

ENSAYOS CLÍNICOS



PIVOTAL

Los ensayos clínicos, han sido, son y seguirán siendo, una **herramienta fundamental para el progreso y el desarrollo de nuevos tratamientos o procedimientos diagnósticos** frente a distintas enfermedades o bien para mejorar los ya existentes, permitiéndonos progresar en el avance del conocimiento científico.

Ensayos clínicos en España

En el año 2008, en España, la industria farmacéutica invirtió alrededor de 1.010 millones de euros en I+D, de los cuales alrededor del 60% del gasto fue destinado a ensayos clínicos. Se pre-

sentaron un total de 924 ensayos clínicos a los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) para su evaluación, correspondiendo el 8,1 % a estudios locales y el 91,9% a ensayos internacionales. Un total de 66

CEIC distintos actuaron como comités de referencia. Con respecto a las fases de los ensayos clínicos, prácticamente la mitad fueron estudios en fases avanzadas de desarrollo, fase III y sólo un 9,2 % fueron es-

tudios fase I. Las áreas con mayor volumen de ensayos clínicos correspondieron a Oncología (29,8%), cardiovascular (11,8%), neurociencias (8,8%) y antiinfecciosos (8,2%). Cifras que nos dan una imagen de la importancia actual que tiene la investigación clínica en España.

Normativa de ensayos clínicos

Se define ensayo clínico como "Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de 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".

Los ensayos clínicos han sido objeto de múltiples y exhaustivas regulaciones por parte de las autoridades sanitarias con el objeto de proteger los derechos y la dignidad del ser humano, el respeto a la aplicación de la biología y la medicina, así como establecer los principios básicos que se deben tener en cuenta siempre que se lleve a cabo la investigación en humanos. Ya en el año 1948 se estableció la primera norma internacional "La Declaración Universal de los Derechos Humanos" por la Asamblea General de las Naciones Unidas y es en el año 1997 cuando se estableció en el ámbito del Consejo de Europa y la Comunidad Europea, el Convenio de Oviedo, ratificado en España en 1999 y que actualmente está vigente, en el que se establece que el interés y el bienestar del ser humano debe prevalecer sobre el interés de la sociedad o la ciencia.

A nivel no gubernamental, el primer esfuerzo internacional adoptado para proteger a las personas participantes en un ensayo clínico se adoptó en 1964, durante la 18ª reunión de la Asociación Médica Mundial, mediante la Declaración de Helsinki; documento que ha sido sometido a sucesivas revisiones, contando actualmente con la reciente versión firmada en la 59ª Asamblea celebrada en Seúl, Corea del Sur, en Octubre de 2008.

Así mismo, hay que mencionar La Conferencia Internacional de Armonización ("International Conference on Harmonization", ICH), que nació en 1990 como una iniciativa conjunta entre las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón para discutir aspectos científicos y técnicos del registro

de medicamentos. Dentro de sus guías destacan, la guía ICH E-6 correspondiente a las Normas de Buena Práctica Clínica y la ICH E-9 sobre los Principios Estadísticos de los Ensayos Clínicos. La guía ICH E-6 fue aprobada en 1996 y en ella ya se establecieron las normas dirigidas a garantizar y proteger los derechos de los sujetos participantes en un ensayo clínico, las normas para asegurar la calidad de los datos y evitar errores en la investigación clínica y se definieron las responsabilidades de todas las partes implicadas en la conducción de los ensayos clínicos (promotor, investigador, monitor, CEICs...).

En España, la primera normativa sobre ensayos clínicos fue el Real Decreto 944/1978, mediante el cual se estableció la obligatoriedad de tener la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFP) para la realización de un ensayo clínico, junto con la obligatoriedad de la creación de los CEICs en los centros hospitalarios para la evaluación de los ensayos clínicos.

Actualmente, el marco legal que está vigente en España para llevar a cabo los ensayos clínicos está recogido en:

- Real Decreto 223/2004, de 6 Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Dicho Real Decreto derogó la Ley 25/1990 y el Real Decreto 561/93 de 16 de abril tras la publicación de la Directiva 2001/20/CE de 4 de abril de 2001 del Parlamento Europeo y del Consejo.
- Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión núm.6, de mayo 2008).
- Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- ORDEN SCO/362/2008, de 4 de febrero. Modifica la 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 núm. 41, de 16 de febrero).
- REAL DECRETO 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del

paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

- REAL DECRETO 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
- Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación biomédica.

