



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 aquella, es decir, no hay producto medicinal*

Tabla 1 Definiciones relevantes para los casos analizados según la normativa española

Ensayo clínico²: toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia. A estos efectos, se aplicará la definición de medicamento en investigación (ver más abajo)

Medicamento de uso humano¹⁴: toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico

Medicamento en investigación^{2,14}: forma farmacéutica de un principio activo o placebo, que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado

Principio activo¹⁴: toda materia, cualquiera que sea su origen –humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo– a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento

alguno objeto del estudio, este no es un EC». Estos estudios no están regulados a nivel de la Unión Europea; es responsabilidad de cada Estado miembro decidir si los regula y cómo lo hace¹⁹. Por tanto, cualquier estudio de TEP, como el que plantea el estudio ALFA, *no se puede considerar un «EC con medicamentos»*. Además, la Unión Europea no distingue, en este tipo de estudios fisiológicos, si el radiotrazador está o no comercializado. La normativa aplicable en España al estudio ALFA es la LIB¹, que especifica lo siguiente: «la investigación biomédica a la que se refiere esta Ley incluye la investigación de carácter básico y la clínica, con la excepción en este último caso de los EC con medicamentos y productos sanitarios, que se regirán por su normativa específica»¹.

Segundo caso: Estudio de infección controlada de paludismo en seres humanos

Aspectos clave del paludismo con relación al estudio BACHMI-01

El paludismo es la enfermedad parasitaria más frecuente en el mundo, causada por el parásito *Plasmodium* y transmitida por el mosquito *Anopheles*. Recientemente se ha llevado a cabo la iniciativa «Agenda de Investigación para la erradicación del paludismo», cuyo objetivo es el desarrollo de una

hoja de ruta que indique las brechas que existen en la investigación, y las herramientas que será necesario desarrollar para avanzar en la erradicación de la enfermedad²⁰.

Al no existir modelos *in vitro* ni modelos animales adecuados, el único modelo posible para estudiar futuros fármacos y vacunas en este caso es el denominado «reto experimental». Consiste en la inducción de una infección controlada de paludismo por *P. falciparum* en voluntarios humanos. La infección controlada con microorganismos en voluntarios ha contribuido de manera excepcional a la comprensión de la patogénesis, respuesta inmune, tratamiento y prevención de numerosas enfermedades infecciosas²¹. El *Plasmodium* es un parásito particularmente adecuado para los estudios de «reto experimental», dado que posee un periodo de incubación asintomático relativamente corto, existe un método diagnóstico de laboratorio bien establecido (microscopia de gota gruesa) y tratamientos muy eficaces. Además, si el voluntario sigue un tratamiento adecuado, se elimina completamente la infección, sin secuelas. Por tanto, la inducción de una infección controlada de paludismo se ha convertido en una herramienta clave para el estudio de la eficacia de nuevos fármacos y vacunas.

Desde finales de los años 80 del siglo xx, el número de instituciones que llevan a cabo la inducción de una infección controlada de paludismo con *P. falciparum* no ha dejado de crecer; entre 1985 y 2009, 1.343 voluntarios han participado en retos experimentales²². En la actualidad existen 2 estrategias. En la primera, la infección experimental por esporozoitos se lleva a cabo mediante la picadura controlada de mosquitos infectados²³. En la segunda, la infección experimental se produce mediante la inoculación de esporozoitos de *P. falciparum* (PfSPZ) asépticos, purificados y criopreservados (ICMH). El PfSPZ se desarrolla a partir de una cepa de laboratorio NF54 de *P. falciparum*, sensible a cloroquina. Recientemente se ha constituido un consorcio internacional cuyo objetivo es estandarizar las ICMH mediante reto experimental con PfSPZ. Hasta la fecha se han realizado estudios de reto experimental con PfSPZ en 4 países. El Centro para la Investigación en Salud Internacional (CRESIB) y el Hospital Clínic (Barcelona), junto con 2 institutos de Tanzania y Suiza, completarán el consorcio internacional.

