

Desarrollo de medicamentos: De la molécula al fármaco.

María Pérez Gradaílle.
Licenciada en Farmacia.
Colegio Oficial de Farmacéuticos de Asturias. Mayo 2016

Introducción:

El farmacéutico comunitario custodia y dispensa a diario el medicamento de uso humano, en su embalaje definitivo, con sus indicaciones terapéuticas y reacciones adversas conocidas claramente descritas en su correspondiente prospecto y ficha técnica; pero ¿es conocedor el farmacéutico de los pasos necesarios desde el desarrollo molecular inicial hasta ese medicamento autorizado final?.

El objetivo de esta conferencia es resumir brevemente el desarrollo de nuevos medicamentos, repasando las fases de investigación y los requisitos legales para la autorización de la comercialización.

De la pócima al comprimido.

A principios del siglo XIX en nuestro país, los fármacos disponibles para la terapéutica, se encontraban en preparaciones crudas de plantas, animales o minerales.

Posteriormente, debido al desarrollo de la experimentación fisiológica, y de la química medicinal en países Europeos, el aislamiento, purificación e identificación de componentes activos de viejas preparaciones, así como la síntesis de nuevos fármacos, se hizo posible.

La revolución del medicamento pertenece indudablemente al siglo XX.

El avance de la farmacología, favorecido por el desarrollo de métodos de experimentación, no sólo permitió distinguir los principios activos de preparaciones que contenían mezclas complejas de sustancias, sino que también permitió determinar cómo éstos producen sus efectos en los organismos vivos.

Paralelamente, la intensa investigación desarrollada dentro de la industria farmacéutica, originó la proliferación de medicamentos nuevos.

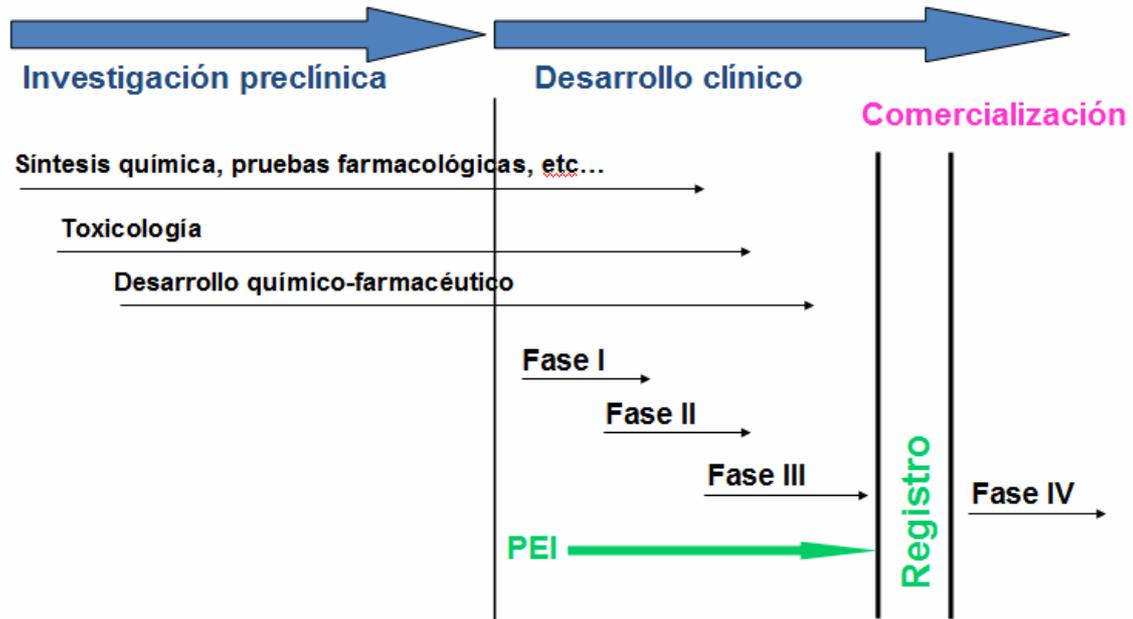
Muchos de ellos carecían de investigación clínica sistematizada, y la aparición de efectos adversos severos, como la focomelia producida por la talidomida en 1962, obligó a los gobiernos a emitir normas y reglamentos que protegieran al ser humano de los efectos tóxicos propios de todo fármaco.

Todos estos avances en la obtención de medicamentos obligan a la necesidad de una amplia y profunda investigación para que el medicamento una vez registrado y comercializado asegure una calidad, seguridad y eficacia adecuada.

El conocimiento del origen de los medicamentos nos ofrece una importante perspectiva para valorarlos y comprender mejor su comportamiento.

La investigación y el desarrollo de los nuevos medicamentos que llegan al mercado son fases ineludibles que garantizan la eficacia y seguridad de los mismos.

Ciclo de investigación del medicamento: I+D.



En la ilustración podemos ver lo que se conoce como el **CICLO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO (I+D) DE NUEVOS MEDICAMENTOS**.

Éste abarca desde los primeros estudios orientados a la obtención de una estructura química potencialmente terapéutica hasta más allá de la comercialización del ya medicamento.

Hablamos propiamente de **INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA** haciendo referencia a todos los estudios que se realizan desde las primeras hipótesis sobre un nuevo fármaco (también denominadas fases de invención o descubrimiento) hasta que se inician los ensayos clínicos en humanos.

El período preclínico incluye básicamente la síntesis química o la obtención biotecnológica, los estudios farmacológicos básicos, galénicos o biofarmacéuticos y toxicológicos, hasta llegar a los primeros resultados en humanos conocidos como estudios en fase I.

Los estudios farmacológicos en fases clínicas, **DESARROLLO CLÍNICO** engloban aquellos realizados en seres humanos requeridos para el registro del nuevo medicamento.

Para poder comenzar el desarrollo clínico del futuro fármaco en humanos ha de solicitarse el PEI.

Producto en Fase de Investigación Clínica (PEI): así denominado en España, necesitan obtener la calificación de PEI aquellas entidades químicas o biológicas no incluidas como principio activo en especialidades farmacéuticas registradas en España. Es decir, se trata de medicamentos autorizados para su uso exclusivamente en ensayos clínicos.

Su función es informar a las autoridades sanitarias sobre los datos preclínicos del nuevo fármaco que avalan la solicitud para iniciar las fases clínicas de desarrollo, es decir, los estudios en el hombre.

