



Juan Uriarte, socio consultor de Hiperion Biotech

Hace años, se tenía una confianza casi ciega en los medicamentos. Se sabía que nos curaban de cierta patología y poco más. Pero esto ha cambiado. Los ensayos clínicos son **la prueba de fuego de la actividad creadora de la industria farmacéutica**. Prueba de fuego en dos dimensiones: de un lado, porque el más absoluto respeto al paciente y sus derechos hace que toda precaución sea poca; de otro, porque sólo el ensayo clínico determinará si el medicamento es eficaz, además de seguro, en las condiciones de uso preconizadas.

## Introducción al ensayo clínico

La preocupación por la seguridad de los medicamentos, tras la aparición de terribles efectos adversos tales como la focomelia atribuida a la Talidomida, ha contribuido al desarrollo de métodos adecuados para la evaluación de los beneficios y los riesgos potenciales de cualquier tipo de intervención terapéutica, sea o no farmacológica.

Tal y como está definido en el RD 223/2004, ensayo clínico es "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 eficacia."

Es decir, es la evaluación científica de la acción, eficacia terapéutica e inocuidad de un fármaco en el ser humano, obtenida por procedimientos de observación e investigación clínica.

Asimismo, es aquel estudio en el que se utilice una sustancia no autorizada como especialidad farmacéutica, o bien se utilice una especialidad farmacéutica en indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas. La utilización de medicamentos para indicaciones o condiciones de uso no autori-

zadas, únicamente puede realizarse en el seno de un ensayo clínico o como uso pasivo.

Debemos recordar que los ensayos clínicos no se llevan a cabo únicamente sobre nuevos tratamientos, sino que también en aquéllos que ya se encuentran en el mercado (farmacovigilancia) con el fin de evaluar la eficacia de las nuevas pautas terapéuticas, nuevas vías de administración, nuevas asociaciones de fármacos en el mismo medicamento, nuevas formas farmacéuticas o nuevas indicaciones de un mismo fármaco, o para ampliar la información sobre eficacia y seguridad del fármaco que sometemos a estudio.

La secuencia de un ensayo clínico la podemos dividir en planificación, ejecución y seguimiento.

La planificación es una etapa fundamental en la que sobre todo, surgen las hipótesis de trabajo, se estudia la viabilidad del estudio, y se eligen los centros de evaluación. Tiene un carácter abierto en el cual se estudia la posibilidad de que durante el transcurso del ensayo clínico se incluyan nuevos centros para acabar en el plazo previsto.

Tras esto, y si ya se tiene la molécula a estudio, se puede ya iniciar la ejecución en sí del ensayo clínico y su seguimiento, tras el cual se realizará la valoración del mismo. Normal-

mente se diferencian dos etapas: Preclínica o de desarrollo del fármaco, y Clínica o de valoración del balance beneficio-riesgo.

La etapa Preclínica a su vez está dividida en dos procesos: Síntesis y Screening. La etapa Clínica en sí se realiza para demostrar si se puede usar el fármaco en cuestión evaluando los posibles riesgos frente a los beneficios.

Recientemente, y por medio de la EMEA (Agencia Europea del Medicamento), de la AGEMED (Agencia Española del Medicamento) y de la FDA (Agencia Estadounidense del Medicamento), se reclasificaron las diferentes fases de desarrollo del ensayo clínico, quedando finalmente éstas divididas en las fases I, II, III y IV.

Tras la realización de las tres primeras fases, y si se obtienen resultados positivos, las autoridades dan la autorización para la comercialización del medicamento. Podríamos así pues resumirlas en "presentación y comercialización".

Por término medio, el coste de desarrollo de un fármaco se estima que se encuentra por encima de los 360 millones de euros.

### Los personajes del ensayo clínico

Fundamentalmente son cuatro, pero no debemos olvidar al propio sujeto del ensayo clínico, ni al personal auxiliar:

**Promotor:** individuo, empresa, institución u organización responsable del inicio, gestión y/o financiación del ensayo clínico.

**Clínico:** médico o persona que ejerce una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones en razón de su investigación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. Es responsable de la realización del ensayo clínico en un centro. Si es un equipo el que realiza el ensayo en un centro, el investigador es el responsable del equipo y puede denominarse investigador principal.

**Monitor:** profesional capacitado con la necesaria competencia clínica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando estos no concurren en la misma persona.