El objetivo del estudio BACHMI-01 es establecer la vía de administración, el método y la dosis de esporozoito que induzca un 100% de infección en voluntarios no inmunes, con un periodo de inducción entre la administración y la aparición del parásito en sangre de unos 11 días, remediando al máximo el proceso que se produce en la naturaleza. Este estudio, junto con otros realizados en los otros centros que forman el consorcio, persigue describir un método estandarizado para poder estudiar *in vivo* la eficacia y la inmunogenicidad de potenciales vacunas y medicamentos para el paludismo.

Legislación española aplicable

La legislación española aplicable indica que el estudio propuesto no debería ser considerado como un «EC con medicamentos»². De hecho la definición de medicamento (tabla 1) parece despejar cualquier duda de cómo considerar al PfSPZ en el estudio propuesto. Cuando se utiliza el algoritmo de decisión antes mencionado (anexo 1) se

observa que la primera pregunta («¿Es una sustancia que se presenta como poseedora de propiedades para tratar o prevenir enfermedades en seres humanos?») podía recibir una respuesta positiva o negativa, dependiendo de la perspectiva que se tomase. Así, se podría entender que la administración «experimental» de PfSPZ podría provocar en algunos sujetos una respuesta inmune, que les podría proteger de un cuadro de paludismo «natural» frente a un ulterior contacto con *P. falciparum*. Así entendido, la respuesta podría ser positiva. Sin embargo, quienes consideren que este posible efecto hipotético sería un efecto secundario, no pretendido, de la administración de PfSPZ, contestarían a la pregunta de forma negativa. Para despejar cualquier duda, al continuar con el algoritmo, se obtiene una respuesta negativa a la pregunta de la columna B, por lo que el estudio no debería ser considerado como «EC con medicamentos» y, por ende, no sujeto a la regulación de estos². Llegado este punto, parece claro que, de nuevo, la normativa aplicable sería la LIB¹.

Consulta a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

La opinión de la AEMPS es que ambos proyectos pueden considerarse de 2 formas diferentes, según como el promotor considere el «producto en estudio». La primera opción como un EC con medicamento, sujeto a los requisitos que establece la actual normativa². La segunda pasa porque el promotor entienda que el estudio no busca evaluar la capacidad diagnóstica del radiotrazador (estudio ALFA), o si considera que el estudio es una investigación relacionada con la salud humana (estudio BACHMI-01): en ambos se debe aplicar la LIB¹.

Cabe resaltar, como muestra de que el estudio BACHMI-01 plantea interpretaciones opuestas dentro de la actual regulación europea¹⁹, que la misma consulta realizada a las agencias de regulación alemana, británica y holandesa ofreció resultados dispares. Así, las 2 primeras entendieron que el estudio no debía ser regulado como EC con medicamentos, pues consideran el PfSPZ como un «material de investigación». La agencia holandesa entendió lo contrario, es decir, que el PfSPZ debería considerarse como «medicamento en investigación», pues podría provocar cierto grado de inmunidad a algunos voluntarios.

Epílogo

La decisión adoptada por los promotores de ambos estudios fue aplicar la LIB¹. Piénsese que aunque los investigadores llevarán a cabo los estudios cumpliendo los estándares de calidad internacionalmente requeridos, el hecho de no tener que aplicar las normas de buena práctica clínica² supone una reducción de las cargas administrativa y económica. Es posible que en un tiempo relativamente corto, flutemetamol y florbetapir (radiotrazadores para TEP) estén comercialmente disponibles. Sin embargo, entre sus indicaciones muy probablemente no se encontrará su uso en personas cognitivamente sanas. De ocurrir esto, los estudios como el que nos ocupa, y si así lo decidiesen los promotores, deberán considerarse como estudios fisiológicos, en los que la AEMPS no representará papel alguno.