Una vez se han completado todos los estudios necesarios y existen evidencias que justifican la introducción del nuevo medicamento en el mercado farmacéutico el siguiente documento técnico-administrativo que se debe presentar a las autoridades sanitarias del país donde se lleva a cabo el desarrollo del nuevo medicamento es la Documentación del registro.

Su contenido es similar a un PEI, actualizado y con datos adicionales como la ficha técnica y la propuesta de prospecto.

La aprobación del registro por parte de las autoridades sanitarias es el objetivo de cualquier proyecto de nuevo medicamento promovido por la industria farmacéutica, puesto que se trata del documento que autoriza su comercialización.

Condicionantes del proceso de I+D.

Todo el ciclo del medicamento, no sólo requiere una adecuada base científica (preclínica y clínica), ser llevado a cabo por personal cualificado y seguir todos los requisitos de calidad, cumpliendo las pautas legales, éticas y administrativas, sino que presenta al menos dos condicionantes adicionales.

1. ECONÓMICO:

El coste desde que se descubre el medicamento hasta que sale al mercado se ha multiplicado por diez en 30 años.

Sacar un nuevo medicamento al mercado le cuesta de media a cada laboratorio farmacéutico unos 1.200 millones de euros. Esta cifra casi se ha multiplicado por diez en los últimos 30 años -cuando el coste era de unos 150 millones de euros- y supone el doble de lo que costaba hace una década, unos 600 millones. Así lo pone de manifiesto un reciente estudio realizado por la Office of Healthcare Economics (OHE), un organismo británico que cuenta con el respaldo de la industria farmacéutica.

Esta cifra corresponde al dinero invertido por cada laboratorio desde que descubre un nuevo avance terapéutico hasta que este se convierte en fármaco, es aprobado por las autoridades y llega finalmente a disposición de los pacientes.

Un dato, el coste de un sólo ratón de ensayo ronda los 30 euros, ya que son ratones especiales con características homogéneas tanto genéticas como fenotípicas, para poder realizar los estudios y evitar el efecto del azar o de variabilidad genética.



2. TEMPORAL:

Desde las etapas iniciales de búsqueda de sustancias con actividad terapéutica (fármacos) conocida como investigación básica hasta su transformación en un medicamento con una forma farmacéutica, dosis e intervalos establecidos después de los estudios preclínicos y de la fase de desarrollo clínico, se considera que pasan unos 12-15 años, para una vez demostrada la eficacia y la seguridad hasta donde es posible, pueda salir al

Según la patronal, la industria farmacéutica tarda un total de entre 12 y 13 años en desarrollar y llevar al paciente un nuevo medicamento o vacuna. Para desarrollar un fármaco seguro, efectivo y de alto valor clínico se requieren siete millones de horas de trabajo. Estos plazos han aumentado notablemente en las últimas décadas. Por ejemplo, en 2011, de más de 3.200 moléculas en desarrollo, sólo fueron autorizadas 35 nuevas medicinas, lo que refleja una tasa de éxito de alrededor del 1,1% en todos los procesos de I+D que emprende la industria farmacéutica. Y cabe destacar que sólo 3 de cada 10 medicamentos comercializados generan ingresos que superan los costes medios de I+D.



12-13
años

La industria farmacéutica tarda un total de entre 12 y 13 años en desarrollar y llevar al paciente un nuevo medicamento o vacuna.



7 millones
de horas

Para desarrollar un fármaco seguro, efectivo y de alto valor clínico se requieren siete millones de horas de trabajo.



Investigación preclínica.

El período preclínico incluye básicamente la síntesis química o la obtención biotecnológica, los estudios farmacológicos básicos, galénicos o biofarmacéuticos y toxicológicos, hasta llegar a los primeros resultados en humanos conocidos como estudios en fase I.

Este período de la investigación preclínica debería subdividirse en:

- la fase de invención: cubriría desde el diseño del nuevo compuesto hasta las pruebas de eficacia frente a una determinada diana.
- la fase de desarrollo preclínico: supone desde la constatación de la eficacia en modelos *in vitro* y experimentales hasta que se obtiene la información necesaria para iniciar las fases clínicas del nuevo compuesto.

Se emplea el término polisémico investigación (research) para referirse a estas fases de descubrimiento – de ahí la letra I de la expresión I+D. Sin embargo, el libro de referencia en farmacología, Goodman and Gilman, recomienda substituir el término convencional “descubrimiento” (discovery) por el de **invención** (invention).

Definido como proceso a través del cual se identifica un nuevo fármaco y es llevado hasta su estudio clínico y empleo en terapéutica. Justifica el término en el sentido de que invención implica más que el puro descubrimiento, mientras que descubrimiento sería más propio de lo que ocurría en el pasado cuando se descubrían productos naturales con efectos terapéuticos. Parece que la palabra invención enfatiza más todo el proceso de creación, modificación, preparación de un nuevo medicamento, basado en la experimentación y la optimización hasta poderlo introducir en terapéutica.

La investigación tradicional clásica se fundamentaba en evaluar la eficacia del nuevo compuesto en investigación directamente sobre la enfermedad que se quería abordar. Se empleaban modelos experimentales y se analizaba la capacidad antimicrobiana o anticancerosa (los fármacos se inventaban a menudo sin conocimiento de su mecanismo de acción, como aspirina o paracetamol).

La investigación farmacológica moderna, sin embargo, prefiere centrarse en los mecanismos de acción por lo que es clave la identificación de dianas. De ahí la orientación de la investigación actual a la identificación y validación de dianas. Pero la probabilidad de encontrar un compuesto que interaccione con una diana específica es muy variable según las características de ésta.

Después de identificadas y validadas las dianas, se inicia el primer cribado de compuestos orientado a la obtención de

Hits o compuestos prototipo: compuesto que ha demostrado interaccionar con determinadas dianas en los primeros tests efectuados en el proceso de invención de

un nuevo fármaco y que ha sido seleccionado entre muchos otros compuestos por su posible utilidad terapéutica.

