

INTRODUCCIÓN

PERSPECTIVA HISTÓRICA

En los 68 años que han transcurrido desde el ensayo clínico del *Medical Research Council* (MRC), este diseño experimental se fue perfeccionando y sus aplicaciones aumentando, al punto de transformarse en el método fundamental e irremplazable de las agencias reguladoras de medicamentos para sustentar el proceso de autorización de comercialización de fármacos. Las autoridades sanitarias de los países que han adoptado el concepto de medicina y políticas públicas basadas en evidencia han subrayado también su importancia y han decidido dirigir parte del financiamiento de la investigación en salud a este tipo de diseño metodológico que permite la toma de decisiones sustentadas en pruebas robustas y no, como en el pasado, en opiniones de expertos o principios de autoridad sujetos a gran subjetividad.

HISTORIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Para profundizar en los aspectos históricos y en los fundamentos de la necesidad de los ensayos clínicos, recomendamos el sitio web de la *James Lind Library*. Se puede leer en varios idiomas, incluido el español. En el sitio encontrarán en imágenes los textos originales antiguos y modernos de la historia de la investigación clínica. Los principios fundamentales de los ensayos clínicos están explicados en lenguaje simple, por autores seleccionados. Los textos son cortos y pueden ser leídos en cualquier orden. La navegación se torna agradable gracias a una buena iconografía.

<http://www.jameslindlibrary.org/>

DEFINICIONES

Es posible encontrar una definición de ensayo clínico ligeramente diferente en cada texto que trate este tema, pero todos coinciden en lo fundamental: lo que diferencia al ensayo clínico de cualquier otro diseño de investigación es que la exposición a la intervención o tratamiento que se pretende evaluar es asignada a los pacientes mediante un procedimiento externo independiente y neutro, idealmente mediante una secuencia aleatoria, de manera tal que el médico investigador no lo decida basándose en su juicio clínico o personal. Para que esto sea posible y aceptable el médico investigador y su equipo deben encontrarse en situación de “*equipoise*” (equilibrio), esto significa que deben considerar igualmente justificable tratar a los pacientes con el tratamiento experimental o con el tratamiento control; en otras palabras, consideran que no se ha comprobado, en el estado actual del conocimiento, que un tratamiento sea mejor que el otro o, dicho de otro modo, que la razón riesgo/beneficio sea claramente favorable a uno de ellos.

Para evitar confusiones es útil referirse a Grimes y Schulz¹ quienes propusieron en 2002, en un artículo en *The Lancet*, una taxonomía de la investigación clínica que deja lo anterior muy claro. La investigación clínica se dividiría en lo que ellos llaman “dos reinos separados”: uno, los estudios que

son experimentales y otro, los que son observacionales. Las aguas se separan, respectivamente, según si el factor de “exposición” (ejemplo, el tipo de tratamiento) es asignado artificialmente por el equipo investigador o es asignado naturalmente siguiendo la práctica clínica habitual.

A pesar de ello persiste cierta confusión pues el término “ensayo clínico” se utiliza indistintamente, en particular, en el área de desarrollo de nuevos fármacos, para referirse a estudios de fase temprana, como son los estudios de fase I y algunos de fase II, cuyos objetivos son más bien exploratorios y donde, en general, no hay un tratamiento control (ver recuadro). Algunos autores^{ii,iii} prefieren denominar “estudios clínicos” a estos últimos y reservar el término “ensayo clínico” o “ensayo terapéutico” para los ensayos clínicos controlados de fase III. Los estudios de Fase preclínica I, II, III y IV se definen en detalle más adelante.

Vale la pena recordar que **este Manual se focaliza exclusivamente en los ensayos clínicos de fase III, que se realizan con el fin de evaluar fármacos, sean ellos sintéticos, biotecnológicos, fitofármacos o cualquier compuesto que pretenda reivindicar una propiedad preventiva, diagnóstica o terapéutica.** El Manual se diseñó para ayudar y orientar a los investigadores con el fin de mejorar la calidad de los ensayos clínicos conducidos en Chile, particularmente en sus aspectos operacionales y organizacionales, pero no puede ser una guía para la definición de la estrategia de desarrollo de las fases tempranas. Por ejemplo, no puede ayudar a definir, para un producto específico, cuál será la primera dosis en humanos, o la manera de establecer la máxima dosis tolerada, o escoger entre varias dosis eficaces cual será la que se utilizará en los estudios de fase III, etc.

