DISPOSICION 2247/2009
ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA (ANMAT)

Apruébase la Guía para Estudios Clínicos de Diabetes Tipo 2. Criterios de Evaluación de Protocolos.
Del 15/05/2009; Boletín Oficial 04/06/2009.

VISTO el expediente Nº 1-0047-0000-0018547- 08-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, y
CONSIDERANDO:
Que por la Disposición ANMAT 5330/97 sus modificatorias y concordantes se ha establecido el Régimen de Buenas Prácticas Clínicas para la realización de Estudios de Investigación en Farmacología Clínica.
Que en el Título II Capítulo III de la aludida norma se establecen las condiciones para la autorización, seguimiento y contralor de los referidos estudios.
Que en particular, la evaluación de las autorizaciones realizada por esta ANMAT alcanza la valoración de requisitos básicos, de la información preclínica y clínica, de la documentación presentada, las características de los centros, así como los avales de los aspectos éticos (Capítulos VI, VII, VIII, IX, X, XI de la Disposición ANMAT 5330/97).
Que en este sentido la evaluación de estos aspectos comprende la valoración integral a partir de un protocolo donde consten los antecedentes necesarios, criterios de inclusión y exclusión sobre un diseño justificado desde la perspectiva metodológica y ética.
Que la metodología de evaluación está basada en el análisis profundo de los parámetros mencionados y llevada a cabo por personal capacitado, cuya función consiste en aceptar, objetar o rechazar el protocolo de investigación, de acuerdo a procesos de evaluación con criterios uniformes.
Que en ese sentido y dada la multiplicidad de solicitudes de aprobación de ensayos clínicos en pacientes con Diabetes, la Dirección de Evaluación de Medicamentos ha considerado incorporar como criterio de evaluación, no sólo una valoración técnico-científica-metodológica, sino también exigencias propias y específicas para nuestro país, tendientes a un mayor cuidado y atención de los pacientes.
Que a tal fin, se elaboró una Guía para realizar estudios clínicos en pacientes con Diabetes Tipo 2, el cual tuvo como referencia las Guías Internacionales vigentes en la materia, tales como la de la Agencia de Medicamentos Europea (de fecha abril de 2002), la Guía en Diabetes, pre-diabetes y enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Europea de Cardiología (2007), y publicaciones en el “Diabetes Care” Volúmenes 30 (de fecha enero de 2007), 28 (de mayo de 2005) y 31 (suplemento 1 de fecha enero de 2008).
Que la referida Guía se ha centrado en dos aspectos importantes: en qué casos se pueden efectuar estudios con el uso de Placebo y cuáles deben ser los requisitos que deberán seguir los estudios con un comparador preestablecido.
Que se han mantenido reuniones de trabajo, a los efectos de contemplar las opiniones de expertos en la materia, habiéndose encontrado conveniente la adopción de esta Guía como parte del proceso de control que hace a la actividad de esta ANMAT, sobre parámetros consensuados.
Que la nueva Guía permitirá un proceso de evaluación uniforme y asegurará que el balance riesgo beneficio del estudio sea adecuado.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 253/08.
Por ello;
El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica dispone:

Artículo 1º.- Adóptase la Guía para Estudios Clínicos de Diabetes Tipo 2, la cual incluye los criterios de evaluación de los protocolos que se presenten en cumplimiento de la Disposición 5330/97 sus modificatorias y concordantes, la cual como Anexo I forma parte integrante de la presente Disposición, la que será de aplicación en el marco de evaluación de cada protocolo.
Art. 2º.- Regístrese. Comuníquese a la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias del Ministerio de Salud. Comuníquese a CAEME, CEDIQUIFA, CILFA, COOPERALA, SAFYBI, CAPGEN, CAOIC. Dése copia a la Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales, y a la Dirección de Evaluación de Medicamentos. Dése a la Dirección Nacional de Registro Oficial para su publicación. Cumplido archívese. PERMANENTE.
Ricardo Martínez.