Éstos requerirán todavía modificaciones estructurales que favorezcan mejorar la afinidad al receptor o incrementar la respuesta biológica deseada. Esta fase del descubrimiento es conocida como proceso de prototipo a

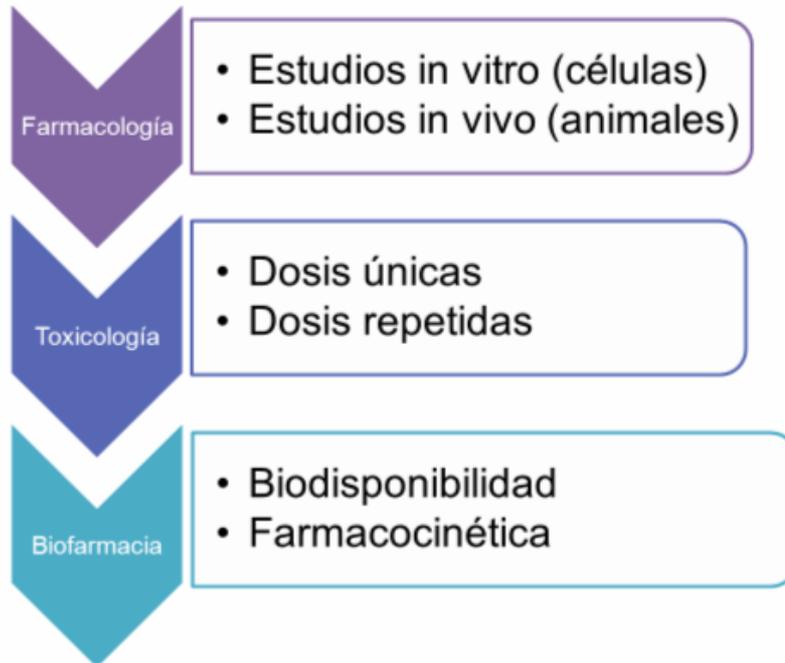
Compuesto precandidato (hit to lead process, a menudo abreviado como H2L): compuesto desarrollado a partir de un compuesto prototipo que, tras un proceso de optimización, demuestra una actividad biológica o farmacológica que lo sitúa como punto de partida para el desarrollo de un nuevo fármaco

En él participan profesionales de todos los campos y se requieren modernas técnicas del proceso de investigación de fármacos: cristalografía de rayos X, modelización molecular, química computacional, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, etc.

A partir del análisis de las quimiotecas de millares de compuestos en combinación con bases de datos de las proteínas receptoras se pueden predecir las consecuencias estructurales y funcionales de la interacción fármaco-receptor. A ello se sumarán los estudios farmacocinéticos (absorción, distribución, excreción y metabolismo) para la selección del precandidato, datos toxicológicos y estudios físicoquímicos (estabilidad, solubilidad, posibilidades de formulación). También se deben tener en cuenta las posibilidades de su síntesis a gran escala o, en caso de ser productos naturales, los requerimientos de purificación. El siguiente paso para llegar a la consecución de un candidato a fármaco implica toda una serie de procesos que se llevan a cabo como desarrollo preclínico que incluyen desde el perfil farmacológico hasta los estudios toxicológicos.

Candidate/candidato: compuesto desarrollado a partir de un compuesto precandidato que ha superado las pruebas toxicológicas y farmacológicas preclínicas que le permiten pasar a ser evaluado en humanos.

El principal objetivo de la investigación preclínica es recopilar suficiente información farmacológica, toxicológica y biofarmacéutica del nuevo fármaco para poder ser propuesto como candidato para su desarrollo clínico.



Los **estudios farmacológicos** preclínicos analizan las nuevas moléculas que llegan de los departamentos de síntesis química y estudian el perfil general de los efectos del fármaco en los animales de experimentación (estudios in vivo). Esta información se complementa con datos obtenidos en células y/o en tejidos aislados (estudios in vitro). Este cribado sistemático permite observar propiedades del fármaco en ocasiones inesperadas.

Los datos farmacológicos iniciales se corroborarán, siempre que ello sea posible, con datos farmacológicos en modelos experimentales animales en función de las enfermedades en las que se pretende utilizar el nuevo fármaco.

En la actualidad se utilizan sistemas rápidos de cribado, incluso robotizado.

Estos métodos permiten analizar decenas de miles de moléculas en relativamente poco tiempo y seleccionar sólo aquellas que han mostrado una actividad suficiente para estudiarlas en las fases siguientes. La diferencia principal entre el método de cribado tradicional y el moderno radica en que en el primero se buscaban unos efectos determinados aun desconociendo con frecuencia el mecanismo de acción del fármaco. En la actualidad se busca un efecto farmacológico a partir del posible mecanismo responsable.

La **evaluación toxicológica** busca determinar las propiedades toxicológicas del nuevo fármaco, en su extensión más amplia posible.

Para ello, los estudios se realizan antes de la primera administración en humanos, así como en paralelo a los ensayos clínicos.

Antes de administrar cualquier compuesto a los humanos es fundamental su evaluación toxicológica en animales de experimentación y en modelos in vitro. Por ello durante las fases preclínicas del desarrollo de nuevos fármacos se realizan estudios de toxicología en dos o más especies animales (roedores y no roedores) frente a dosis altas, en periodos de exposición prolongados y en diferentes modelos experimentales. Los efectos de los fármacos pueden ser múltiples y la toxicidad se puede manifestar mediante efectos generales o ser específica para determinadas dianas o tejidos.

Actualmente se emplean como principales estudios de toxicidad:

- Estudios de toxicología general en dosis únicas y dosis repetidas.
- Estudios de toxicología sobre el desarrollo y la reproducción.
- Estudios de genotoxicidad (evaluación de daño en el ADN).
- Estudios de carcinogénesis (generación de neoplasias).

Algunos parámetros a tener en cuenta en la evaluación toxicológica de nuevos compuestos se incluyen:

- La caracterización del perfil toxicológico (órgano(s) diana).
- La dosis sin efecto adverso observado (non observed adverse effect level, NOAEL).
- La dosis sin efecto observado (non observed effect level, NOEL).

En las fases preclínicas se llevan también a cabo los **estudios biofarmacéuticos** o de desarrollo galénico que continuarán en fases posteriores.

Los estudios biofarmacéuticos se realizan a fin de preparar el nuevo fármaco para su administración, primero en animales y después en el hombre, y para estudiar su biodisponibilidad y otras propiedades farmacocinéticas tras su administración por diferentes vías.

También se requieren pruebas de estabilidad y de degradación para conocer si las nuevas moléculas se mantienen activas en diferentes situaciones, así como su posible interacción con los excipientes empleados. En las fases preclínicas los estudios biofarmacéuticos complementarán su información con los datos farmacocinéticos.

