



ARTÍCULO ESPECIAL

Revisión de la legislación sobre la investigación clínica en el Sistema Nacional Salud y los servicios de farmacia hospitalaria

Noa Laguna-Goya^{a,*}, M. Antonia Serrano^b y Cristina Gómez-Chacón^a

^aSubdirección General de Inspección y Control de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

^bÁrea de ensayos clínicos, División de Farmacología y Evaluación Clínica, Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España

Recibido el 31 de marzo de 2009; aceptado el 19 de junio de 2009

PALABRAS CLAVE

Farmacia;
Ensayo clínico;
Farmacotecnia;
Legislación de
medicamentos

Resumen

La convocatoria de ayudas públicas para el Subprograma de Proyectos de investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS) con medicamentos de uso humano pone de manifiesto la necesidad de que los servicios de farmacia hospitalaria incluyan entre sus actividades la fabricación de medicamentos en investigación que son objeto de un ensayo clínico, cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores.

En este artículo, se analiza la normativa referente a la fabricación de medicamentos en investigación y los requisitos que los servicios de farmacia deben cumplir para poder elaborar, enmascarar o distribuir un medicamento en investigación en el contexto de un ensayo clínico promovido por profesionales del SNS.

© 2009 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pharmacy;
Clinical trial;
Pharmacotechnology;
Drug legislation

Review of legislation regarding clinical research in the Spanish health care system and hospital pharmacy services

Abstract

The call for public funding for the Spanish Health Care System clinical research with drugs for human use projects Subprogramme highlights the need for hospital pharmacy services to include the manufacture of investigational drugs which are the subject of a clinical trial, developed by either a researcher or a group of researchers, within its activities.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nlaguna@agemed.es (N. Laguna Goya).

This article discusses the legislation concerning the manufacture of investigational drugs and the requirements that the pharmacy services must meet in order to develop, distribute, or conceal an investigational drug in a clinical trial sponsored by a professional from the SHS.

© 2009 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El Plan Nacional de Investigación considera de especial interés la promoción de la investigación clínica independiente, y encuadrada en los servicios de salud. La Ley de Investigación biomédica establece que la actividad investigadora del Sistema Nacional de Salud (SNS) es un elemento vertebrador y fundamental para su progreso. Además, promueve la coordinación de la formación investigadora y la carrera investigadora del personal del SNS^{1,2}.

En el VI Plan Nacional de investigación científica, en el desarrollo e innovación tecnológica para el período 2008-2011, aprobado por Acuerdo del Consejo de Ministros, la Acción Estratégica en Salud establece, entre sus prioridades, el fomento de la investigación farmacéutica en medicamentos y el desarrollo de tecnologías farmacéuticas³. Es por ello que el Ministerio de Sanidad y Consumo convoca anualmente un programa de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente de la industria farmacéutica⁴. En la convocatoria, se encuentra el Subprograma de Proyectos de Investigación Clínica en el SNS con medicamentos de uso humano, que en 2008 contó con un presupuesto de 16 millones de euros y en la Orden está prevista la continuidad del presupuesto para los años 2009-2010. Los fondos provienen de lo establecido en la disposición adicional sexta de la Ley 29/2006⁵.

Los servicios de farmacia (SF) hospitalaria podrían integrarse como investigadores en el ámbito de la investigación clínica en el SNS, añadiendo funciones de investigación + desarrollo (I + D) a las ya tradicionalmente existentes en estos servicios, con lo que se beneficiarían de la posibilidad de mejorar su equipamiento para el desarrollo tecnológico.

En la Ley 29/2006, el medicamento en investigación (MI) se define como la forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico (EC), incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada o para obtener más información sobre un uso autorizado⁵.

En el contexto de un EC cuyo promotor sea un investigador o un grupo de investigadores, un SF puede preparar placebos o encapsular comprimidos para su enmascaramiento, con la previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que únicamente tendrá validez para que el medicamento que hubiera motivado la solicitud se emplee en el EC. Así, los SF hospitalaria pueden contribuir, con su experiencia tanto en la gestión del medicamento, como en su elaboración, a la investigación clínica promovida por investigadores⁶.