Fue con la entrada en vigor en Mayo de 2004 del Real Decreto 223/2004 el cual regula los ensayos clínicos con medicamentos en humanos, cuando se hizo efectiva la transposición a la legislación española de la directiva 2001/20/CE del parlamento Europeo y del Consejo de 4 de Abril de 2001 relativa a las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la realización de los ensayos clínicos. Las modificaciones más importantes que se introdujeron fueron:

- La imposición del DICTAMEN ÚNICO por estado miembro en los ensayos multicéntricos. Esto es, se pasa del dictamen múltiple individual por cada CEIC local, a un dictamen único, siendo preciso la designación de un comité de referencia entre los distintos comités implicados, el cual será el responsable de emitir el dictamen único. A su vez con el objetivo de facilitar y coordinar el dictamen único se establece la creación un Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, dependiente de la Subsecretaría del Ministerio de Sanidad y Consumo. La designación del comité de referencia será llevada a cabo por los promotores del estudio.
- La introducción de los datos de los ensayos clínicos realizados en España en la base de datos europea de ensayos clínicos EUDRACT.
- Se introdujo un nuevo concepto, el de estudio observacional (dentro del grupo de estudios post-autorización), claramente diferenciado de los ensayos clínicos y en los cuales no se aplicará la normativa de los ensayos clínicos. Así, se definen los estudios observacionales como aquellos estudios en los cuales el medicamento se prescribe de la manera habitual, según la autorización. La decisión de administrar el medicamento no estará decidido por el protocolo de un ensayo sino que estará determinada por la práctica habitual y durante el cual no se aplicará a los pacientes ninguna intervención que no siga la práctica habitual. Así mismo, para el

ENSAYOS CLÍNICOS

análisis de los datos, se utilizarán métodos epidemiológicos.

¿Quiénes van a intervenir en la realización de un ensayo clínico?

En la realización de un ensayo clínico van a intervenir:

- **El promotor del estudio**, que es la persona física o jurídica con interés en la realización del ensayo clínico. Va a ser quién firma las solicitudes de autorización dirigidas al Comité Ético de Investigación Clínica o a la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS) y se responsabilizará del ensayo, incluyendo su organización, comienzo y financiación.
- **El investigador principal**, persona que dirige la realización del ensayo y firma junto con el promotor la solicitud. Únicamente podrá actuar como investigador un profesional sanitario suficientemente cualificado para evaluar la respuesta al medicamento objeto del estudio, que tenga experiencia en investigación y en el área clínica del ensayo propuesto y que actúe siguiendo los criterios de ética e integridad profesional.
- **El monitor**, que es el profesional elegido por el promotor con la competencia clínica necesaria y que se encargará del seguimiento directo de la realización del ensayo y va a servir de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando estas condiciones no concurren en la misma persona.
- **El sujeto del ensayo clínico**, persona sana o enferma que participa en el estudio, después de haber otorgado libremente su consentimiento informado.
- **El/los fármaco/s empleado/s** objeto del ensayo clínico.

Hoy en día, un nuevo elemento que está interviniendo cada vez más en la realización de los ensayos clínicos son las "**Contract Research Organization**" (**CRO**) u organizaciones independientes que proporcionan soporte a la industria farmacéutica/biotecnológica en todos los ámbitos de la investigación clínica. Se define CRO, como cualquier persona u organización (comercial, académica u otra) controlada por el promotor para realizar una o más de las funciones o actividades del promotor en relación con el ensayo clínico. Su expansión fue, fundamentalmente, durante los últimos años de la década de los 90, cuando comenzó

a aumentar la complejidad de la I+D en la industria farmacéutica.

¿Cuáles son los documentos fundamentales para llevar a cabo un ensayo clínico?

Todo ensayo clínico debe contar para su realización con una documentación básica que incluye: el protocolo, la firma del consentimiento informado por el sujeto participante en el estudio y el informe previo del CEIC. Ahora bien, previamente al comienzo de todo ensayo será preciso contar con el dictamen favorable correspondiente del CEIC de referencia, la conformidad de la dirección del centro de cada uno de los centros donde se vaya a llevar a cabo el ensayo clínico, junto con la autorización de la AEMPS.

Por **protocolo** se entiende al documento que nos va a definir cuáles son los objetivos, y las variables que se van a analizar durante el ensayo, cuales son los criterios que deben cumplir los sujetos para participar en el ensayo (criterios de inclusión y exclusión), la metodología que se va a seguir, así como los aspectos estadísticos y organizativos de este.

Por otro lado, el **consentimiento informado**, es el procedimiento que nos va a garantizar que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico. En el supuesto que el ensayo clínico se vaya a realizar en menores de edad o incapacitados, el consentimiento lo deberá otorgar siempre por escrito su representante legal.

