



ENSAYOS O ESTUDIOS CLÍNICOS Y SUS FASES CON MEDICAMENTOS

Ac. Dr. Oscar Vera Carrasco

INTRODUCCIÓN

Al inicio de cualquier nuevo medicamento o vacuna se encuentra la comprensión de una enfermedad, la identificación de una diana (terapéutica o vacuna) y una selección de las sustancias más activas para proporcionar un tratamiento, alivio o prevención de una patología. Son necesarios de dos a cuatro años de trabajo para que un medicamento o una vacuna sea candidato para el desarrollo.

La investigación en el campo de la terapéutica con medicamentos comparte con la realizada en otras áreas de conocimiento el afán de avanzar en el saber consolidado que se tiene. Sin embargo, la investigación farmacológica mediante ensayos clínicos presenta la particularidad de ser aplicada de inmediato.

Los estudios clínicos son ensayos para probar la eficacia de medicamentos, dispositivos y otras formas de tratamiento nuevos, así como aquellos ya aprobados. Muchos estudios clínicos buscan nuevas formas de detectar, diagnosticar o medir la extensión de una enfermedad. Algunos incluso estudian maneras de prevenir el surgimiento de enfermedades.

Cada ensayo clínico tiene un protocolo o plan de acción para llevarlo a cabo. Es el documento que incluye la justificación y los objetivos del experimento; el diseño y la metodología a seguir; el procedimiento para el análisis previo de los resultados, así como las condiciones bajo las que se desarrollará el ensayo. El plan describe lo que se hará en el estudio, cómo se hará y por qué

cada parte del estudio es necesaria. Cada estudio tiene sus propias reglas acerca de quién puede participar. Algunos necesitan voluntarios con una determinada enfermedad, otros necesitan personas sanas y otros solamente solicitan hombres o mujeres.

El proceso de investigación y desarrollo de un medicamento tiene esencialmente 4 etapas clásicas: *búsqueda del principio activo, etapa preclínica, etapa clínica, registro, lanzamiento del medicamento al mercado y comercialización del mismo.*

Éste es un proceso largo (9 a 13 años) y no necesariamente eficaz, considerando que aproximadamente de 10,000 potenciales compuestos sólo uno de ellos se lanzará al mercado para su comercialización y uso.

¿Qué es un ensayo clínico?

Un ensayo clínico, también llamado estudio clínico es una evaluación experimental de un medicamento en seres humanos para evaluar su seguridad y eficacia, éstos se llevan a cabo después de que los estudios *in vitro* y estudios preclínicos avalen el paso a la fase clínica. la finalidad última de los ensayos clínicos es la obtención de los mejores patrones científicos y éticos que garanticen la existencia de medicamentos de calidad, seguros y eficaces.

Consiste en comparar el medicamento experimental con placebo (una sustancia sin actividad farmacológica) o con un medicamento ya aprobado y utilizado en la práctica habitual, esto permite conocer si el fármaco en

* Profesor Emérito de Pre y Postgrado Facultad de Medicina • Universidad Mayor de San Andrés

investigación ofrece mejor balance beneficio-riesgo respecto a fármacos ya comercializados. Los ensayos clínicos nos aportan información sobre el perfil de **seguridad, eficacia, dosis y pautas de administración, así como de sus potenciales efectos adversos.**

¿Por qué son importantes y necesarios los ensayos clínicos?

Los ensayos clínicos son importantes porque comparan tratamientos nuevos con tratamientos aceptados. Permiten a los investigadores descubrir si un nuevo tratamiento funciona igual de bien o mejor que los tratamientos aceptados. El nuevo tratamiento podría tener menos efectos secundarios o estos podrían ser menos graves. Por otro lado, el nuevo tratamiento podría no funcionar tan bien o podría causar más efectos secundarios que los tratamientos habituales.

Los ensayos clínicos ayudan a las compañías farmacéuticas a producir medicamentos que son más seguros y más eficaces con menos efectos secundarios. Los ensayos clínicos también ayudan a estas compañías a decidir si vale la pena solicitar la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (U.S. Food and Drug Administration o FDA, por sus siglas en inglés) para un determinado medicamento. Si un medicamento no funciona tan bien como el tratamiento estándar, entonces no es probable que la FDA u otras agencias estatales lo aprueben.