El objetivo de esta revisión es que los profesionales de los SF conozcan las posibilidades que tienen de participar en la

investigación clínica en el SNS y las novedades en la normativa que la rige.

Métodos

Se revisa la normativa vigente en relación con las actividades que se pueden desarrollar para un ensayo clínico con promotor-investigador por los SF hospitalaria que requieren autorización por parte de la AEMPS^{2,5-9}. Se analizan las normas establecidas en la AEMPS, así como en reuniones con las comunidades autónomas (CCAA) en el Comité Técnico de Inspección (CTI) para garantizar la calidad de los medicamentos en investigación¹⁰⁻¹². Además, se revisan las normas de la Agencia Europea de Medicamentos sobre la inspección de fabricantes de medicamentos¹³.

Resultados

En la fabricación de medicamentos se deben cumplir las normas de correcta fabricación (NCF). Éstas se definen como la parte de la garantía de calidad que asegura que la producción y el control de los medicamentos concuerdan con el grado de calidad adecuado a su uso previsto y según los requisitos de la autorización de comercialización o las especificaciones del medicamento⁷.

Las NCF son obligatorias para la fabricación industrial de MI, según el Real Decreto 2183/2004^{8,9}. Las operaciones de fabricación, o modificación, de medicamentos utilizados en un EC (fabricación de placebos incluida) deberá realizarlas un laboratorio farmacéutico autorizado por la autoridad competente como laboratorio fabricante de MI. Esta autorización sólo es válida para las instalaciones, los tipos de medicamentos y las formas farmacéuticas que consten en su autorización. Cuando la instalación esté en España, la autorización será emitida por la AEMPS¹⁰.

Posteriormente, en el artículo 3.2 de la Orden SCO/256/2007 se establece que cuando un SF hospitalaria realice operaciones de fabricación o modificación de MI diferentes al acondicionamiento final (re Etiquetado) de MI, destinados a ser utilizados únicamente en un EC en un centro sanitario dependiente de ese SF, será necesario solicitar una autorización previa a la AEMPS^{6,11}.

De este modo, al EC no sólo se le exige la autorización de su protocolo por parte de la AEMPS, sino que también tiene que solicitar la autorización previa para la fabricación del MI, y los SF deberán cumplir, en lo que sea de aplicación, las NCF cuando participen en alguna actividad de fabricación del MI, distinta de la de su acondicionamiento final para pacientes de su centro.

Requisitos de calidad en el medicamento en investigación

Todos los medicamentos que se utilicen en un EC deberán haberse fabricado cumpliendo las NCF de medicamentos vigentes en la Unión Europea (UE) u otras equivalentes a éstas, tanto en su producción, como en el control de calidad^{9,10} (tabla 1).

Es necesario que los SF cuenten con los medios apropiados para la fabricación de cada MI que se quiera fabricar y cumplan los aspectos generales y específicos que sean aplicables de las NCF^{7,9,10} (ver el Anexo 13 de la Guía de NCF)¹¹.

Para poder verificar si es posible autorizar la fabricación, se remite la documentación siguiente a través del SF¹⁰:

- 1. Solicitud de autorización firmada por el promotor y el jefe del SF.
- 2. Protocolo: incluirá información sobre los medicamentos que va a elaborar el SF, haciendo referencia al documento del ensayo en el que conste de forma completa las operaciones de fabricación a realizar.
- 3. Documentación sobre el procedimiento de fabricación y que avale el cumplimiento de NCF en su elaboración (tabla 2).
- 4. Conformidad del director del centro en el que se van a realizar las operaciones de fabricación.
- 5. PNT de distribución de los MI, cuando el SF vaya a enviar los medicamentos a otros centros del ensayo.