Éstos últimos incluyen parámetros como la velocidad de absorción, concentración máxima en plasma, tiempo para alcanzar dicha concentración máxima en plasma, semivida de eliminación, unión a proteínas del plasma, determinación de los principales metabolitos, tipo de eliminación y velocidad de excreción, así como es estudio de la biodisponibilidad por las vías de administración que se presume su utilización en la fase de desarrollo clínico.

Investigación clínica.

Al concluir la evaluación preclínica de un fármaco estamos en condiciones de continuar su investigación, aplicando los principios de la farmacología clínica, que determinan su eficacia y seguridad en el hombre, y que toman como modelo experimental al ensayo clínico controlado.

El principal objetivo que persigue el desarrollo clínico de un nuevo medicamento es la obtención de suficiente información sobre su eficacia y seguridad en el hombre a fin de conseguir la autorización del registro, por parte de las autoridades sanitarias, para su posterior comercialización.

Al igual que en los estudios preclínicos, los ensayos clínicos en diferentes fases de investigación pueden solaparse unos con otros de manera que al mismo tiempo se pueden estar llevando a cabo estudios en fase III y completando su información con estudios en fases anteriores.

Comentar que las fases de desarrollo clínico, por la enorme inversión económica que implican, suelen ser financiadas únicamente por las industrias farmacéuticas y se llevan a cabo en centros hospitalarios o de atención primaria.

Fase de investigación	Participantes	Criterios de selección
I Farmacología	< 24 Sanos /pacientes	Restringidos
II Terapéuticos Exploratorios	< 100 Pacientes	Restringidos
III Terapéuticos Confirmatorios	<1000 Pacientes	Menor restricción
IV De uso terapéutico	>1000 Pacientes	Amplios

Antes de detallar las principales características de dichas fases clínicas (I, II, III y IV) sería necesario aclarar un concepto introducido más recientemente para determinados tipos de estudios. Se trata de los **ensayos en fase 0**.

Son estudios tempranos que se llevan a cabo antes de la fase I del desarrollo clínico, tienen fines exploratorios: exploración sobre si y cómo puede que funcione un nuevo medicamento.

Se trata de evaluar microdosis, del orden de 100 veces menos que las dosis necesarias para producir efecto farmacológico y durante un corto periodo de tiempo de 7 días o menos. Por esto este tipo de estudios también se conoce como estudios de microdosificación.

Sólo se llevan a cabo en determinadas circunstancias, como por ejemplo en la evaluación de compuestos antineoplásicos.

Los ensayos de fase 0 exponen a los pacientes a menos toxicidad e implican un menor número de participantes (de 6 a 12 como promedio, en comparación con 20-25 de un ensayo de fase I).

Los participantes del ensayo reciben solamente un número limitado de dosis, y dosis mucho más bajas, durante un período de tiempo más corto; sin embargo, debido a que se administran pequeñas dosis de un medicamento durante un período corto, los participantes probablemente no notarán un beneficio terapéutico.

Es importante destacar la no intencionalidad terapéutica, pues su objetivo principal es la farmacología humana más que identificar cualquier efecto tóxico.

Como los participantes reciben dosis por debajo de las terapéuticas, su riesgo de daño es menor que en los ensayos convencionales de la fase I, pero de todas maneras es necesaria una cuidadosa monitorización.

FASE I

También conocidos como **estudios de farmacología humana**.

Suponen un paso clave en el proceso de investigación de los nuevos medicamentos.

Durante esta fase se analizan diferentes dosis del nuevo compuesto, habitualmente en voluntarios sanos, a fin de determinar su tolerabilidad. Se presta atención especial a la seguridad del fármaco y a su farmacocinética, es decir, su absorción, su distribución, su metabolismo y su excreción en el organismo humano.

Suelen realizarse en un número reducido de voluntarios (entre 6 y 24) y en condiciones muy estrictas de seguimiento médico, puesto que se trata de la primera vez que se estudia el medicamento en humanos.

En el caso de fármacos tóxicos o destinados a enfermedades específicas como demencias, esquizofrenias o en oncología en que el comportamiento del fármaco puede ser muy diferente entre voluntarios sanos y enfermos, estos primeros estudios en humanos se llevan a cabo directamente con pacientes. Se trata de los denominados estudios puente entre las fases I y II (bridging studies).

FASE II

Los estudios en fase II se denominan también **terapéuticos exploratorios** e incluyen principalmente los estudios de búsqueda o escalada de dosis, mediante los que se pretende ajustar al máximo la dosis eficaz frente a una determinada enfermedad.

Estos ensayos clínicos se realizan ya en pacientes, generalmente con menos de cien participantes en total, y bajo muy estrictos controles médicos.

FASE III

Se denominan también estudios **terapéuticos confirmatorios**.

La fase III del desarrollo incluye aquellos ensayos clínicos realizados en un número importante de pacientes con la finalidad de evaluar la eficacia y la tolerabilidad de las dosis previamente seleccionadas del nuevo medicamento, siempre comparándolo con un placebo o un tratamiento de referencia para dicha enfermedad.

Se caracterizan por realizarse sobre muchos pacientes (entre 100 y 1.000, o incluso más) y se pretende, a diferencia de los de fase II, que las condiciones sean más próximas a la práctica clínica habitual.

Por tanto, los criterios de selección de los participantes no son tan restringidos como en fases anteriores.

FASE IV

La fase IV, o **estudios de uso terapéutico**, engloba aquellos ensayos clínicos que se realizan después de la comercialización del nuevo medicamento, ya sean nuevos estudios de farmacocinética, de farmacodinámica o de seguridad.

Su finalidad puede ser muy variada, desde completar la información del nuevo medicamento o promover su empleo entre los médicos, hasta analizar nuevas posibles indicaciones terapéuticas. Con el único punto en común de ser realizados después de la comercialización del medicamento, el diseño y las características de los ensayos clínicos en fase IV son muy variables.

Al estar el fármaco comercializado, durante esta fase existe la posibilidad de que participen muchos médicos y pacientes, lo que proporciona una ocasión ideal para evaluar la seguridad del medicamento en mejores condiciones de las que son habituales en fases previas. Por ello, dentro de la fase IV tienen un papel destacado los estudios de **farmacovigilancia**, es decir, estudios de seguimiento de la seguridad del medicamento. En estas condiciones es posible detectar reacciones adversas que resultaría prácticamente imposible observar durante las fases previas de investigación.

