

Desarrollo clínico de un medicamento

Sonsoles Musoles

I+D+i Health y Universidad CEU Cardenal Herrera (Valencia)

INTRODUCCIÓN

Para que un fármaco (ingrediente activo) se pueda administrar clínicamente, debe acompañarse de otras sustancias (excipientes) y componentes tecnológicos de fabricación que componen una *forma farmacéutica (FF)*, que es la que determinará una biodisponibilidad y estabilidad adecuadas y específicas. Un *medicamento* es por tanto la suma del ingrediente activo más la forma farmacéutica en la que se presenta.

El objetivo del desarrollo clínico es, en base a la información generada previamente en el desarrollo de un fármaco, buscar la mejor dosis (o rango de dosis) y la posología (las veces que se debe administrar al día) de un fármaco en una forma farmacéutica determinada, que cumpla con los criterios de seguridad y eficacia adecuados a la indicación/es que se pretende/n, que pueda ser extrapolado a la población general, y que demuestre un valor añadido a lo existente, como para ser una nueva herramienta a formar parte del arsenal terapéutico. El desarrollo clínico es por tanto de un medicamento, no de un fármaco.

Con el mismo ingrediente activo, se suelen desarrollar diferentes formas farmacéuticas (sólidas/ semisólidas/ líquidas; orales/tópicas/inyectables...) y cada una de ellas requerirá un desarrollo clínico. La primera forma farmacéutica es la

que requiere el desarrollo completo (*Figura 1*). El desarrollo de las formas farmacéuticas adicionales, así como los genéricos, requieren sólo un desarrollo parcial, que resuelva la incógnita del comportamiento de biodisponibilidad y estabilidad que le confiere la forma farmacéutica, basando el resto de información esencial (eficacia y seguridad), en la generada en el primer dossier.

Por otra parte, si el mecanismo de acción del ingrediente activo lo permite, se buscará aplicarlo a diferentes indicaciones clínicas. En ocasiones, indicaciones diferentes requieren dosis diferentes, por lo que, para que el medicamento sea aprobado para su uso, deberá desarrollar cierta parte del desarrollo clínico, y otra parte será suficiente con la información suministrada en el dossier principal.

LAS FASES DEL DESARROLLO CLÍNICO... QUE SE ENTREMEZCLAN EN EL TIEMPO. QUÉ SE BUSCA EN LOS ESTUDIOS DE CADA FASE

Todo el proceso de pruebas clínicas se divide tradicionalmente en fases (de fase I a fase IV), cada una de las cuales se compone generalmente de varios estudios clínicos. Es muy importante tener en cuenta que, durante el desarrollo, puede haber cierta superposición de estudios de la fase I a la fase IV. Además, no siempre es fácil >>>