ANEXO I
GUIA PARA ESTUDIOS CLINICOS EN DIABETES TIPO 2
CRITERIOS DE EVALUACION DE PROTOCOLOS
El siguiente documento fue desarrollado como una guía para establecer criterios en la evaluación de protocolos de estudios clínicos para pacientes con diabetes tipo 2 que se lleven a cabo en la Argentina. La modalidad de la evaluación de los protocolos por parte de la DEM continuará siendo la de revisar cada estudio en forma individual, pudiendo solicitarse o aceptarse modificaciones a los protocolos, sobre aspectos que no estén contemplados en las guías.
Se plantean dos situaciones hipotéticas a continuación, para delinear los criterios recomendables
de los estudios de esta naturaleza:
CASO 1: DROGA EXPERIMENTAL VERSUS PLACEBO (más Dieta y Ejercido)
Consideraciones con respecto al Diseño con placebo:
En las Guías “Standards of Medical Care in Diabetes” del 2007 y su actualización en 2008 (publicadas en la revista Diabetes Care, volume 30, Supplement 1, January 2007 y volume 31, Supplement 1, January 2008) se recomienda el inicio del tratamiento con Metformina cuando se realiza el diagnóstico de diabetes tipo 2, modificándose la recomendación previa de un tratamiento inicial con dieta y ejercicio durante 2-3 meses. El uso de placebo más dieta y ejercicio como único tratamiento se contrapondría con esta recomendación, motivo por el cual los estudios con este tipo de diseño quedarían limitados a ciertos casos, en los que el uso de placebo se encuentre debidamente justificado desde un punto de vista metodológico y la selección y seguimiento de los pacientes permita asegurar la minimización de los riesgos.
Consideraciones acerca de las condiciones en las que se podrían llevar a cabo este tipo de estudios:
Se evaluarán los siguientes puntos:
- Si el paciente recibió tratamiento farmacológico con hipoulucemiantes previamente:
1. No (pacientes naive, es decir, pacientes que nunca recibieron tratamiento previo): podría ser factible realizar un estudio con placebo
2. Si (pacientes experimentados, con o sin fallo al tratamiento): no sería adecuado este tipo de diseño
- Duración y Fase del estudio a realizar:
1. Estudios de Fase II: es factible la realización de este tipo de estudios, ya que el objetivo

