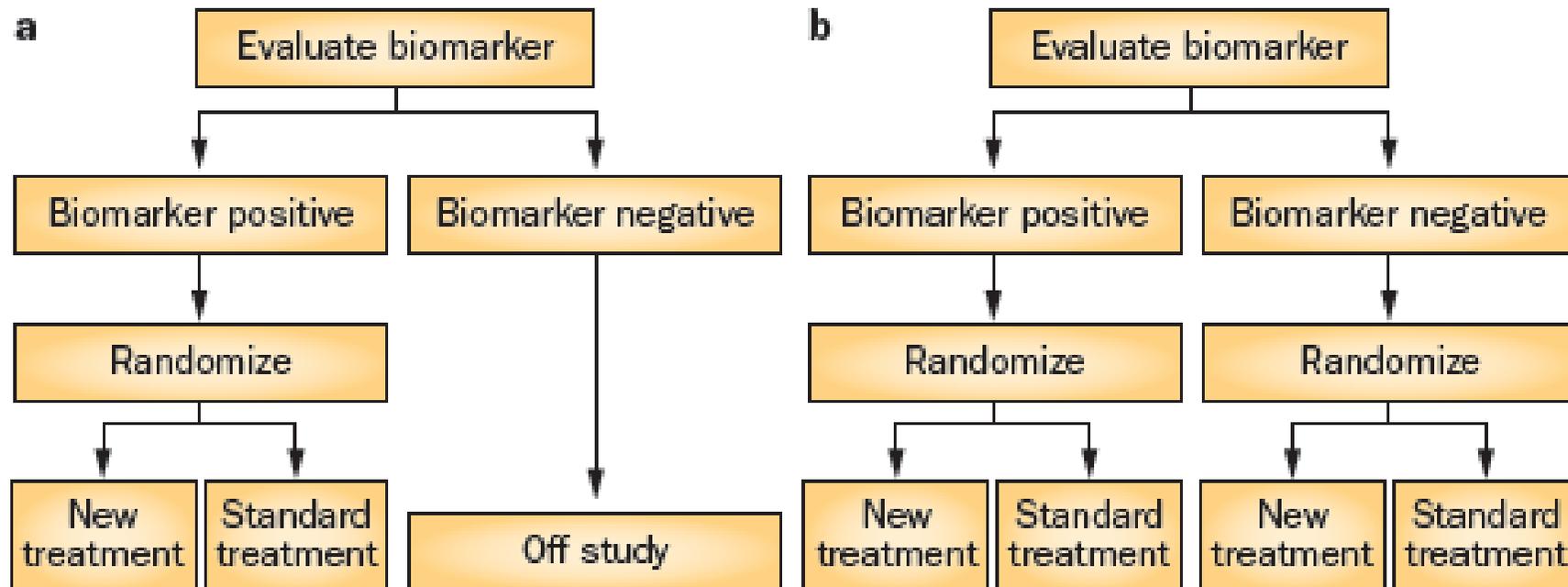
Trial Designs for Personalizing Cancer Care: A Systematic Review and Classification

Parvin Tajik^{1,2}, Aleiko H. Zwindeman¹, Ben W. Mol², and Patrick M. Bossuyt¹ *Clin Cancer Res*; 19(17); 4578–88.