Los ensayos clínicos también son importantes para encontrar tratamientos si no existe un tratamiento estándar. Un medicamento en investigación es una «forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico». Conviene recordar que este concepto abarca a los fármacos nuevos, no comercializados aún, y a los ya comercializados en algunas circunstancias; concretamente, cuando se utilizan o combinan (en la formulación

o en el envase) de forma diferente a la autorizada, y cuando se utilicen para una indicación no autorizada o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Los ensayos clínicos son imprescindibles para obtener la aprobación de un fármaco en una indicación determinada. Gracias a los ensayos clínicos somos los profesionales de la salud capaces de evidenciar la seguridad y eficacia de un fármaco. Así como determinar las poblaciones de pacientes que pueden beneficiarse del mismo. Además, ayudan a ampliar el conocimiento y las características de las enfermedades.

¿Cuáles son los criterios necesarios para iniciar un estudio clínico?

Después de la identificación de un compuesto en investigación, se evalúa in vitro y con diferentes **ensayos preclínicos** con el fin de proporcionar una evaluación preliminar que permita anticipar y decidir sobre el paso a la fase clínica en humanos.

Antes de iniciar cualquier ensayo clínico es preciso obtener la aprobación de un Comité Independiente de Ética (CEI), una instancia que se describirá luego en este artículo en cuanto a sus orígenes y sus postulados, un organismo independiente cuya misión es examinar los procedimientos y el protocolo del ensayo clínico y de las Autoridades Sanitarias (CFN en Bolivia, la FDA en EEUU de Norteamérica, en España la AEMPS, etc.).

La decisión del Comité se basa en la pertinencia del proyecto y en la protección otorgada a los participantes. Se realiza un seguimiento periódico del progreso del ensayo para garantizar la seguridad y bienestar de los pacientes.

¿Cuáles son las fases de un ensayo clínico?

Un medicamento en investigación debe pasar 4 fases sucesivas: Las fases de los estudios clínicos pre comercialización son 3 (Fase I, II y III) una cuarta fase (Fase IV) son los estudios que se realizan post

comercialización o sea después de la aprobación del medicamento.

Fase I

El propósito de esta fase es evaluar la seguridad del fármaco, obtener información de carácter farmacocinético (comportamiento del fármaco dentro de nuestro cuerpo) y conocer los rangos de dosis seguros del fármaco. Estos ensayos se llevan a cabo en un número limitado de sujetos sanos* bajo estricta supervisión médica. Las dosis se testan de manera escalonada.

La Fase I de los estudios clínicos tiene una duración entre 1 a 2 años, es la primera administración del medicamento a un ser humano, por vía oral o endovenosa. En general involucran un grupo reducido de personas adultas y sanas (puede ser en pacientes) y preferentemente hombres. En esta etapa (Fase I a) se evalúa la farmacocinética del medicamento y la tolerabilidad del mismo. En una etapa más tardía (Fase Ib.) se evalúa la máxima dosis tolerada, en un diseño de dosis escalada que puede ser en dosis ascendente simple (SAD) o dosis ascendentes múltiples (MAD), se evalúa la farmacocinética, biomarcadores, y eventos adversos relacionados con el medicamento en estudio.

En general los estudios IB se diseñan con diferentes dosis en grupos de pacientes evaluando la tolerabilidad del primer grupo antes de decidir iniciar el subsecuente grupo de paciente con una dosis más alta

Fase II

Evalúa la eficacia y seguridad del medicamento con más pacientes que en el ensayo de fase I. El objetivo en esta fase es probar la eficacia del fármaco y determinar el régimen de dosificación óptima. Estos estudios suelen ser comparativos, es decir, a uno de los dos grupos de pacientes se les administra el medicamento experimental, mientras que el otro grupo recibe un placebo (una sustancia sin actividad farmacológica). También es el momento de comparar regímenes terapéuticos.

Los estudios en Fase II muchas veces son el primer estudio en pacientes, en ellos fundamentalmente se evalúa la seguridad del medicamento, pero también la eficacia, la farmacocinética y la tolerabilidad dependiendo del diseño y de qué tipo de Fase 2 es (Fase II a o Fase II b).