Tabla 1. Los requisitos básicos de las Normas de Correcta Fabricación (NCF)⁷

- 1. Procedimientos de fabricación claros y revisados en función de la experiencia adquirida; que sean capaces de producir de forma repetida medicamentos de la calidad requerida
- 2. Se validan los pasos críticos del proceso de fabricación y los cambios significativos de los procesos
- 3. Medios necesarios para cumplir las NCF:
 - Personal adecuadamente formado y cualificado
 - Locales y espacio adecuados
 - Equipos y servicios adecuados
 - Materiales, envases y etiquetas correctos
 - Procedimientos e instrucciones aprobadas
 - Almacenamiento y transporte adecuados
- 4. Instrucciones y procedimientos claros y sin ambigüedades
- 5. Se forma al personal para que realice correctamente los procedimientos
- 6. Registro de la fabricación que demuestre el seguimiento de procedimientos e instrucciones y que la cantidad y calidad del medicamento es la esperada
- 7. Registros de la distribución que permitan trazabilidad
- 8. Minimizar cualquier riesgo para su calidad en la distribución o almacenamiento
- 9. Sistema para la retirada de cualquier lote de medicamento
- 10. Estudio de reclamaciones relativas a los medicamentos comercializados, e investigación de las causas de los defectos de calidad y las medidas oportunas

La documentación relativa a los lotes fabricados deberá conservarse por lo menos hasta 5 años después de la conclusión o la interrupción oficial del último EC en el que se utilizó el lote⁸.

Respecto al control de calidad, se guardarán muestras suficientes de cada lote de los medicamentos formulados a granel y de los principales componentes del acondicionamiento, utilizados para cada medicamento acabado durante al menos 2 años a partir de la fecha de conclusión o de interrupción oficial del último EC en el que se utilizó el lote⁸.

La AEMPS ha establecido unos datos mínimos para notificar los defectos de calidad de medicamentos fabricados: la descripción del defecto, la identificación del medicamento, el promotor y el fabricante, y los datos de la distribución^{12,13}.

Según el tipo de medicamento, se deben tener en cuenta unas consideraciones específicas para su uso en un ensayo clínico (tabla 3).

Tabla 2. Elementos a detallar en procedimientos de fabricación y distribución de medicamentos en investigación

- Personal implicado y su formación
- Locales y equipos
- Medicamento a fabricar (experimental y placebo, principio activo y excipientes)
- Operaciones de fabricación (incluido enmascaramiento si procede)
- Control de calidad
- Conservación de documentación y muestras de referencia
- Si enmascaramiento, sistema de apertura del ciego
- Modelo de prescripción o solicitud del medicamento en investigación
- Distribución entre centros, si procede
- Tratamiento de reclamaciones, devoluciones y retiradas

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Consideraciones específicas según el tipo de medicamento para su uso en un ensayo clínico¹⁰

- 1. Medicamentos procedentes de un país fuera del Espacio Económico Europeo: necesitan autorización de importación
- 2. Medicamentos con autorización de comercialización en un Estado miembro de la UE y que no vayan a ser modificados: la autorización de comercialización se considera prueba suficiente de la calidad del medicamento
- 3. Medicamentos con autorización de comercialización en un Estado miembro de la UE y que vayan a ser modificados: las modificaciones se requieren las solicitudes de fabricación y autorización correspondientes
- 4. Medicamentos sin autorización de comercialización: requieren la solicitud de fabricación a la autoridad competente y su autorización correspondiente
- 5. Preparados alimenticios usados como medicamentos en investigación en EC: será de aplicación la legislación correspondiente de EC con medicamentos

EC: ensayo clínico; UE: Unión Europea.

Autorización de la fabricación por el servicio de farmacia

El cumplimiento de las NCF deberá verificarse mediante inspección. Según se establece en el Real Decreto 223/2004⁹, la AEMPS y las autoridades sanitarias competentes de las CCAA verificarán el cumplimiento de las NCF en los EC que se realicen en España, a través de las inspecciones correspondientes. Tras la inspección, se elaborará un informe que se pondrá a disposición del SF implicado.

En la Orden SCO/256/2007 se indica que la AEMPS acordará con las CCAA los procedimientos de verificación de las NCF cuando un SF elabore MI⁶.

Las inspecciones de las instalaciones las llevan a cabo las autoridades inspectoras de las CCAA con competencias en seguimiento de NCF, y la AEMPS se encarga de la inspección en las CCAA que no tengan estas competencias transferidas. La verificación se hace para la fabricación de la medicación de un EC concreto, ya que la autorización se otorga por ensayo.

En la inspección se sigue un procedimiento normalizado de trabajo acordado entre la AEMPS y las CCAA en el CTI. Se verifican los 9 capítulos de las NCF y anexos de las NCF que sean de aplicación.