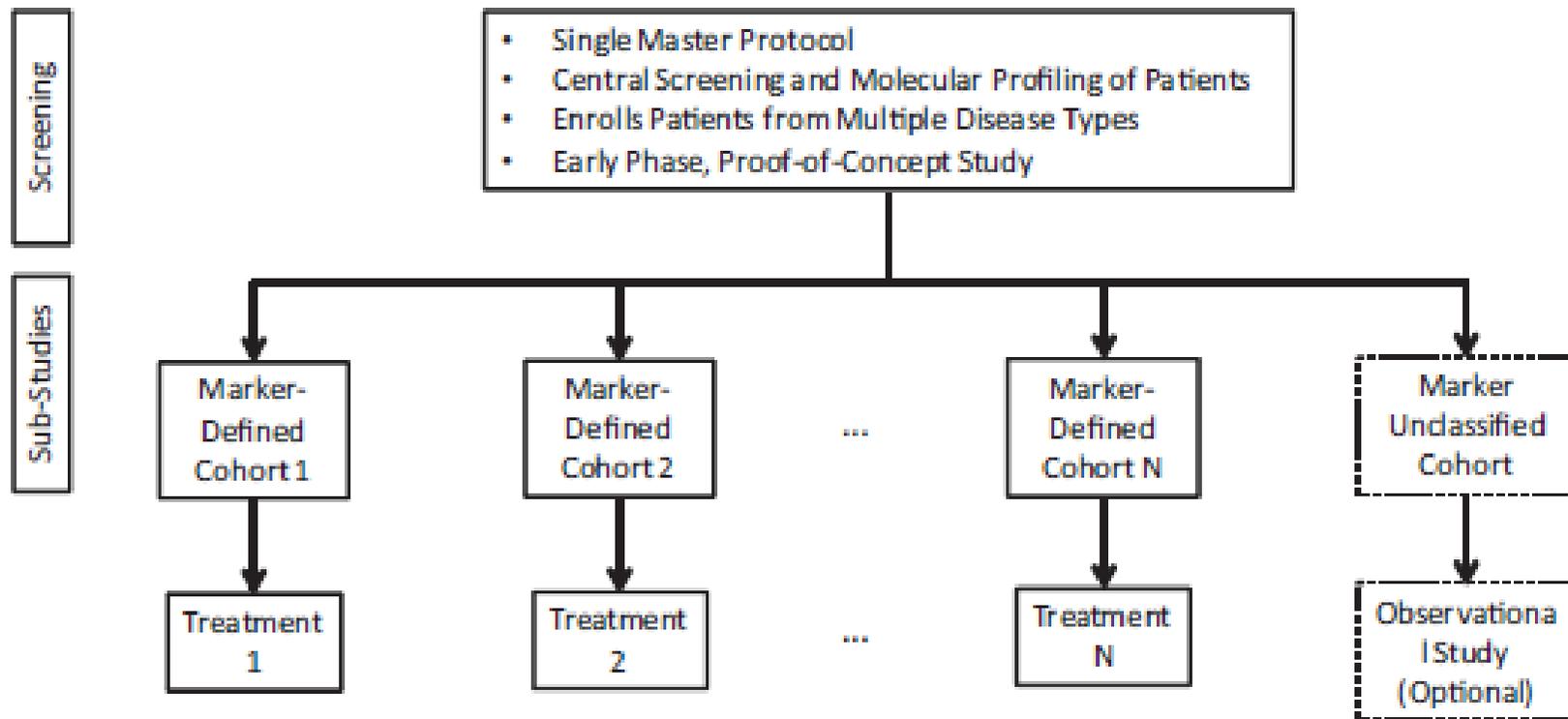
© 2013 American Association for Cancer Research

Trial Options for Biomarkers with Varying Strength



Basket trial

(G)