En general son estudios abiertos o controlados, de pequeño número de pacientes, y de corto periodo de observación. El resultado de estos estudios como me referiré más adelante es fundamental para la continuación del programa de desarrollo del medicamento y hoy juegan un rol central en el proceso del plan clínico del medicamento.

Fase III

Confirma los beneficios terapéuticos y la seguridad del nuevo fármaco o combinación de fármacos en un grupo de pacientes definido y más amplio. El fin de esta fase es comparar la eficacia terapéutica del fármaco con un tratamiento de referencia (si lo hay) o con un placebo (cuando no hay terapia alternativa).

La mayoría de ensayos clínicos en fase I, II y III son ensayos “doble ciego”, es decir ni el paciente ni el investigador ni el promotor son conocedores del tratamiento que recibe cada paciente durante el estudio, con ello se evitan valoraciones sesgadas tanto en lo que concierne a seguridad como a eficacia.

Una vez que estas 3 fases se han completado con éxito, se recopilan tanto los resultados clínicos como los preclínicos para elaborar un dossier completo que permita a las Autoridades Sanitarias valorar y aprobar, si procede, el uso del fármaco en la indicación determinada.

Los estudios de Fase III son “pivotaes” es decir son aquellos estudios que se utilizan para obtener los datos de eficacia y seguridad del medicamento para las autoridades regulatorias con el objetivo de obtener la aprobación del producto, por lo tanto, su diseño, objetivos,

puntos finales de análisis, dosis, etc. son consensuados con la autoridad regulatoria con el fin de obtener los datos necesarios y suficientes para su aprobación.

Son estudios de gran cantidad de pacientes, multicéntricos, controlados, en ellos se determina el perfil terapéutico del medicamento, dosis, forma farmacéutica, eventos adversos, contraindicación y precauciones. También los estudios en Fase III pueden ser divididos en sub-fases a) y b) dependiendo del estadio de la investigación

Fase IV

Se realiza una vez el fármaco está comercializado. Se trata de ensayos clínicos que persiguen aumentar el conocimiento del fármaco, su uso en una población mucho más amplia y nos permiten identificar aspectos de seguridad muy poco frecuentes. Pueden aportar información fármaco-económica de interés.

Se realizan sólo en las indicaciones aprobadas para el medicamento y su objetivo es ampliar la base de datos de seguridad y eficacia enrolando un número alto de pacientes.

También en los estudios de Fase IV se agregan análisis farmacoeconómicos y son utilizados muchas veces para la evaluación del medicamento en el "mundo real" bajo las normas habituales de atención de los pacientes.

Para concluir, cabe señalar que el desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo, costoso y generalmente plagado de fracasos, en este proceso participan un equipo multidisciplinario de bioquímicos, químicos, biólogos, estadísticos, expertos regulatorios, expertos en finanzas, expertos en comercialización de medicamentos, médicos, enfermeras, autoridades regulatorias y fundamentalmente los pacientes a quienes debemos nos debemos para cuidar en todo proceso patológico.

Fármacos «huérfanos»

Con este nombre se designa a los fármacos que se investigan para aplicarlos en el tratamiento de enfermedades poco frecuentes. La complejidad de la enfermedad tratada, y el limitado potencial de consumo que tendrá el fármaco huérfano, hacen difícil la investigación, el desarrollo y la venta de estos productos. Por tales motivos la FDA, mantiene una oficina que brinda especial asistencia y da concesiones a científicos interesados en desarrollar y obtener la aplicación de un nuevo fármaco huérfano.

Presente y futuro de los nuevos fármacos

No obstante que ha mejorado la tecnología para valorar nuevos fármacos, y a pesar de los costos escalonados, el número de nuevos fármacos con aplicación NDA (New Drug Application) año con año ha declinado. Las causas de este hecho no han sido establecidas, y las especulaciones publicadas involucran a la industria farmacéutica y a las agencias regulatorias.