CICLO DE VIDA DEL DESARROLLO DE UN NUEVO FÁRMACO

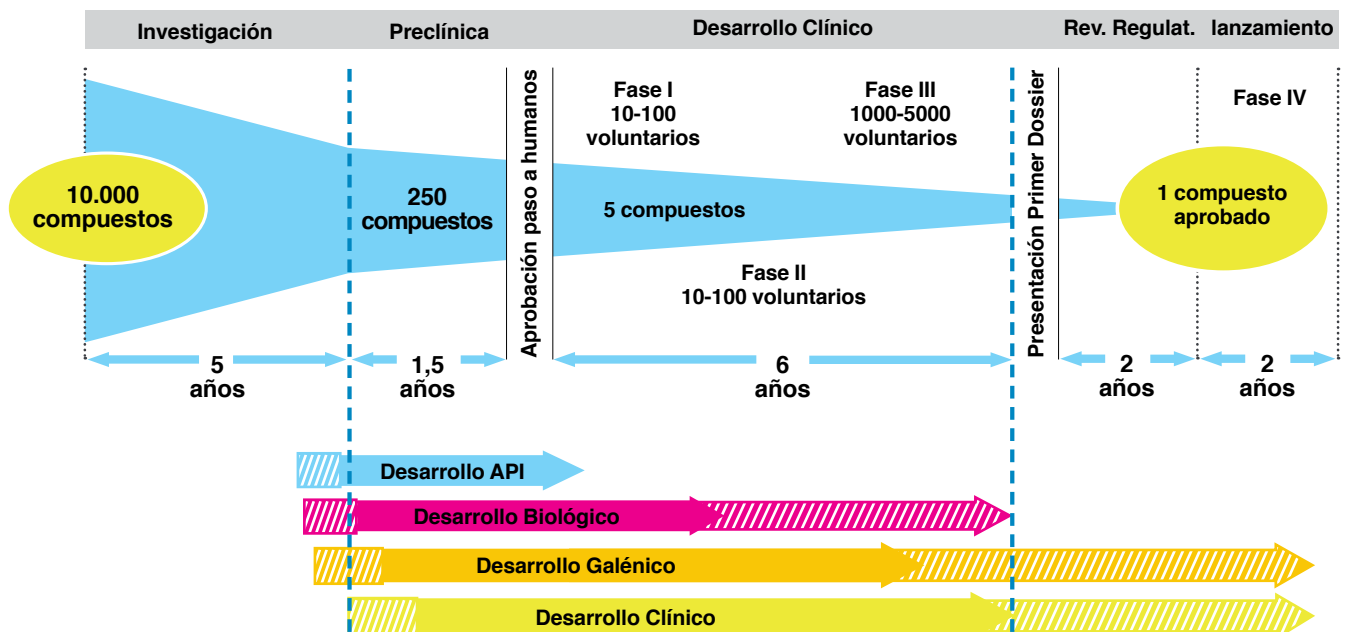


Figura 1 Ciclo de vida de un nuevo fármaco.

»» asignar un estudio a una fase específica. Estos son sólo términos generales utilizados para describir el desarrollo de un nuevo medicamento.

Fase I: Incluye los primeros estudios que se realizan en seres humanos, pretenden demostrar la seguridad del compuesto y orientar hacia la pauta de administración más adecuada para estudios posteriores. Los estudios “de fase I” (se realicen en el tiempo cuando se realicen) tienen como objetivo el estudio de la farmacocinética (lo que el organismo le hace al fármaco): *absorción, distribución, metabolismo y eliminación*, así como determinar la farmacodinamia (lo que el fármaco le hace al organismo), *especialmente en aspectos de seguridad, para un rango de dosis y en administración única y múltiple*.

No se espera beneficio terapéutico para los sujetos participantes, por lo que se estudia en población voluntaria joven sana y en “poblaciones especiales” (ej.: ancianos, pacientes con insuficiencia renal o hepática, niños, etc.).

Se trata de estudios de farmacología humana. Suelen realizarse utilizando alrededor de 20 a 100 sujetos por ensayo, ingresados en Unidades de Farmacología Clínica (o unidades de Fase I), para poder tener un máximo control experimental, debido tanto al riesgo que conlleva las primeras administraciones a humanos, como por la importancia de la información que generan. En ciertas ocasiones (ej. Fármacos muy tóxicos) no es ético administrar a individuos sin posible efecto terapéutico y deben realizarse directamente en pacientes, y se ofrece a los pacientes que han tenido otros tipos de terapia y que tienen pocas, o ninguna, otras opciones de tratamiento. El intervalo ensayado de las dosis será generalmente una pequeña fracción de la dosis que causa daño en los ensayos con animales.

Hay tres tipos específicos de ensayos de Fase I - Estudios de Dosis Individual Ascendente (SAD), estudios de Dosis Múltiple Ascendente (MAD) y estudios de “poblaciones especiales”.

- **Estudios de SAD.** Son aquellos en los que grupos de tres o seis pacientes se les da una pequeña dosis de la droga y se observaron durante un período específico de tiempo. Si estos no muestran ningún efecto secundario adverso, a continuación, se administra una dosis más alta a un nuevo grupo de pacientes. Esto se continúa hasta que los efectos secundarios intolerables comienzan a aparecer, y en ese momento se puede decir que la droga ha alcanzado la dosis máxima tolerada (DMT), o hasta que se ha alcanzado una dosis predefinida (marcado por la máxima dosis sin efecto deletéreo en toxicología realizado hasta el momento, como regla general).

- **Estudios MAD.** Se llevan a cabo para comprender mejor la farmacocinética / farmacodinamia del fármaco. En estos estudios, un grupo de pacientes recibe una dosis baja del medicamento que se repite un número de veces a un intervalo de tiempo pre-determinado (marcado por los resultados de SAD y la exposición que permite la toxicología previa). Las muestras (de sangre, y otros fluidos) se recogen a varios tiempos y se analizaron para entender cómo el fármaco se procesa dentro del cuerpo.

- **Los estudios de “poblaciones especiales”.** Se realizan lo más tarde posible en el desarrollo, y son esencialmente para estudiar la seguridad en condiciones que se sabe que modifican la farmacocinética de fármaco, y/o existe un riesgo adicional.