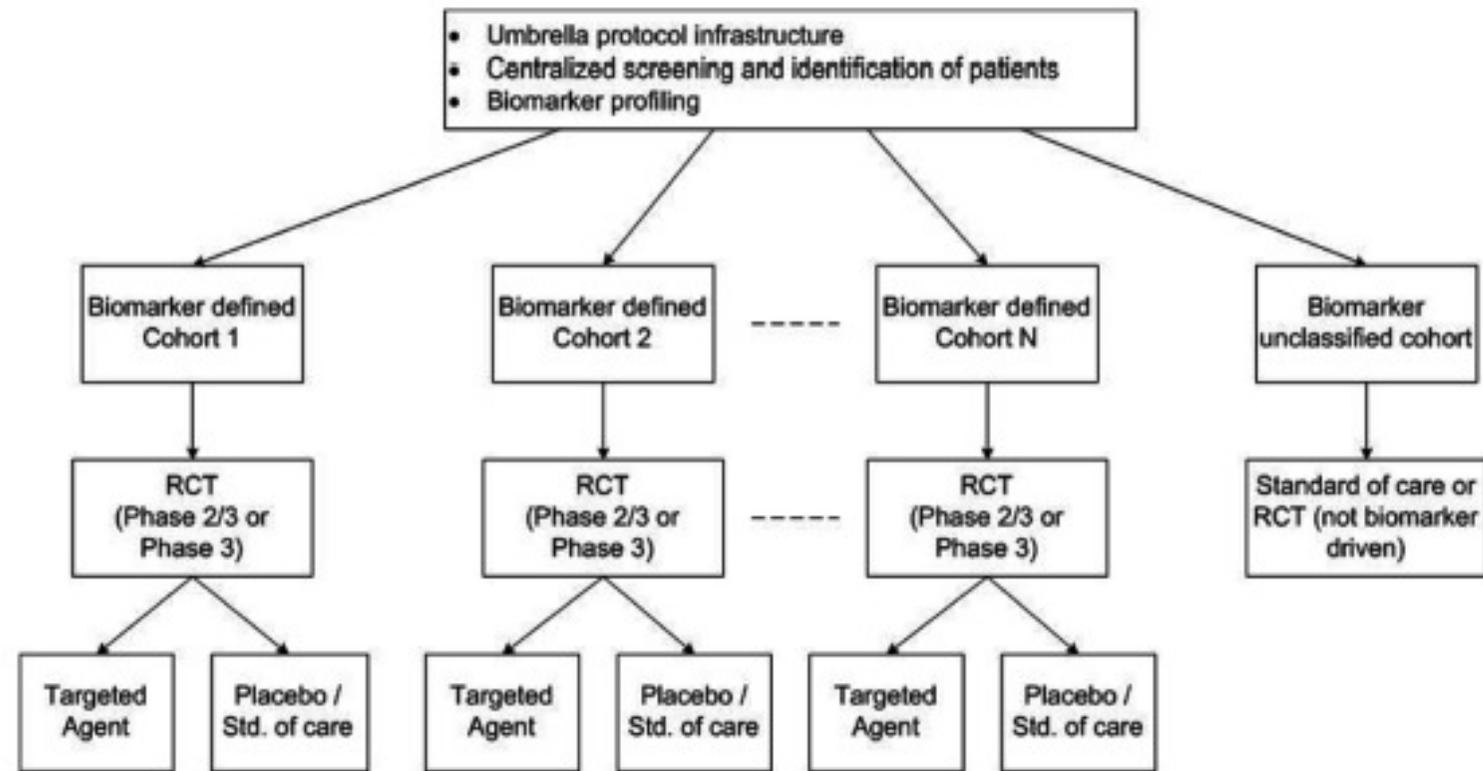
Improving Clinical Trial Efficiency: Thinking outside the Box