Cuando en el estudio se realizan pruebas «invasivas», la LIB¹ exige que sea autorizado por las autoridades autonómicas pertinentes. Los promotores entendieron que la punción lumbar y la inoculación de PfSPZ deben considerarse procedimientos invasivos, y así lo ratificaron los CEIC que evaluaron y aprobaron los estudios. La LIB entiende por procedimiento invasivo «toda intervención realizada con fines de investigación que implique un riesgo físico o *psíquico* para el sujeto afectado»¹. Incluso haciendo una interpretación restrictiva de la definición, de forma que una minoría de estudios clínicos tuvieran que ser aprobados por la autoridad autonómica, es un hecho que la norma no se cumple. Baste mencionar que los 2 proyectos comentados en este artículo han sido los primeros de los que ha tenido conocimiento el Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña. A esta situación irregular ha contribuido, muy probablemente, la falta del desarrollo normativo de la LIB, hace más de 5 años promulgada¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.02.011>.

Bibliografía

1. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE núm.159, 4/julio/2007.
2. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm.33, 7/febrero/2004.
3. Grupo de Trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de práctica clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, text revision (DSM-IV-TR). 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2000.
6. Holtzman DM, Goate A, Kelly J, Sperling R. Mapping the road forward in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2011;3, 114ps48.
7. The three stages of Alzheimer's disease. *Lancet*. 2011;377:1465.
8. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9:1118-27.
9. Hampe H, Frank R, Broich K, Teipel SJ, Katz RG, Hardy J, et al. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:560-74.
10. Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers

- of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9:119-28.
11. Sperling RA, Johnson KA. Dementia: new criteria but no new treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11:4-5.
 12. Clarke CM, Schneider JA, Bedell TJ, Beach TG, Bilker WB, Mintum MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging -amyloid pathology. *JAMA.* 2011;305:275-83.
 13. Thurfjell L, Lötjönen J, Lundqvist R, Koikkalainen J, Soininen H, Waldemar G, et al. Combination of biomarkers: PET [F]flutemetamol Imaging and structural MRI in dementia and mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis.* 2012;10: 246-9.
 14. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios. BOE núm.178, 27/julio/2006.
 15. Real decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE núm.267, 7/noviembre/2007.
 16. Cortés-Blanco A, Fernández I, Esteban J. Limitación de la dosis de radiaciones para los sujetos participantes en programas de investigación médica o biomédica con radiofármacos: normativa aplicable en España. *Seguridad Nuclear.* 2004;31: 7-14.
 17. AEMPS. Subdirección general de medicamentos de uso humano. Área de ensayos clínicos. Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano a partir del 1 de May de 2004 (versión n°6, Mayo de 2008) [consultado 14 Dic 2012]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/docs/aclaraciones_normativaEC_mayo08.pdf
 18. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 10. Guidance documents applying to clinical trials. Questions & Answers. Version 9.0 (August 2011). SANCO/D/3/SF/cg(2011) 975683. Brussels, 25/08/2011.
 19. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. L121/34 Official Journal of the European Communities, 1.5.2001.
 20. Das P, Horton R. Malaria elimination: worthy, challenging and just possible. *Lancet.* 2010;376:1515-7.
 21. Chulay JD, Schneider J, Coggriff TM, Hoffman SL, Ballou WR, Quakyi IA, et al. Malaria transmitted to humans by mosquitoes infected from cultured *Plasmodium falciparum*. *Am J Trop Med Hyg.* 1986;35:66-8.
 22. Moorthy VS, Diggs C, Ferro S, Good MF, Herrera S, Hill AV, et al. Report a consultation on the optimization of clinical Challenger trials for evaluation of candidate blood stage malaria vaccines, 18-19 March, Bethesda, MD, USA. *Vaccine.* 2009;27: 5719-25.
 23. Brueckner RP, Coster T, Wesche DL, Shmuklarsky M, Schuster BG. Prophylaxis of *Plasmodium falciparum* infection in a human challenge model with WR 238605, a new 8-aminoquinoline anti-malarial. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1293-4.