de la fase II es la evaluación de la eficacia y la seguridad de la droga (generalmente se requiere de estudios que comparen la droga con placebo) y la duración es generalmente de 2-3 meses.
2. Estudios de Fase III: es objetable la realización de este tipo de estudios, porque el objetivo de la fase es evaluar la eficiencia de la droga en estudio versus un comparador estándar, junto con la seguridad de la misma.
Por otra parte, la duración habitual de este tipo de estudios (6-12 meses) haría inaceptable el uso de placebo.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) basal:
1. Se aceptará la inclusión de pacientes con HbA1c entre 7.0-9.0%, correspondiente a glucemia 200-240 mg/dl en este tipo de estudios.
2. Se puede considerar aceptable el rango de HbA1c basal entre 7.0-10.0% en algunos casos, según el diseño del protocolo, en el que se deberán contemplar, al menos, los siguientes puntos: un seguimiento frecuente de los pacientes, la posibilidad de ajustes de los hipoglucemiantes (ajustes en las dosis y/o medicación de rescate) y criterios de discontinuación estrictos.
El fundamento para este punto reside en que una HbA1c de 9.0% correlaciona con una glucemia plasmática media de 240 mg/dl y una HbA1c de 10.0% correlaciona con una glucemia plasmática media de 275 mg/dl. Por otra parte, se recomienda el inicio de insulinoterapia con valores de glucemia entre 250-30.0 mg/dl. Se considera más seguro el valor de HbA1c de hasta 9.0% para la inclusión de los pacientes en un protocolo con placebo, pero dicho valor podría aumentarse hasta 10.0% en algunos casos especiales (como se describió anteriormente) sin que esto se encuentre en contraposición con las recomendaciones que se toman como referencia.
- Comorbilidades: (incluyendo Factores De Riesgo Cardiovasculares):
Pueden ingresar únicamente pacientes sin comorbilidades o cuando las mismas se encuentren compensadas:
1. Hipertensión arterial:
a. En el caso en que el protocolo no permita la optimización del tratamiento antihipertensivo durante el estudio, este deberá estar optimizado previo al ingreso del paciente en el estudio. Los valores de tensión arterial óptimos para pacientes con diabetes tipo 2 son <130-80 mmHg, siendo este el criterio para poder incluir a los pacientes en estudios de esta naturaleza.
b. En el caso en que el protocolo permita la optimización del tratamiento antihipertensivo durante el estudio, incluyendo distintos grupos terapéuticos de antihipertensivos y modificación de las dosis de los mismos, y que contemple la realización de controles clínicos frecuentes, los valores aceptables de tensión arterial serán <150-90 mmHg. Los pacientes que ingresen en estos estudios deberán discontinuarse en caso de presentar valores de tensión arterial mayores a esta cifra durante el estudio.
2. Dislipidemia: Los pacientes deben estar recibiendo tratamiento optimizado previo al ingreso en el estudio. En caso contrario, el protocolo deberá permitir la optimización de dicho tratamiento.
3. Daño de órgano blanco: no se admiten en este tipo de estudio pacientes con daño de órgano blanco, debiendo descartarse su presencia a través de los exámenes adecuados:
a. Retinopatía (únicamente se admiten los pacientes con retinopatía no proliferativa leve),
b. Alteración de la función renal (clearence de creatinina calculado <80 ml/min) y/o microalbuminuria,
c. Antecedentes previos o actuales de eventos o enfermedad cardiovascular y/o vascular periférica y/o cerebrovascular,
d. Pie diabético.
4. Se aclara que la diabetes, si bien es un factor de riesgo cardiovascular, no se contempla entre los criterios de exclusión de los estudios clínicos, ya que es lo que se pretende estudiar.
El motivo para la exclusión de pacientes con las condiciones descriptas anteriormente es que los pacientes que participen en estudios con placebo tengan minimización de los

riesgos, a través de un correcto control de los factores de riesgo cardiovasculares, una duración breve del estudio y ausencia de daño de órgano blanco (los pacientes que ya presentan daño de órgano blanco deben recibir un tratamiento optimizado para la diabetes desde que se realiza el diagnóstico). Por otra parte, ya que se trata de estudios de fase II, los pacientes seleccionados no deberían tener otras enfermedades concomitantes, para evitar factores confusores y poder obtener conclusiones válidas.

- Medicación concomitante: tiene que permitirse la medicación estándar para el control de los factores de riesgo (incluyendo enalapril y aspirina)
- Diabetes descompensada: deberán excluirse los pacientes con:

1. síntomas de diabetes descompensada (pérdida de peso >10% en los últimos 3 meses, poliuria, polidipsia, etc), por tener indicación de insulinoterapia
2. glucemias mayores a 250 mg/dl, en 2 o 3 días consecutivos, por tener indicación de insulinoterapia.
3. antecedentes de complicaciones agudas de la diabetes (cetoacidosis o coma hiperosmolar).

- Criterios de discontinuación:

1. hiperglucemia:

a. glucemia plasmática en ayunas >240 mg/dl, en dos días consecutivos, confirmado en laboratorio central dentro de las 48-72 hs. Es necesario descartar que se trate de alguna de las complicaciones agudas de la diabetes (cetoacidosis o coma hiperosmolar).

2. hipoglucemia:

a. episodios repetidos de hipoglucemia leve, o

b. un único episodio de hipoglucemia severa, sin desencadenantes claros y corregibles.

Se define hipoglucemia severa al evento que requiere la asistencia de otra persona para administrar en forma activa carbohidratos, glucagon u otras medidas de resucitación.