Los **ensayos clínicos controlados aleatorizados** constituyen el “gold estándar” en investigación clínica.

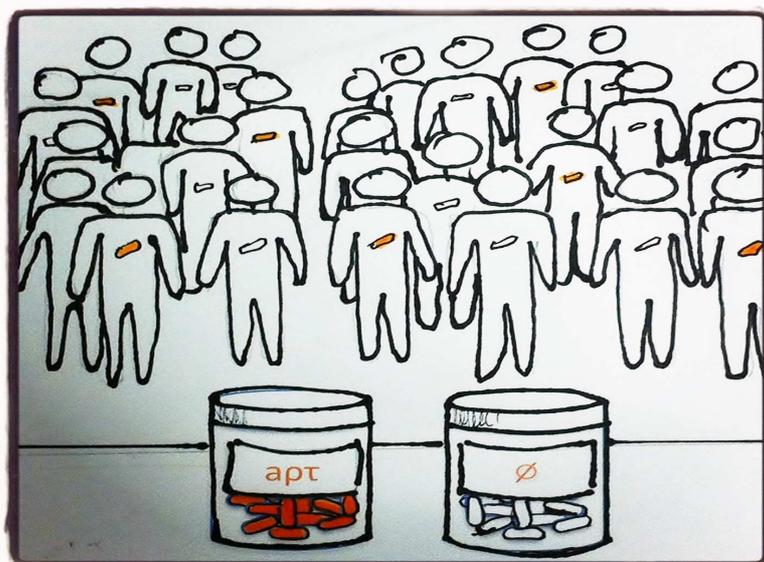
En los estudios experimentales se utiliza más de un tratamiento con el propósito de compararlos, frecuentemente se les denomina EC comparativos o EC controlados. El término **controlado** se utiliza para indicar que el tratamiento bajo estudio se evalúa frente a un (o más de un) tratamiento control (comparador).

La **aleatorización** es un procedimiento de asignación de tratamientos a los individuos incluidos en un EC controlado (para que un EC pueda ser aleatorizado debe ser controlado o de lo contrario no habrá nada que aleatorizar).

Consiste en decidir al azar que tratamiento administramos a cada individuo.

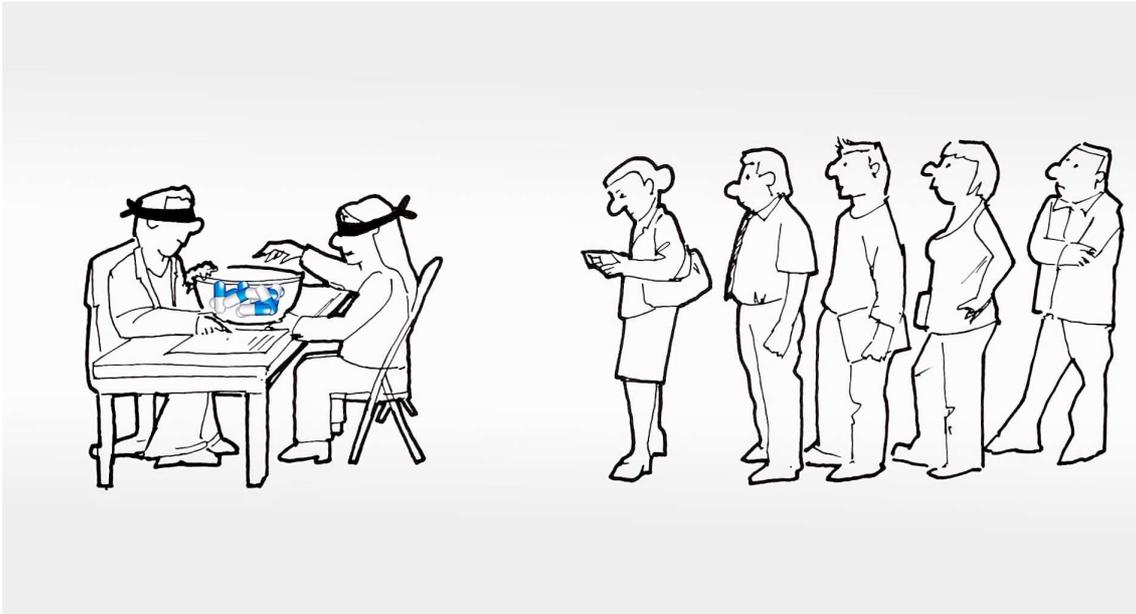
La aleatorización persigue dos propósitos fundamentales:

- Evitar que se produzca lo que se llama un sesgo de selección, esto es, que el procedimiento de asignación tenga tendencia a desequilibrar los grupos de tratamiento en cuanto a alguna variable extraña, conocida o desconocida, que pueda afectar a la respuesta (p.ej., gravedad de la enfermedad, factores pronósticos, etc.).
- Fundamentar cierto tipo de análisis estadístico que se realizará para comparar las respuestas observadas en ambos grupos de tratamiento, y cierta forma de interpretar estos resultados.



El **enmascaramiento** de los tratamientos consiste en hacer lo necesario para evitar que determinadas personas, conozcan de qué tratamiento se trata. Según quiénes son estas personas se distinguen distintos tipos de enmascaramiento.

El enmascaramiento pretende evitar que, una vez iniciado el EC, variables extrañas desconocidas que son extrínsecas al individuo puedan introducir diferencias entre los sujetos tratados con distintos tratamientos. Hay diversas razones por las que esto puede ocurrir.



En primer lugar, los sujetos experimentales pueden actuar de modo distinto por el hecho de saberse tratados con uno u otro tratamiento, especialmente si uno de ellos es un placebo.

Tanto la actitud del paciente frente al tratamiento (y su cumplimiento) como la propia respuesta, pueden afectarse por el hecho de conocer el tratamiento recibido. Esto último es particularmente probable en indicaciones como el dolor, en que la respuesta es necesariamente subjetiva (grado de dolor que experimenta el paciente).