**Administración:** actuará de dos maneras, que detallaremos en el siguiente punto.

**Recursos de la Administración**

La Administración dispone de dos organismos de actuación: Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

El CEIC es una organización independiente encargada de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto mediante un dictamen sobre el protocolo de ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como de los métodos

y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado.

De acuerdo con la legislación vigente, los ensayos clínicos con sustancias o medicamentos realizados en territorio nacional, deberán contar con la autorización de la Agencia Española del Medicamento (AEM), además del informe previo del CEIC acreditado.

El CEIC es un comité formado por médicos (uno de los cuales será un farmacólogo clínico), un farmacéutico de hospital, personal de enfermería y un mínimo de dos miembros ajenos a las profesiones sanitarias (debiendo ser uno de ellos un licenciado en derecho). En ocasiones, recabará el asesoramiento de personas expertas no pertenecientes al comité. Todos los miembros del comité están obligados a preservar el principio de confidencialidad.

La función principal de los CEIC es salvaguardar los derechos, seguridad y bienestar de todos los sujetos participantes en un ensayo clínico. El CEIC valora los aspectos metodológicos, éticos y legales, así como el balance de riesgos y beneficios de los protocolos de ensayos clínicos presentados a evaluación.

La Agencia Española del Medicamento fue creada por la Ley 66/1997 y sus competencias fueron ampliadas por la Ley 50/1998. Unifica por primera vez en un organismo las actividades de evaluación, autorización, registro y control de los medicamentos de uso humano y veterinario. Es un Organismo Autónomo adscrito al Ministerio de Sanidad y

Consumo, actuando bajo las directrices del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación en lo relacionado al medicamento veterinario. Su objetivo esencial es garantizar que los medicamentos autorizados y registrados en España responden a estrictos criterios de calidad, seguridad y eficacia.

En el campo de la Investigación y Desarrollo apoya las actividades que contribuyen al avance de las ciencias biomédicas y farmacéuticas y en particular a la investigación de nuevos medicamentos mediante el asesoramiento científico y la agilización de la autorización de los ensayos clínicos.

Con la creación de la Agencia se separan orgánica y funcionalmente las tareas científicas y de autorización de medicamentos. También tiene competencias en lo relativo a la evaluación, registro, autorización, inspección, vigilancia y control de productos sanitarios, cosméticos y de higiene personal y de sus empresas, así como las actividades de análisis económico necesarias para la evaluación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano.

Otras competencias relacionadas (asignadas a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios) son la autorización de importación de medicamentos extranjeros, uso compasivo de medicamentos, el mantenimiento de un depósito estatal estratégico de medicamentos y productos sanitarios, promoción de la información sobre los medicamentos destinados a los profesionales sanitarios y al público en general.

Los medicamentos necesitan ser registrados,

**TABLA RESUMEN DE FASES DEL ENSAYO CLÍNICO**

FASES	OBJETIVOS	SUJETOS	DISEÑO	DURACIÓN
I	Seguridad, PK, PD en humanos	Voluntarios sanos N= 30-100	Abiertos, simple o doble ciego	9-18 meses
II	Eficacia, Indicaciones, búsqueda de dosis, mecanismos de acción, seguridad y PK de DM	Pacientes N= 100-400	Aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. Criterios de inclusión/exclusión estrictos.	1-3 años
III	Confirmación eficacia, indicaciones, dosis y pauta de tratamiento, seguridad a largo plazo. Interacciones, PK clínica, biodisponibilidad formulación definitiva	Pacientes N= 1000-3000	Aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y/o fármaco de referencia. Criterios de inclusión/exclusión menos estrictos.	1-4 años
IV	Nuevas indicaciones, nuevas formulaciones o vías de administración. Efectividad y seguridad en grupos especiales y en condiciones reales de la práctica clínica.	Pacientes N>5000	Aleatorizados, doble ciego, controlados con fármaco de referencia. Estudios observacionales.	Tiempo del producto en el mercado.

para ello pueden realizarlo de varias maneras: registro nacional (no valido para los productos biotecnológicos), registro o reconocimiento mutuo (más lento pero el mejor, el modelo del futuro) y registro a nivel europeo (muy caro).

En cuanto a los registros, hay que diferenciar entre medicamentos, productos sanitarios (desde máquinas, métodos...) y los alimentos funcionales.