Estos episodios pueden estar asociados con un grado de neuroglucopenia suficiente como para inducir convulsiones o coma. La medición de la glucemia plasmática puede no estar disponible durante el episodio, pero la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la glucosa plasmática se considera como evidencia suficiente de que el evento fue inducido por una baja concentración de glucosa plasmática.

Estos criterios de discontinuación deben ser considerados en el contexto del diseño del estudio clínico, fundamentalmente si se admiten ajustes de la medicación hipoglucemiante.

CASO 2: DROGA EXPERIMENTAL VERSUS
COMPARADOR ACTIVO (más Dieta y Ejercicio)

Consideraciones con respecto al Diseño con control activo:

En las Guías “Standards of Medical Care in Diabetes” del 2007 y su actualización en 2008 (publicadas en la revista Diabetes Care, volume 30, Supplement 1, January 2007 y volume 31, Supplement 1, January 2008) se recomienda el inicio del tratamiento con Metformina cuando se realiza el diagnóstico de diabetes tipo 2 y el agregado de medicación hipoglucemiante en forma gradual cuando el paciente no alcanza el control adecuado de su glucemia. El nivel óptimo de HbA1c, que es el parámetro estándar para la evaluación del tratamiento hipoglucemiante, es lo más cercano al valor normal de 6.0% posible.

Generalmente se considera aceptable un valor menor a 7.0%. Los valores de HbA1c, en la práctica habitual, deben realizarse cada 3 meses hasta llegar al nivel óptimo.

En los estudios en los que se utiliza control activo en todas las ramas, los parámetros planteados en esta guía son flexibles, teniendo en cuenta el diseño particular de cada estudio y la magnitud de las diferencias entre el tratamiento propuesto para el estudio y un tratamiento optimizado para el paciente.

Consideraciones acerca de las condiciones en las que se podrían llevar a cabo este tipo de estudios:

Se evaluarán los siguientes puntos:

- Si el paciente recibió tratamiento farmacológico con hipoglucemiantes previamente:

1. No (pacientes naive, es decir, pacientes que nunca recibieron tratamiento previo): podría ser factible realizar un estudio de estas características
2. Si (pacientes experimentados, con o sin fallo al tratamiento): podría ser factible realizar

un estudio de estas características
- Duración y Fase del estudio a realizar:
1. Estudios de Fase II: es factible la realización de este tipo de estudios
2. Estudios de Fase III: es factible la realización de este tipo de estudios, porque el objetivo de la fase es evaluar la eficiencia de la droga en estudio versus un comparador estándar, junto con la seguridad de la misma, con una duración habitual de 6-12 meses o más.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) basal:
1. Pacientes naive: pueden tener valores de HbA1c más elevados (por ejemplo: 7.0-10.0% o mayores, según el tipo de estudio)
2. Pacientes experimentados con falla al tratamiento:
a. Estudios con la misma droga que recibían previamente versus droga en estudio: HbA1c entre 7.0-9.0%. Se puede considerar aceptable el rango de HbA1c basal entre 7.0-10.0% en algunos casos, según el diseño del protocolo, en el que se contemplen, al menos, los siguientes puntos: un seguimiento frecuente de los pacientes, la posibilidad de ajustes de los hipoglucemiantes (ajustes en las dosis y/o medicación de rescate) y criterios de descontinuación estrictos.
b. Estudios con la misma droga que recibían previamente, más otra droga activa o droga en estudio: pueden ingresar pacientes con valores de HbA1c más elevados (por ejemplo: 7.0-10.0%)
- Comorbilidades (incluyendo Factores de Riesgo Cardiovasculares):
Se recomienda que los pacientes tengan un adecuado manejo y control de las comorbilidades.
1. Hipertensión arterial:
a. En el caso en que el protocolo no permita la optimización del tratamiento antihipertensivo durante el estudio, este deberá estar optimizado previo al ingreso del paciente en el estudio.
Los valores de tensión arterial óptimos para pacientes con diabetes tipo 2 son <130-80 mmHg, siendo este el criterio recomendado para poder incluir a los pacientes en estudios de esta naturaleza.
b. En el caso en que el protocolo permita la optimización del tratamiento antihipertensivo durante el estudio, incluyendo distintos grupos terapéuticos de antihipertensivos y modificación de las dosis de los mismos, y que contemple la realización de controles clínicos frecuentes, los valores aceptables de tensión arterial serán <150-90 mmHg. Los pacientes que ingresen en estos estudios deberán discontinuarse en caso de presentar valores de tensión arterial mayores a esta cifra en cualquier momento durante el estudio o si no alcanzan un control adecuado luego de la realización de los ajustes necesarios de la medicación.
2. Dislipidemia: Los pacientes deben estar recibiendo tratamiento optimizado previo al ingreso en el estudio. En caso contrario, el protocolo deberá permitir la optimización de dicho tratamiento.
3. Daño de órgano blanco: no se admiten en este tipo de estudio pacientes con daño de órgano blanco agudo y/o inestable, debiendo descartarse su presencia a través de los exámenes adecuados
a. Retinopatía (se recomienda admitir los pacientes con retinopatía no proliferativa leve únicamente),
b. Alteración de la función renal (clearence de creatinina calculado <80 ml/min) y/o microalbuminuria
c. Antecedentes recientes, dentro de los 6 meses, o actuales de eventos o enfermedad cardiovascular y/o vascular periférica y/o cerebrovascular,
d. Pie diabético.
4. Se aclara que la diabetes, si bien es un factor de riesgo cardiovascular, no se contempla entre los criterios de exclusión de los estudios clínicos, ya que es lo que se pretende estudiar en éstos.
- Medicación concomitante: tiene que permitirse la medicación estándar para el control de los factores de riesgo (incluyendo enalapril y aspirina)