La estrategia de desarrollo de un fármaco es el producto de la confluencia de varias disciplinas y de la experiencia acumulada en los últimos decenios por las industrias del ramo, lo que no compete analizar en este Manual.

DEFINICIÓN DE ENSAYO CLÍNICO

En el texto ya referido de Friedman, Furberg y DeMets, se define ensayo clínico como un “estudio prospectivo, que compara el efecto y la utilidad de una intervención con una de control, en seres humanos”

La agencia reguladora de medicamentos (FDA) de los Estados Unidos define **Ensayo/Estudio Clínico*** como “Cualquier investigación que se realice en seres humanos con intención de descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o cualquier otro efecto farmacodinámico de producto(s) en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa a producto(s) de investigación y/o para estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de producto(s) en investigación, con el objeto de comprobar su seguridad y/o eficacia.”

* La traducción oficial dice solo Estudio Clínico, pero el original en inglés dice *Clinical Trial/Study*.

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/CGuidances/ucm073128.pdf>

ETAPAS DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS

Estudios preclínicos: La evaluación de una nueva intervención requiere siempre del estudio de una fase preclínica en la que se evalúa la seguridad en modelos animales o *in vitro*. Son estudios realizados en el laboratorio, de acuerdo a las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), y solo una vez demostrada la inocuidad de la terapia puede autorizarse el inicio de estudios en seres humanos, etapa en la cual deberán cumplir varias fases del estudio (I, II y III), previas a su comercialización.

Estudios en Fase I: Su objetivo principal es evaluar la seguridad de un medicamento o intervención. Para esto se estudian los mecanismos de acción de la nueva terapia (farmacocinética y farmacodinamia, distribución, metabolismo, excreción, toxicidad), los rangos de dosis tolerados y la dosis apropiada. Este tipo de evaluaciones son realizadas en sujetos sanos, utilizan un “n” pequeño (por lo general menos de 200 sujetos) y tienen tiempos de seguimiento relativamente cortos (12 a 18 meses). Por consideraciones éticas, los estudios de terapias para la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y Cáncer, son realizados en pacientes que padecen la enfermedad. Por lo general, en esta fase no son considerados los comparadores o grupo control, por lo que la pregunta a plantearse sería: En pacientes sanos, ¿cuál es el perfil de seguridad de la terapia X? o En pacientes con VIH, ¿cuál es el perfil de seguridad de la terapia X?

Estudios en Fase II: Su objetivo principal es evaluar la efectividad y complementar el perfil de seguridad de la terapia en estudio para determinada patología. Esta fase a su vez puede clasificarse en 2 etapas:

- **Ila.** En la que se busca evaluar el perfil de seguridad y actividad de la nueva intervención. Es decir, se pretende conocer la biodisponibilidad y acción de la intervención sobre la patología que se estudia.
- **Ilb.** Es una etapa cuyo objetivo es comparar la efectividad de la nueva terapia contra un comparador que puede ser placebo o, en caso de que exista, la terapia estándar para la patología en estudio. Se busca conocer si la nueva terapia es similar o mejor a la(s) existente(s). En esta fase, la intervención es realizada en pacientes con la enfermedad para la que se estudia la nueva terapia y se contempla la inclusión de controles o comparador. Por lo tanto, se integra, además, el concepto del “cegamiento” (u “ocultamiento”) para incrementar la validez interna del estudio. En ella se pretende también afinar los conceptos de biodisponibilidad, dosis óptima, dosificación y régimen de tratamiento. El número de sujetos incluidos en el estudio debe ser mayor que en la fase I (300 a 500) y el tiempo de seguimiento de los pacientes oscila entre 1,5 y 2,5 años. Los criterios de inclusión de los sujetos son muy específicos procurando, además, obtener cohortes de pacientes homogéneas.