### Aspectos legales de la realización del ensayo clínico

El ensayo clínico es un procedimiento que ya no está basado en el "ensayo-error", sino en la evidencia científica. Por ello, no se puede dejar ningún cabo suelto y todo el proceso debe estar perfectamente planificado, realizado, registrado y evaluado. Recordemos que los pacientes que se someten al ensayo clínico son voluntarios, y siempre hay que proteger su salud.

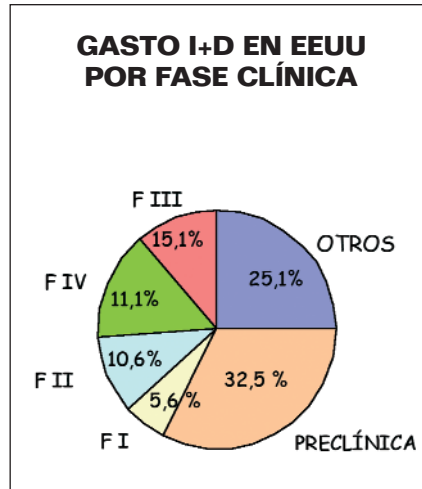
La necesidad de conciliar los derechos del individuo que recibe el tratamiento, preservándolo del abuso o la explotación, con el interés de la sociedad en el avance del conocimiento médico, marca las normas éticas y legales a las que debe ajustarse la investigación en humanos.

La Ley 25/1990 del Medicamento, que dedica el título III a regular la realización de ensayos clínicos con medicamentos, posteriormente fue desarrollada en el RD 561/1993 de ensayos clínicos, y recientemente ha sido derogada por el RD 223/2004 de 6 de febrero del 2004. En ambos documentos se hace referencia al cumplimiento de las "Normas de Buena Práctica Clínica" (BPC), según las cuales los ensayos clínicos deben ser diseñados, realizados y comunicados de modo que se asegure que los datos son fiables y que se protegen los derechos y la integridad de los sujetos, manteniendo la confidencialidad de sus datos.

El claro objetivo de la ley del 2004 ha sido favorecer la realización del ensayo clínico, favoreciendo la labor del promotor.

Según la ley del 2004, el promotor puede ahora elegir cual es el Comité Ético de Investigación Clínica que quiere que evalúe su fármaco. Además, la nueva ley obliga al promotor a ceder el medicamento. El promotor debe encargarse de su provisión y de remitirlo al servicio de oficina de farmacia en su caso o al investigador.

El Comité Ético de Investigación Clínica tiene un máximo de 60 días para realizar la valoración sobre la posibilidad de realización de un ensayo clínico. Esto va a permitir acelerar la



Fuente: PhRMA

realización de los ensayos clínicos, pero a su vez puede sobrecargar al CEIC de trabajo.

Se han creado unos postulados éticos de protección de los sujetos del ensayo, diferenciando ensayos clínicos con menores y ensayos clínicos sin beneficio directo para la salud de los sujetos. Además se crean unos capítulos específicos sobre uso compasivo, aspectos económicos, normas de Buena Práctica Clínica e infracciones.

En cuanto a la legislación europea, el Parlamento Europeo aprobó el 4 de abril de 2001, la Directiva 2001/20/CE sobre la aplicación de las BPC en la realización de ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Esta directiva tiene además el objeto de agilizar la tramitación de las autorizaciones para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Los estados miembros han adoptado y publicado las disposiciones necesarias para dar cumplimiento a lo dispuesto en esta directiva y homogeneizar su cumplimiento.

### Conclusiones

Tras detectarse la aparición de ciertos problemas derivados del uso de los medicamentos se determinó la vital importancia de la realización de ensayos previos y posteriores a la comercialización de los medicamentos.

La importancia de la realización de los ensayos clínicos radica en la necesidad de desarrollar nuevos fármacos más efectivos, seguros y baratos. Si no se produce una salida práctica a los estudios realizados de descubrimiento de nuevos fármacos, estos estudios no son útiles. Además, son imprescindibles para la aplicación al ser humano, ya que el modelo animal no es plenamente extrapolable a humanos. Estos ensayos debían realizarse con unas garantías de calidad muy estrictas y con la seguridad de que ese fár-

maco cumple todas las condiciones que le permitirán ser un medicamento.

En Estados Unidos, las empresas farmacéuticas están empezando a colgar los informes de los ensayos clínicos con sus resoluciones (positivas o negativas) en sus páginas web, tal y como realiza la FDA. Esto viene indicado desde su propia legislación con el fin de dar una mayor transparencia a la labor realizada por los laboratorios farmacéuticos. En Europa, la EMEA tiene el mismo objetivo.