En segundo lugar, el investigador que administra el tratamiento también puede tener prejuicio. Si conoce el tratamiento asignado a cada paciente, puede examinar más exhaustivamente a los pacientes tratados con el fármaco experimental. Esto podría introducir diferencias en el modo de evaluar la respuesta. Por ejemplo, la incidencia de acontecimientos adversos es muy dependiente de la insistencia del interrogatorio: mucha gente tiene ocasionalmente síntomas inespecífico (náuseas, mareo, cansancio, cefalea, etc), pero la probabilidad de que lo declare durante una visita médica depende de la insistencia con que se le pregunte.

Para evitar estas posibilidades, es muy recomendable que, quienes reciben y administran los tratamientos, se mantengan ignorantes del que se utiliza en cada caso. Cuando los sujetos experimentales no saben qué tratamiento reciben, pero los investigadores sí lo saben, se habla de enmascaramiento simple o **simple ciego (single blind)**. Este tipo de enmascaramiento protege frente a posibles fenómenos de autosugestión. Por ejemplo, puede que algunos pacientes experimenten un mayor alivio en su dolor si toman una pastilla roja y grande que si es blanca y pequeña. Para que se pueda mantener a cada paciente ignorante del tratamiento que recibe, éstos tendrán que prepararse de forma que sean indistinguibles: igual aspecto (color, tamaño, etc), olor, sabor etc.

Cuando se toman las debidas precauciones para mantener ignorantes tanto al sujeto que recibe el tratamiento, como al que lo administra, se dice que el EC es **doble ciego (double blind)**.

CALIDAD Y ÉTICA

Las bases fundamentales de cualquier estudio clínico son la metodología por un lado y la ética por otro. Por ello y por los intereses económicos que influyen en la realización de los ensayos clínicos, se establecieron las directrices internacionales conocidas como normas de buena práctica clínica (BPC o GCP, good clinical practices).

Las buenas prácticas clínicas (BPC) son un conjunto de pautas que indican cómo diseñar y ejecutar los ensayos clínicos y cómo informar de sus resultados, de forma que exista una garantía pública respecto a la validez de los datos y a la protección de los derechos, la integridad y la confidencialidad de los participantes.

Existe una directiva europea sobre la aplicación de las buenas prácticas clínicas en los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano que ha sido adoptada por el Real Decreto de ensayos clínicos vigente en nuestro país.

Finalmente, cabe mencionar que todos los estudios clínicos deben cumplir los preceptos que recoge la **Declaración de Helsinki** de la Asociación Médica Mundial sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

REGULACIÓN DIRECTA E INDIRECTA

Es necesario un control gubernamental a fin de asegurar calidad y transparencia en un proceso en el que convergen muy diferentes intereses.

Las autoridades sanitarias de cada país disponen de entidades responsables de llevar a cabo este control de una forma directa.

Sus funciones son muy similares aunque los recursos y la manera de llevar a cabo su labor difieren de un país a otro. Se encargan principalmente de autorizar la investigación clínica con nuevas moléculas y de conceder el registro para su comercialización.

En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (**AEMPS**) Uno de sus objetivos esenciales es garantizar que los medicamentos autorizados y registrados en España respondan a estrictos criterios de calidad, seguridad y eficacia, con arreglo a la normativa sobre medicamentos de la Unión Europea y de nuestro país.

Para su funcionamiento la AEMPS recibe el apoyo de un comité asesor y de otros grupos creados por áreas de trabajo como el Comité de Evaluación y Seguridad de Medicamentos de Uso Humano.

El equivalente a nivel europeo es la denominada Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, **EMA**) con sede en Londres.

Su finalidad es coordinar los recursos científicos existentes en los estados miembros para la evaluación y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario.

La EMA autoriza la comercialización de productos innovadores y arbitra, en caso de desacuerdo entre los estados miembros, con relación a otros medicamentos.

Si bien cada país dispone de su propia agencia para la regulación de la investigación con medicamentos en su territorio de influencia, todas ellas tienen como referente común la Food and Drug Administration (**FDA**). Se trata de la agencia americana y fue la pionera en este campo.

Como control indirecto, mencionar a los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) como responsables de la autorización de los ensayos clínicos en los centros asistenciales y de investigación donde éstos se llevan a cabo. Dichos comités deben haber sido previamente acreditados por las respectivas comunidades autónomas.

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC): Organismo independiente, formado por profesionales médicos y no médicos, cuya responsabilidad es comprobar que la seguridad, la integridad y los derechos humanos de los sujetos que participan en una investigación estén protegidos, contribuyendo así a la seguridad pública. Se encargan de evaluar la idoneidad de los protocolos de ensayos clínicos con medicamentos y del equipo investigador propuesto, así como de la información escrita que se entregará a los posibles participantes de la investigación, la previsión de compensación en caso de lesiones y el tipo de consentimiento que otorgan dichos participantes. Los CEIC a consultar tienen su sede en el centro hospitalario en el cual (o en cuya área de influencia) se va a efectuar el ensayo.

Por último, se establecen recomendaciones que los diferentes países van incorporando progresivamente entre los requerimientos regulatorios. Un ejemplo de ello es la **International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)** que publica diversas guías que han sido aceptadas por las principales administraciones que regulan el uso de medicamentos en la Unión Europea, Estados Unidos y Japón.

Autorización de la comercialización.

La legislación española y europea establecen que ningún medicamento elaborado industrialmente podrá ser puesto en el mercado sin la previa autorización de las autoridades sanitarias competentes o la Comisión Europea, según el caso. Es decir, todo medicamento necesita una autorización antes de poder ser puesto en el mercado para su comercialización. Registrar un medicamento significa, por tanto, realizar todo el procedimiento administrativo necesario para conseguir dicha autorización del medicamento.

Actualmente, la legislación española fundamental que regula el registro de medicamentos de uso humano es la siguiente:

- Ley 29/2006 de “garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios modificada por la Ley 10/2013 de 24 de julio.
- Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente modificado por el Real Decreto 1091/2010, de 3 de septiembre y el Real Decreto 686/2013 de 16 de septiembre.

La legislación española emerge de una serie de Directivas, Reglamentos, y directrices europeas, que regulan el registro de medicamentos y se conoce con el nombre de **EUDRALEX**.

La AEMPS o la Comisión Europea conceden la Autorización de comercialización de medicamentos tras la evaluación del expediente de registro correspondiente.