Las preguntas de investigación en esta fase tienen un esquema más acorde a la estrategia PICOT (Acrónimo que representa los conceptos de Población-Paciente, Intervención-Exposición, Comparación-Control, *Outcome*-Resultado, Tiempo del estudio y del seguimiento de los pacientes o sujetos) y son de la forma: ¿Cuál es la efectividad y/o seguridad de la terapia en estudio comparada con la terapia estándar en pacientes con una enfermedad determinada?

Estudios en Fase III: Es la fase en que se enfoca este Manual. El objetivo principal de estos estudios es determinar, mediante la comparación con un placebo o la terapia estándar, la eficacia de la intervención en estudio para una enfermedad determinada; es posible seguir evaluando en ella la seguridad de la intervención. Esta es la fase característica de los conocidos “Ensayos Clínicos Aleatorizados Controlados”. El número de sujetos incluidos es grande, depende de la hipótesis de investigación y puede incluir desde cientos a miles de sujetos, al igual que el tiempo de seguimiento requerido (3 a 4 años). Si los resultados son positivos a favor de la terapia en estudio, puede obtenerse el registro del producto y la aprobación para incluirlo dentro de los protocolos de tratamiento. Por lo tanto, son considerados esenciales para evaluar una nueva intervención como alternativa de tratamiento en los pacientes con determinada enfermedad.

Estudios en Fase IV: Se consideran estudios post mercadeo cuyo objetivo principal es hacer una evaluación extendida de la seguridad de la terapia que, luego de la aprobación por la entidad regulatoria, está siendo utilizada en los protocolos de tratamiento. Además de buscar efectos adversos menos frecuentes, la toxicidad y la interacción con otros tratamientos -todas consecuencias que pueden aparecer luego del uso cotidiano y prolongado de la terapia- se analizan las indicaciones de esta terapia en enfermedades y poblaciones distintas a las estudiadas en los ensayos previos.

CONSEJO INTERNACIONAL DE ARMONIZACIÓN (ICH) SOBRE REQUERIMIENTOS TÉCNICOS RELATIVOS A LOS FÁRMACOS DE USO HUMANO ¹

Una fuente de información a la cual nos referiremos frecuentemente en este Manual es el Consejo Internacional de Armonización sobre Requerimientos Técnicos relativos a los Fármacos de Uso Humano (ICH por su sigla en inglés). Este organismo fue creado en 1990, compuesto inicialmente por las tres principales Autoridades Regulatorias: FDA, de los Estados Unidos de Norteamérica; EMA, de la Unión Europea y MHLW, de Japón, y por las Asociaciones de Fabricantes de Medicamentos de las mismas tres regiones. La principal labor del ICH en estos 27 años ha sido armonizar los aspectos científicos y técnicos que son transversales en el desarrollo de nuevos fármacos, de manera tal de asegurarse que los nuevos fármacos registrados son seguros, eficaces y de calidad. Así, el *dossier* que un fabricante debe presentar ante una autoridad regulatoria para obtener la licencia de comercialización de un nuevo fármaco está compuesto de tres partes distintas: *Seguridad, Eficacia y Calidad*. Las dos primeras corresponden al dominio de la evaluación clínica y preclínica, mientras que la tercera corresponde al

¹ <http://www.ich.org/home.html>

cumplimiento de las especificaciones técnicas farmacéuticas y que, por consiguiente, no se miden en el paciente o en el modelo animal, sino en el fármaco propiamente tal. En el sitio web de ICH se encuentran documentos imprescindibles a los que haremos referencia en su momento.

Para facilitar la comprensión de lo que sigue más adelante, aconsejamos leer el documento “*GENERAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS - E8*”, (12 páginas) que se puede consultar en internet y “descargar” desde el link:

<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/general-considerations-for-clinical-trials.html>

REFERENCIAS

- i Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet*. 2002 Jan 5;359(9300):57-61.
- ii Lawrence M Friedman, Curt D Furberg, David L DeMets. *Fundamentals of Clinical Trials*. Springer New York 2003.
- iii JP Le Floch, L Perlemuter. *Essais thérapeutiques et études cliniques*. Masson, Paris 1995.