Sumithra J. Mandrekar, PhD, Suzanne E. Dahlberg, PhD, and Richard Simon, DSc

asco.org/edbook | 2015 ASCO EDUCATIONAL BOOK

e141

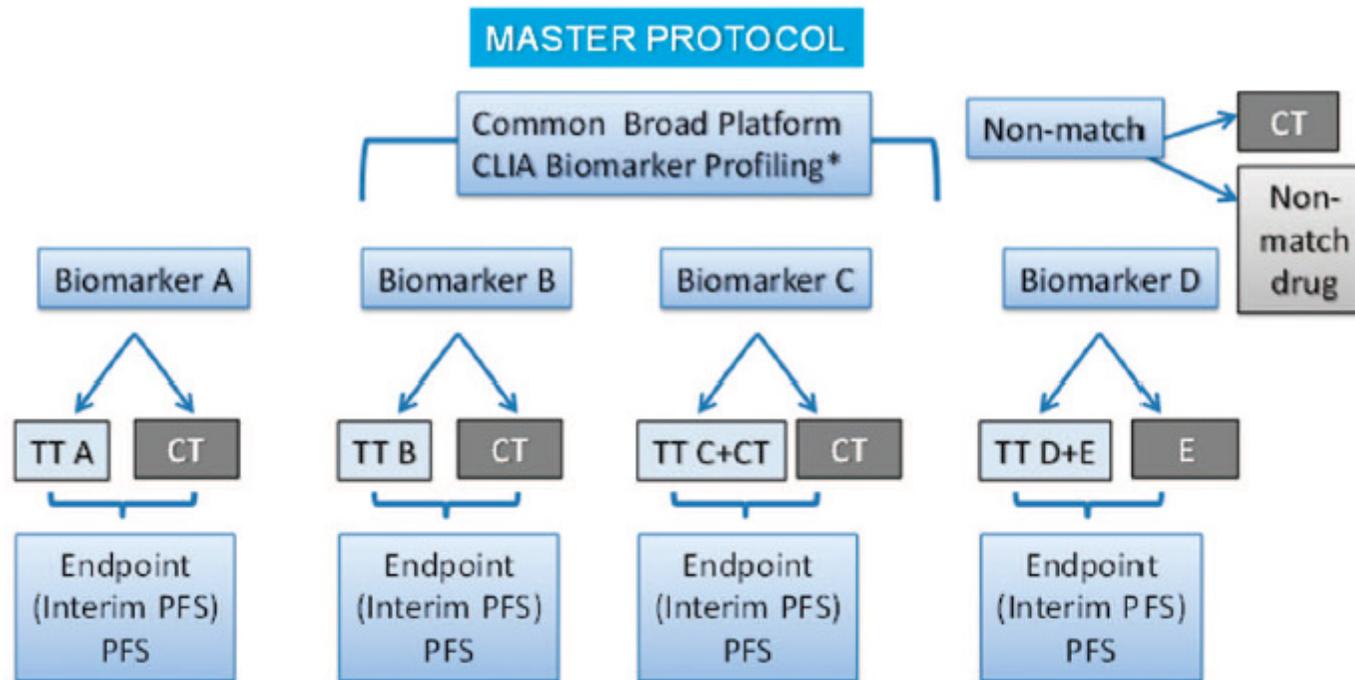
FIGURE 2. Schematic Representation of the Umbrella Trial Design



National Cancer Institute's Precision Medicine Initiatives for the New National Clinical Trials Network

Jeffrey Abrams, MD, Barbara Conley, MD, Margaret Mooney, MD, James Zwiebel, MD, Alice Chen, MD, John J. Welch, MD, Naoko Takebe, MD, Shakun Malik, MD, Lisa McShane, PhD, Edward Korn, PhD, Mickey Williams, PhD, Louis Staudt, MD, and James Doroshow, MD

LUNG-MAP (Biomarker-Driven Master Protocol for Second-Line Therapy of Squamous Cell Lung Cancer) study