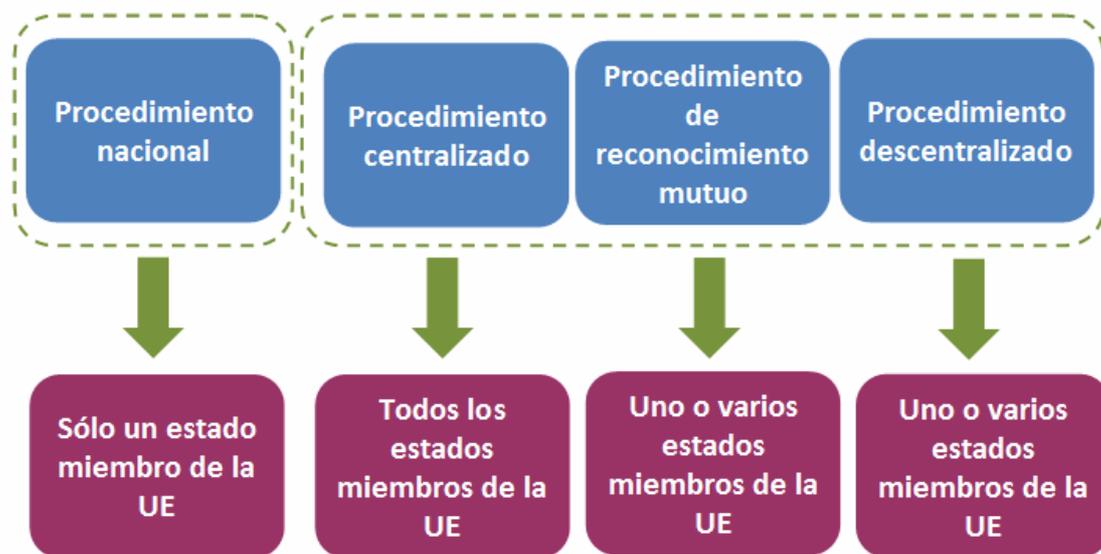
El expediente de registro contiene toda la documentación que detalla el proceso de desarrollo del medicamento, incluyendo el desarrollo farmacéutico, preclínico y clínico. Así, esta documentación debe demostrar la calidad, eficacia y seguridad del medicamento a evaluar para las indicaciones propuestas. Asimismo, en ella se garantizará que las pruebas y ensayos llevadas a cabo durante el desarrollo del medicamento, se hayan realizado con arreglo a la legislación vigente, garantizando tanto la protección de los sujetos como la calidad de los resultados.

Esta documentación debe presentarse en un formato armonizado, el denominado **Documento Técnico Común (CTD)** La estructura del CTD fue diseñada por un grupo formado por las autoridades sanitarias y representantes de la industria farmacéutica de la Unión Europea, Estados Unidos y Japón, en la llamada Conferencia Internacional de Armonización (la ICH), con el objetivo de armonizar el contenido técnico de aquellas secciones donde existían mayores divergencias entre los requerimientos exigidos por

las autoridades reguladoras de estas tres regiones, evitando así redundancias y duplicidades en los procedimientos de desarrollo de los medicamentos.

El CTD consta de 5 módulos, que aportan información que demuestra que el medicamento posee calidad, eficacia y seguridad.

En España podemos dividir los procedimientos de registro en los que son puramente de ámbito nacional o los que poseen un ámbito europeo, teniendo en total cuatro tipos de procedimientos de registro:



Procedimiento Nacional:

El procedimiento de registro nacional se utiliza cuando el solicitante tiene la intención de comercializar el medicamento sólo en el país en el que se tramita la evaluación.

Según este procedimiento nacional, la solicitud de registro se presenta en un Estado Miembro (EM), siguiendo la normativa de dicho Estado y siendo las Autoridades Sanitarias de ese Estado las que evalúan y aprueban el medicamento para su comercialización en el mismo.

En España, el organismo encargado de tramitar, evaluar y aprobar los registros nacionales es la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Subdirección General de Medicamentos de Uso humano, la evaluación se realizará por el Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano. Cuando los resultados de la evaluación del CODEM sean favorables, la AEMPS emite una resolución autorizando la comercialización.

La autorización del medicamento se inscribirá de oficio en el Registro de Medicamentos de la AEMPS. Cada número de registro se referirá a una composición, una forma farmacéutica, y una dosis por unidad de administración incluyendo todos los formatos. Cada uno de los formatos será identificado por su correspondiente **Código Nacional**.

Este procedimiento puede constituir también el punto de partida para el procedimiento de Reconocimiento Mutuo.

Procedimiento Centralizado:

En el procedimiento centralizado, los medicamentos son autorizados en toda la Unión Europea por medio de la decisión de la Comisión Europea, existiendo una única autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea.

La EMA elabora posteriormente un Informe Europeo Público de Evaluación (**EPAR**), que es un resumen científico y técnico de los datos de calidad, seguridad y eficacia del informe de evaluación del CHMP en el que se eliminan los datos que puedan ser confidenciales. Este EPAR se envía al laboratorio solicitante y se publica en la página web de la EMA donde puede ser consultado por cualquier ciudadano.

La ventaja fundamental de este procedimiento centralizado es que, al tratarse de una única evaluación, sólo existe una única autorización válida para todos los Estados miembros de la Unión Europea, lo cual concede a los medicamentos autorizados un ámbito supranacional.

Procedimiento de Reconocimiento Mutuo y Procedimiento Descentralizado:

Los medicamentos son autorizados en dos o más países de la Unión Europea al mismo tiempo a través de las Autoridades Sanitarias de los distintos estados miembros, que son coordinados por el **CMDh**: grupo de coordinación de procedimientos descentralizados y reconocimientos mutuos para medicamentos de uso humano. Se trata de un grupo de trabajo del **Heads of Medicines Agency (HMA)** red creada por las Agencias Nacionales de todos los países de la U.E., cuya misión es responsabilizarse de la regulación de los medicamentos de uso humano y veterinario en el seno de la U.E.

Su misión es coordinar a las agencias nacionales durante estos procedimientos, así como resolver las discrepancias de opinión entre los estados miembros, en unos procedimientos de discusión llamados arbitrajes.

Ambos procedimientos tienen en común:

- Tienen por finalidad poner el medicamento en el mercado basándose en el reconocimiento mutuo entre los estados miembros
- La autorización de comercialización o el informe de evaluación en un estado miembro, llamado estado miembro de referencia (EMR), tienen que ser reconocido por los otros estados miembros involucrados en el proceso, llamados estados miembros concernidos.