La información que debe recoger todo consentimiento informado incluye los objetivos del estudio, los beneficios potenciales previstos de su participación en el estudio, las alternativas terapéuticas, los posibles riesgos inherentes al ensayo junto con los inconvenientes que pueda ocasionar al paciente, así como con los derechos y responsabilidades del sujeto participante. Además debe estar perfectamente especificada la libertad de participar en el estudio y poder retirar su consentimiento en cualquier momento sin perjuicio alguno para el sujeto.

El **Comité ético de investigación clínica (CEIC)**, es un organismo independiente constituido por profesionales sanitarios y no sanitarios, y cuyas funciones son velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos participantes el ensayo y serán los encargados de la revisión de los aspectos éticos, metodológicos, legales y económicos de los ensayos clí-

cos, así como de emitir un dictamen sobre el protocolo del ensayo, el consentimiento informado, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones.

Fases de un ensayo clínico

En los ensayos clínicos existen 3 fases clínicas bien definidas por las que debe pasar un fármaco previo a obtener un registro, además de una fase posterior denominada fase IV o post-autorización.

Ahora bien, previamente a que se comiencen los ensayos clínicos en humanos, se deben haber llevado a cabo los estudios preclínicos o también llamados estudios no clínicos (estudios en animales).

Los **estudios preclínicos**, son los estudios de farmacología y toxicología preclínica necesarios para poder demostrar la seguridad de la nueva molécula y proporcionar la justificación para poder comenzar los ensayos clínicos. Son por lo tanto los estudios que van a caracterizar los efectos tóxicos del fármaco en los órganos diana, van a permitir conocer si esa toxicidad está o no relacionada con la dosis o bien con el tiempo de exposición y su reversibilidad y por lo tanto van a permitir estimar cual va ser la dosis de inicio con la que debemos comenzar los estudios clínicos y así mismo, nos van a permitir identificar los parámetros que se deben monitorizar en clínica para preservar la seguridad de los pacientes.

Dentro de los estudios preclínicos de seguridad que normalmente se deben de llevar a cabo se incluyen: los estudios de farmacología, estudios de toxicidad general, estudios de toxicocinética y farmacocinética, estudios de reproductividad, estudios de genotoxicidad y en el caso de fármacos cuya intención va a ser su administración durante un periodo prolongado de tiempo, una valoración del potencial carcinogénico del fármaco.

Una vez demostrada la seguridad de nuestro fármaco en los estudios preclínicos y determinada cual va a ser la dosis de inicio comenzará la investigación clínica con los estudios fase I.

Los **estudios fase I**, representan la primera administración del fármaco en humanos. Son los **estudios** realizados para determinar la **seguridad** del fármaco y obtener los primeros resultados de farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y farmacodinamia. La muestra de pacientes incluida en este tipo de estudios va a ser pequeña, suele ser menor de 100 y se realizarán en voluntarios sanos, excepto

aquellos estudios fase I con fármacos dirigidos, por ejemplo, frente a enfermedades neoplásicas, que se llevarán a cabo en pacientes con enfermedad avanzada que no tienen otras opciones de tratamiento y cuya expectativa de vida se espera que sea alrededor o mayor de 12 semanas.

Se denominan:

- **Fase Ia:** a los estudios de seguridad con el nuevo fármaco
- **Fase Ib:** a los estudios de combinación del nuevo fármaco con un agente registrado

Un nuevo tipo de estudios con los que actualmente contamos y cuya primera regulación la publicó la "Food and Drug Administration" (FDA) en Enero de 2006 son los **estudios exploratorios fase 0**. La intención de este tipo de estudios es poder seleccionar entre varias moléculas la mejor para continuar las siguientes fases de desarrollo. Por tanto, son estudios que se realizarán previamente a los estudios fase I, con menores requerimientos preclínicos que en un estudio fase I, en los cuales participarán un número limitado de sujetos que oscilará entre 10-15, con una exposición a un número limitado de dosis, dosis que van a ser sub-terapéuticas y por lo tanto los riesgos de toxicidad asociados van a ser escasos. Así mismo, son estudios que se van a llevar a cabo durante un periodo de tiempo limitado, alrededor de 2 semanas. Es importante puntualizar que este tipo de estudios no tiene ni intención terapéutica, ni de valoración de la seguridad de la molécula, si no que su objetivo fundamental va a ser poder determinar si algunas características del mecanismo de acción observado durante los estudios preclínicos se observa también en humanos (por ejemplo inhibición enzimática), proporcionar datos de farmacocinética, farmacodinamia, así como actuación a nivel de biomarcadores para poder seleccionar mejor el candidato.