Un punto de vista optimista, señala que los pocos fármacos aprobados para la venta, son mejores debido a que su desarrollo se apega estrictamente a las normas éticas, científicas y regulatorias que rigen los ensayos clínicos. Además, recientemente nuevos fármacos sintéticos se han desarrollado en nuevos blancos, y su aplicación clínica ha demostrado que tienen una mayor contribución en el cuidado de los pacientes. Ejemplo de ello son los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o los anticuerpos monoclonales diseñados por ingeniería genética.

Además, con el rápido desarrollo de la biología molecular, la genómica y la informática se tiene una alta expectativa de descubrir y desarrollar más y mejores fármacos. Se espera que en un futuro cercano la biotecnología, la robotización, la nanotecnología y el estudio del blanco farmacológico en los ensayos farmacológicos, impacten

el desarrollo de nuevos medicamentos que serán mejores para el bienestar del ser humano.

Ética y legislación en ensayos clínicos

A raíz de los juicios de Nuremberg por los crímenes de guerra cometidos durante la II Guerra Mundial, se creó el **Código de Nuremberg**, que se considera el primer marco ético respecto a la investigación con seres humanos. Posteriormente se publicó la **Declaración de Helsinki** que sirvió también como marco ético. Esta declaración sigue siendo un referente internacional, aunque la norma que se debe seguir actualmente es una declaración de principios creada por la propia industria, las **Buenas Prácticas Clínicas** más conocida por sus siglas en inglés, GCP (Good Clinical Practice) que garantiza la protección de los sujetos participantes en el estudio y la integridad y calidad de los datos.

Los ensayos clínicos se realizarán en condiciones de respeto a los derechos del sujeto y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos. Los postulados éticos básicos son cuatro: *autonomía*, *justicia*, *beneficencia* y *no maleficencia*.

El principio de *autonomía* expresa el respeto por las personas, en este caso

concreto por las participantes como sujetos en un ensayo clínico. La forma práctica de plasmar este respeto es informar al sujeto sobre el ensayo clínico y solicitarle su participación voluntaria en el mismo. Hay que tener consideración especial en quienes tengan disminuida su autonomía (menores, pacientes psiquiátricos, etc.).

El *principio de justicia* busca que todos los sujetos participantes tengan las mismas oportunidades de recibir el tratamiento que se está ensayando, que se supone teóricamente superior al utilizado hasta entonces. La garantía que se cumple este postulado consiste en efectuar una selección aleatoria de los pacientes.

El postulado ético de *beneficencia* asegura que el nuevo tratamiento (el que se está probando en el ensayo clínico) presenta una adecuada razón beneficio/riesgo. Este postulado exige para su aplicación que exista una buena fundamentación científica previa del ensayo que se quiere efectuar.

El objetivo del postulado de *no maleficencia* consiste en no hacer mal a las personas, ni aun cuando lo soliciten. En tal sentido, llevar a cabo un ensayo clínico sin validez científica es un ejemplo claro de incumplimiento de este principio ético.

REFERENCIAS

- Rendo Pablo. Desarrollo de nuevos medicamentos, de la experiencia clínica al mercado: Una perspectiva desde la industria. HEMATOLOGÍA. Volumen 19, Número Extraordinario. XXII Congreso: 177 - 182. Octubre 2015
- Morgan P. Can the flow of medicine be improved? Fundamental pharmacokinetic and pharmacological principles toward improving Phase II survival. Drug Discov. today, 2011 Dec
- Durán Quintana JA. Investigación en Terapéutica clínica: Ensayos clínicos con medicamentos. Educación Médica. Volumen 7, Suplemento 2, Abril-Junio 2004
- Bakke OM, Carné X, García F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Doyma, 2004.
- Preskorn SH. The role of proof of concept (POC) studies in drug development using the EVP-6124 POC study as an example. J.Psychiat.Pract 2014 jan, 20(1) 59-60
- Bakke OM, Carné X, García F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Doyma, 2004.
- Lesko LJ. Paving the critical path: how can clinical pharmacology help achieve the vision? Clin Pharmacol Ther 2007; 81(2): 170-7.
- Magos-Guerrero GA, Lorenzana-Jiménez M. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos. Rev Fac Med UNAM Vol. 52 No. 6, Noviembre-Diciembre, 2009