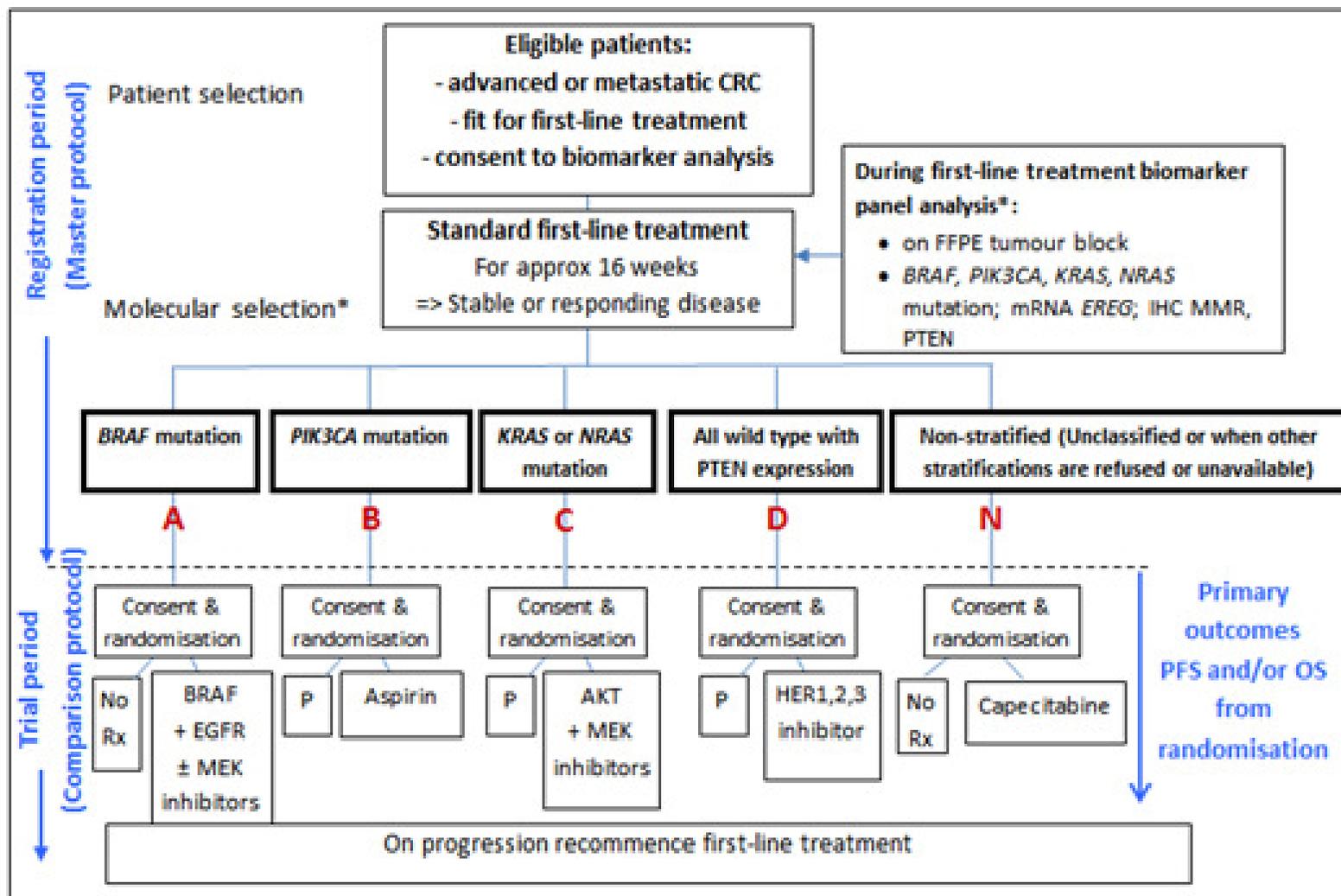
TT=Targeted therapy, CT=chemotherapy (docetaxel or gemcitabine), E=erlotinib
*Archival FFPE tumor



Molecular selection of therapy in metastatic colorectal cancer: a molecularly stratified randomised controlled trial programme



FOCUS4 Molecular selection of therapy in colorectal cancer



* The molecular cohorts are arranged in a hierarchy from left to right. For example a patient with both a PIK3CA mutation and a KRAS mutation will be classified into the PIK3CA mutation cohort.



Desarrollo clínico con procedimientos farmacogenéticos

- Se desarrollarán **fármacos más caros** dirigidos solamente a un **subgrupo de población** que tiene un genotipo concreto, pero que serán **bien aceptados** por la sociedad por su alto valor intrínseco:
 - solamente se tratarán los pacientes que se sabe que van a responder favorablemente
 - no se expondrán al fármaco los pacientes que se prevé que no van a obtener ningún beneficio ni se gastarán inútilmente los recursos en este grupo de población
 - no se tratarán los pacientes que tienen riesgo de efectos adversos con lo cual se reducirán los gastos que ocasionan

Fármacos mejores, más seguros y desde la primera vez

Conclusiones

- **Los biomarcadores pueden:**
 - Identificar nuevas dianas terapéuticas
 - Mejorar el desarrollo de fármacos
 - Limitar la heterogeneidad del tratamiento
- **Es necesario el codesarrollo del fármaco y el biomarcador**
- **No obstante, el avance en este campo es lento porque la predicción de la respuesta depende de un gran número de factores genéticos y no genéticos, por lo que se deben seguir investigando para buscar biomarcadores adecuados y demostrar su utilidad en la práctica médica**



**Fitting the drug
to the patient**

francisco.abad@salud.madrid.org



Preguntas



Servicio de Farmacología Clínica