Aunque este tipo de estudios podrían ser realizados durante el desarrollo de productos en cualquier indicación, adquieren especial importancia para aquellos productos dirigidos al tratamiento de enfermedades graves o amenazantes para la vida, como es el caso de enfermedades oncológicas.

La **fase II** representa la segunda etapa en la evaluación de un nuevo fármaco. Son los estudios que se van a realizar tras haber comprobado la seguridad durante los estudios fase I. Son los llamados **estudios exploratorios controlados**, que se van a llevar a cabo en una muestra homogénea

de pacientes que padecen la misma enfermedad y cuyo objetivo va a ser proporcionar información preliminar sobre la eficacia del fármaco y ampliar la información de seguridad. Son estudios, en los cuales, se incluirán un número limitado de pacientes, que no suele exceder de más de 100 a 200 pacientes.

Una subclasificación de los estudios fase II es en:

- **Fase IIa:** estudios pilotos realizados en pocos pacientes, con criterios de inclusión / exclusión más estrictos
- **Fase IIb:** estudios en un mayor número de pacientes y por lo general con asignación aleatoria a los tratamientos, que nos proporcionarán una información más rigurosa de la eficacia del nuevo compuesto.

La **fase III** va a ser la fase previa a la comercialización del fármaco. Son los estudios que nos van a proporcionar las pruebas científicas de relación beneficio/riesgo del nuevo fármaco en una población determinada de pacientes que padecen la misma enfermedad, esto es son los llamados estudios confirmatorios. Se trata de estudios multicéntricos, aleatorizados frente al tratamiento estándar o placebo y en los que se van a incluir un número importante de pacientes, representativo de la población general y que puede llegar a ser más de 1000.

Se entiende por:

- **Fase IIIa:** los estudios de registro.
- **Fase IIIb:** aquellos estudios adicionales que pueden ser:
 - o bien para comparar el nuevo fármaco con otro que se utilice habitualmente, o bien,
 - para estudiar una nueva forma galénica de un fármaco aprobado.

Por último los estudios **fase IV** o los estudios post-autorización, son los estudios que se van a realizar una vez se haya comercializado el fármaco y van a evaluar la seguridad a largo plazo del nuevo tratamiento. Se definen estos estudios como 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. Son estudios que podrán adoptar o bien la condición de ensayo clínico, si estudian algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas, por ejemplo una nueva indicación o bien adoptar la condición de estudio observacional.

Debido al interés por parte de la comunidad científica de tener acceso público a la información relativa a los ensayos clínicos que se están realizando y tras el esfuerzo realizado por todas las partes implicadas en su desarrollo, así como consecuencia de problemas de seguridad existentes con distintos fármacos comercializados, la FDA estableció como obligatorio que cualquier estudio que se presentase a la FDA bajo el término de "Investigational New Drug Applications" (IND) necesitaba ser registrado; de ahí que desde el año 2000, disponemos de una página web, ClinicalTrials.gov, a través de la cual se puede registrar cualquier ensayo clínico, independientemente del tipo de intervención (ej. procedimiento quirúrgico, dispositivos o fármaco), la condición médica o el país de origen. Ahora bien, a pesar de ello, aún existe un gran número de ensayos clínicos que no son registrados e incluso aún no se ha conseguido que los resultados de éstos se hagan públicos.

Por último, debemos seguir insistiendo que en la actual era de la globalización que estamos viviendo, no sólo en el ámbito económico, sino también en el tema que nos ocupa de los ensayos clínicos, el papel de la industria farmacéutica, junto con las organizaciones dedicadas a la investigación (CRO) y la comunidad científica va a ser primordial no sólo en salvaguardar y preservar los aspectos éticos de los ensayos clínicos (proteger los derechos y la dignidad del ser humano, el respeto a la aplicación de la biología y la medicina) sino también en salvaguardar la seguridad y la calidad de dichos estudios.

Bibliografía

- Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE nº 33, de 7 de Febrero de 2004, p. 5429-43
- Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de Abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
- International Conference on Harmonisation, Disponible en: URL: <http://www.ich.org/each/comp/275/254-1.htm>
- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2000
- Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. BOE nº 251, de 20 de Octubre de 1999, p. 36825-36830
- Exploratory IND Studies, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), January 2006
- Kumar S, Kriden R, Roststein L et al. Compressing drug development times in oncology using phase 0 trials. *Nat Rev Cancer* 2007; *7*:131-9.
- Antóniz Estévez F. "Ensayos Clínicos" en Rivas Vallejo F. Derecho y Medicina. Cuestiones jurídicas para profesionales de la salud. Ed. Aranzaco Pamplona 2009
- Proyecto Best Investigación Clínica en Medicamentos. 14 Julio 2009.