Los personajes implicados en un ensayo clínico básicamente son cuatro: el promotor, el clínico, el monitor y la administración. Todos ellos deben estar implicados en el ensayo clínico, ya que si no éste no tiene validez alguna.

Hoy en día, el promotor suele ser normalmente la industria farmacéutica, aunque en ocasiones un investigador (clínico) puede iniciar un ensayo clínico tras observar o intuir ciertos resultados. El clínico no tiene que ser obligatoriamente un médico, sino cualquier persona que ejerza una profesión reconocida para llevar a cabo investigaciones, ya sea debido a su experiencia en la atención sanitaria o a su labor dentro de la investigación científica.

El monitor se va a encargar de realizar el seguimiento directo de la realización del ensayo clínico. Supervisa la correcta realización del ensayo. Actualmente suelen ser grandes compañías internacionales quienes realizan esta labor.

La administración se encarga de crear el marco legal dentro del que debe moverse el ensayo clínico y quienes participan en él. Marca las pautas de realización y los códigos ético-morales.

Los ensayos multicéntricos son con frecuencia muy complejos. La realización de este tipo de ensayos trata de dotar de mayor representatividad a los resultados del ensayo, pero con frecuencia son muy difíciles de coordinar. En estos ensayos se llega a diferenciar dependiendo del centro en el que se realice y la fase del ensayo en la que se encuentre. Así, es común encontrarnos con ensayos multicéntricos fase II/III, cuando en realidad lo que quiere decir es que en unos centros se realizan ensayos en fase II de ese fármaco, mientras que en otros se realizan ensayos de fase III de ese mismo fármaco.

La legislación actual ha tratado de facilitar la realización de ensayos clínicos. Para ello ha dotado al promotor de la capacidad de presentar su ensayo clínico ante el Comité Ético de Investigación Clínica que considere más adecuado. Por otra parte, han reducido el

tiempo con el que cuentan los CEIC para evaluar los distintos ensayos clínicos. Ahora se cuenta con 60 días desde su presentación ante el CEIC para valorarlo.

Debe ser un objetivo compartido por todos fomentar la investigación clínica de calidad, especialmente en el ámbito de la Atención primaria, donde hasta el momento no ha tenido el grado de desarrollo acorde con su papel fundamental en el sistema sanitario. El ensayo clínico tiene un papel vital en el desarrollo de la salud en la comunidad.

#### Bibliografía

Abbasi K, Compulsory registration of clinical trials. *BMJ* 2004;329:637-638.

Grant A, Stopping clinical trials early. *BMJ* 2004;329:525-526.

Ensayos Clínicos: Aspectos metodológicos, éticos y legales. *Infac* 2001; 9; 7

Lopez de Cerain A, Ezpeleta O, Evaluación de la Genotoxicidad de Medicamentos. 12ª Ed. Pamplona: Universidad de Navarra; 2002.

Vallvé C. Buenas Practicas Clínica:

Recomendaciones en investigación terapéutica. Madrid: Farmaindustria; 1990.

Laporte JR, Gomez de la Cámara A,

Sacristán JA, de Abajo FJ, Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos. Informe sobre los procedimientos de evaluación y control a emplear con los estudios de post-autorización. Madrid: Agencia Española del Medicamento; 2001.

Benitez Palomeque. E (1996) Good Manufacturing Practices. La gestión técnica en la fabricación de medicamentos. Consejos prácticos. Ed. Centro de Estudios Superiores de la Industria Farmacéutica.

Juran JM, Gryna FM. Manual de Control de Calidad. McGraw-Hill. Madrid 1995

Bolton Pharmaceutical Statistic. Ed. Marel Dekker. New York 2002.

Willig S. Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. Ed. Marcel Dekker. New York 2001.

Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Real Decreto 561/1993, de 16 de Abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.

Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril del 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de

los Estados Miembros sobre la aplicación de buenas practicas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.

Normas sobre Medicamentos de la Unión Europea. Volumen 4. Normas de Correcta Fabricación. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo 1999.

Farmacopeas: USP, Europea, Española y Británica.

Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de métodos analíticos; Madrid; 2003.

Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de procesos de fabricación; Madrid; 2003.

Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Muestreo y control del material de acondicionamiento; Madrid; 2003.

Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Estudios de estabilidad; Madrid; 2004.

Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Procedimientos Normalizados de Trabajo; Madrid; 2003.

Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Manual de Auditorias Internas; Madrid; 2003.