En las inspecciones, es importante verificar: *a)* la existencia de un sistema documental integrado en el sistema de calidad con procedimientos, instrucciones y registros correspondientes a las actividades realizadas (registro de limpieza de salas, procedimientos y registros sobre la recepción de cada entrega de todo el material de partida y de acondicionamiento primario e impreso, o registros del lote fabricado); *b)* la existencia de personal responsable de la elaboración, así como de la liberación del lote (farmacéutico) y la formación del personal en el EC y en las NCF, y *c)* que se disponga del espacio y local adecuados para la producción, zonas de almacenamiento, útiles y equipos que se emplearán en el EC (equipos calibrados), así como una limpieza y un mantenimiento efectivos para evitar la contaminación cruzada.

Las operaciones de producción deberán seguir procedimientos claramente definidos: los materiales de partida y productos terminados estarán en estado de cuarentena hasta que se haya aprobado su uso. En operaciones de acondicionamiento, se debe evitar la confusión, con la realización de la producción de manera individualizada producto a producto o tomando medidas para evitar el desenmascaramiento.

Respecto al control de calidad, se debe realizar el muestreo, las especificaciones y los ensayos, así como el control de calidad final que contemple los recuentos y los cotejos necesarios para asegurar que en cada fase del proceso resulta la cantidad correcta de cada producto, según lo solicitado.

Se dispone de procedimientos escritos sobre devoluciones, retiradas y reclamaciones, y de un registro de reclamaciones e investigación de éstas.

Conclusión

En conclusión, una vez revisada la normativa actual, en lo que respecta a la investigación clínica con medicamentos de uso humano promovida por profesionales en el SNS, los SF se

postulan como un eje fundamental de ésta. Por tanto, se hace necesario que los profesionales de estos servicios conozcan la legislación, para que se impliquen en todas las fases de los proyectos de investigación de sus centros y, de forma específica, en las actividades de fabricación de medicamentos.

Bibliografía

1. Anónimo. Programa de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2007;31:33-4.
2. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (BOE 159, 04/07/2007).
3. Resolución de 12 de marzo de 2008, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se publica la convocatoria correspondiente al año 2008 de concesión de ayudas de la Acción Estratégica en Salud, en el marco del Plan Nacional de I+D+I 2008-2011 (BOE 65, 15/03/2008).
4. Orden SCO/523/2008, de 27 de febrero, por la que se establecen las bases reguladoras de la concesión de ayudas de la iniciativa estratégica de investigación en salud en el marco de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, y del Plan Nacional de I+D+I 2008-2011 (BOE 52, 27/02/2008).
5. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE 178, 27/07/2006).
6. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano (BOE 38, 13/02/2007).
7. Guía Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. 3.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. AEMPS; 2008. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/sglInspeccion/NCF-tabla-3edi.htm>
8. Real Decreto 2183/2004, de 12 de noviembre, por el que se modifica el Real Decreto 1564/1992, de 18 de diciembre, por el que se desarrolla y regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores de medicamentos y la garantía de calidad en su fabricación industrial (BOE 274, 13/11/2004).
9. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (BOE 33, 07/02/2004).
10. Requisitos de Calidad en el Medicamento en Investigación. AEMPS. Disponible en: http://www.agemed.es/profHumana/docs/calidad_medificacion_FIS-08.pdf (Consulta febrero de 2009)
11. Anexo 13 de la Guía Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. 3.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. AEMPS; 2008. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/sglInspeccion/docs/26-anexo13.pdf>
12. Nota Informativa de la AEMPS de 30/06/2008: Nuevas Instrucciones para la Comunicación de Defectos de Calidad de medicamentos. [Consulta febrero de 2009] Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/NI_defectosCalidad08.htm
13. EMEA/INS/GMP/313510/2006 corr Compilation of Community Procedures on Inspection and Exchange of Information: Procedure for Handling Rapid Alerts and Recalls arising from Quality Defects. EMEA; 2006. [Consulta febrero de 2009] Disponible en: http://www.emea.europa.eu/Inspections/docs/CoCP/CoCP_RapidAlertProc.pdf