A los 5 años de obtener su autorización de comercialización, el titular de la misma, ha de solicitar la renovación de la autorización de comercialización a la AEMPS. A tal efecto, el titular de la autorización de comercialización facilitará a la AEMPS una versión consolidada del expediente en relación con la calidad, la seguridad y la eficacia, incluyendo la evaluación de los datos consignados en las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y los informes periódicos actualizados en materia de seguridad presentados de acuerdo con la normativa específica de farmacovigilancia, así como información sobre todas las modificaciones introducidas desde la concesión de la autorización de comercialización. La renovación de la autorización será ilimitada a no ser que por motivos de farmacovigilancia, se haya de presentar una nueva solicitud de renovación.

Farmacovigilancia postautorización:

La información de "seguridad experimental" es incompleta. Por eso, es necesario crear sistemas posteriores a la autorización de comercialización del medicamento que permitan mantener en el mercado medicamentos con una relación beneficio-riesgo favorable.

En este contexto, se define la **Farmacovigilancia** como actividad de salud pública que tiene por objeto la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos asociados al uso de los medicamentos una vez comercializados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los medicamentos " (Real Decreto 577/2013) "

En esta tarea, están implicados las autoridades sanitarias (estatales y autonómicas), los titulares de la autorización de comercialización, y los profesionales sanitarios, y ciudadanos.

Debido a la limitada validez externa de los ensayos clínicos, se acepta que la eficacia y la seguridad que en ellos se establece no es garantía de que el medicamento sea efectivo y plenamente seguro durante su uso en la práctica clínica habitual.

Por todo ello se entiende la necesidad de continuar el estudio de los efectos del medicamento en su fase de post-comercialización, o fase IV.

Un estudio post-autorización puede, adoptar la forma de un **ensayo clínico** si las intervenciones que se van a probar se asignan aleatoriamente por el investigador, pero lo más común es que los **estudios post-autorización** sean estudios observacionales, es decir, aquellos en los que el investigador no interviene en la asignación de las intervenciones a los grupos de estudio.

Estudios experimentales.

Ensayo clínico aleatorizado.
Estudio de intervención comunitaria.

Estudios observacionales.

Controlados: Estudios de cohortes
Estudios de casos y controles

No controlados: Series de casos
Series de expuestos
Estudio de corte transversal

Estos estudios se denominan genéricamente: **estudios post-autorización** con independencia de su objetivo o de su diseño.

Se definen como: cualquier estudio realizado con medicamentos según las condiciones de su ficha técnica autorizada o bien en condiciones normales de uso.

El objetivo general de los estudios post-autorización es conocer los efectos beneficiosos y perjudiciales de los medicamentos, así como las características relacionadas con su utilización en las condiciones habituales de la práctica clínica con el fin de completar la información obtenida durante el desarrollo clínico y contribuir a su mejor utilización:

- Determinar la efectividad de los fármacos, es decir sus efectos beneficiosos en las condiciones de la práctica clínica habitual, así como los factores modificadores de la misma, tales como el incumplimiento terapéutico, la polimedicación, la gravedad de la enfermedad o los factores relacionados con el estilo de vida.
- Identificar y cuantificar los efectos adversos no conocidos antes de la autorización del medicamento, e identificar los posibles factores de riesgo.
- Obtener nueva información sobre los patrones de utilización de medicamentos (dosis, vías de administración, duración del tratamiento, utilización apropiada).
- Conocer los efectos de las intervenciones sanitarias desde la perspectiva de los pacientes: efecto de los fármacos sobre la calidad de vida de los pacientes o satisfacción de estos últimos con los tratamientos recibidos, entre otros.
- Valorar su eficiencia, es decir la relación entre los resultados sanitarios y los recursos empleados, utilizando para ello análisis fármaco-económicos, tales como los de coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o comparación de costes.

Controversia en investigación clínica.

El ensayo clínico se ha convertido, en el paradigma del método científico aplicado a la clínica. Frente a los estudios epidemiológicos no experimentales, la fuerza del ensayo clínico radica en la capacidad que el método proporciona al investigador para anular o “controlar” el efecto de los sesgos o errores sistemáticos que la simple observación comporta.

Algunos de los aspectos más problemáticos o controvertidos que en estos últimos años han ido apareciendo en el entorno del ensayo clínico son puramente metodológicos, otros, son de tipo ético.

El consentimiento informado y sus limitaciones, la protección de los sujetos participantes en los ensayos clínicos, el uso y abuso del placebo, grupos de presión (como investigación en enfermedades raras)...

Se podría cuestionar si los ensayos clínicos con medicamentos son realmente necesarios cuando nadie duda de la eficacia de muchos medicamentos empleados en la actualidad, como insulina, morfina, penicilina o digitálicos, por ejemplo, los cuales fueron introducidos mucho antes de la era del ensayo clínico comparativo y aleatorizado.

Los datos preclínicos obtenidos a partir de los estudios en animales son muy útiles pero lógicamente insuficientes para la comercialización de un nuevo medicamento. La razón fundamental reside en la variabilidad de la respuesta a un fármaco entre las diferentes especies, incluido el hombre. Tales diferencias pueden ser tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas o en el grado de toxicidad. Por tanto los datos de eficacia y seguridad obtenidos en distintas especies animales no son extrapolables al hombre.

Argumentos que justifican la realización de ensayos clínicos durante la investigación de nuevos fármacos:

- Razón metodológica: El ensayo clínico es un método altamente fiable para evaluar eficacia y seguridad
- Razones farmacológicas: Por la falta de correlación entre los estudios en modelos animales y en el hombre, por la necesidad de hallar una dosis inicial en humanos, por la posibilidad de estudiar el nuevo fármaco en la enfermedad a tratar, así como evaluar su farmacocinética, farmacodinámica y toxicidad en estas condiciones y por la necesidad de comparar los nuevos fármacos frente a un placebo y/o un tratamientos previamente disponible.

Normativa de aplicación.

Ley 29/2006, de 26 de julio de 2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *BOE núm. 178, de 27 de julio de 2006.* Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>

Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. *BOE núm. 307, de 24 de diciembre de 2015.* Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2015/12/24/pdfs/BOE-A-2015-14082.pdf>

Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004.* Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2004-2316

Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. *BOE núm. 159, de 4 de julio de 2007.* Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-12945>