- Diabetes descompensada: deberán excluirse los pacientes con:
1. síntomas de diabetes descompensada (pérdida de peso >10% en los últimos 3 meses, poliuria, polidipsia, etc), por tener indicación de insulinoterapia
2. glucemias mayores a 250 mg/dl, en 2 ó 3 días consecutivos, por tener indicación de insulinoterapia.
3. antecedentes de complicaciones agudas de la diabetes (cetoacidosis o coma hiperosmolar).
Se aclara que estas recomendaciones deben considerarse en el contexto de cada ensayo clínico en particular (por ejemplo, no aplicaría para estudios en los que se planifica utilizar insulina).
- Criterios de discontinuación:
1. hiperglucemia:
a. primer etapa: glucemia plasmática en ayunas >240 mg/d1, en dos días consecutivos, confirmado en laboratorio central dentro de las 48- 72 hs (ej: dentro de las 8 semanas). Es necesario descartar que se trate de alguna de las complicaciones agudas de la diabetes (cetoacidosis o coma hiperosmolar).
Luego los niveles de glucemia deben ir descendiendo en forma gradual.
b. Segunda etapa (entre los 3 ó 6 meses): se debería lograr un control ideal (HbA1c <7% a los 6 meses, glucemia en ayunas 90-130 mg/dl a los 6 meses o un descenso significativo con respecto al valor de HbA1c basal)
2. hipoglucemia:
a. episodios repetidos de hipoglucemia leve, o b. un único episodio de hipoglucemia severa, sin desencadenantes claros y corregibles. Se define hipoglucemia severa al evento que requiere la asistencia de otra persona para administrar en forma activa carbohidratos, glucagon u otras medidas de resucitación. Estos episodios pueden estar asociados con un grado de neuroglucopenia suficiente como para inducir convulsiones o coma. La medición de la glucemia plasmática puede no estar disponible durante el episodio, pero la recuperación neurológica atribuible a la restauración de la glucosa plasmática se considera como evidencia suficiente de que el evento fue inducido por una baja concentración de glucosa plasmática.
Estos criterios de discontinuación deben ser considerados en el contexto del diseño del estudio clínico, fundamentalmente si se admiten ajustes de la medicación hipoglucemiante.

LEGISALUD ARGENTINA

Copyright © BIREME Contáctenos