Fase II. Tiene como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto y establecer la relación dosis-respuesta. Su objetivo fundamental establecer la dosis y la posología más adecuada para producir la máxima eficacia con un nivel adecuado de seguridad.

Una vez que la seguridad de la terapia inicial se ha estudiado en estudios de fase I, en la fase II se realizan en grupos más grandes y están diseñados para evaluar la eficacia clínica de la terapia. Se ensayarán varias dosis, y varias posologías en sujetos sanos en los que se provoca una intervención (*modelo farmacológico*, si lo hay) para ver actividad terapéutica y/o en pacientes que tengan la enfermedad diana, para ver eficacia terapéutica y se decidirá la dosis y posología que se pretende comercializar.

Si el estudio confirma la actividad (en modelos/sanos), decimos que hemos demostrado la “prueba de principio”, y si demuestra eficacia en pacientes, decimos que tenemos la “prueba de concepto” en humanos.

Son estudios terapéuticos exploratorios. Se realizan con un número limitado (100 a 300) de pacientes, que ya están en un entorno clínico habitual. La importancia de la fase II es por tanto crucial. El proceso de desarrollo de un nuevo medicamento falla con frecuencia durante los ensayos de fase II, debido al descubrimiento de pobre eficacia o efectos tóxicos en pacientes.

Los estudios de fase II se dividen a veces en fase IIA y fase IIB. Fase IIA está diseñado específicamente para evaluar los requisitos de posología (pues en ocasiones el efecto tiene una duración superior a la presencia del fármaco en el organismo), mientras que la fase IIB está diseñado específicamente para estudiar la eficacia.

Algunos ensayos se combinan objetivos de Fase I y Fase II en un solo ensayo, cuando se incluyen variables de actividad al tiempo que se estudia la farmacocinética y



seguridad, acelerando y disminuyendo la inversión para obtener información crucial para el proyecto.

Fase III. Estos ensayos evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en las condiciones de uso habituales y con respecto a las alternativas terapéuticas disponibles para la indicación estudiada. Se trata de estudios terapéuticos de confirmación. Se realizan en número elevado de pacientes (más de 1000) y suelen durar de 3 a 6 años.

Por tanto, los estudios de fase III, tienen como objetivo la confirmación de que la dosis y la posología decidida (durante la fase II), realmente funciona (tanto en eficacia como en seguridad) con una ratio riesgo/beneficio adecuado, en una población mucho más amplia y en condiciones de menor control experimental (más semejante a las condiciones de uso en la práctica clínica habitual). Se confirmará por tanto siempre en pacientes con la enfermedad diana y de diferentes razas.

Estos estudios son los que se consideran pivotaes para la aprobación de un nuevo fármaco como medicamento, para ser comercializado.

Fase IV. Ensayos clínicos Fase IV o Estudios Post-autorización. Se realizan después de la comercialización del fármaco para estudiar la efectividad y seguridad en la utilización clínica diaria y otras cuestiones sobre el uso de fármacos en condiciones reales de práctica clínica (farmacovigilancia, farmacoeconomía, etcétera).

CÓMO SE DISEÑA EL PLAN DE DESARROLLO CLÍNICO (PDC) Y EN QUÉ NOS BASAMOS PARA HACERLO. EL PERFIL DE PRODUCTO OBJETIVO Y LAS GUÍAS REGULATORIAS.

La estrategia según quien eres, de cuantos fondos dispones, y cuál es tu objetivo.

Podríamos decir que hay tres elementos clave a la hora de diseñar el Plan de Desarrollo Clínico: las guías regulatorias, la definición de Perfil de Producto Objetivo, y el ejercicio de análisis de riesgos.

El objetivo último del PDC, es conseguir las evidencias necesarias para que el nuevo medicamento sea aprobado para su comercialización y la responsabilidad de dicha aprobación de comercialización es de las agencias reguladoras. Por tanto, una de las bases que deben utilizarse para organizarlo, son las guías regulatorias elaboradas por las diferentes agencias y en gran parte consensuadas para diferentes territorios, en las guías de la *Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano* (ICH). Así pues, estos criterios regulatorios nos marcarán el “qué tenemos que hacer”, el “cuantos estudios”, y al menos en parte el “cómo tenemos que hacer”: que información es requerida y con qué variables validadas, sería aprobable el nuevo medicamento.

Además de *poder* ser comercializado, un nuevo medicamento debe asegurar que aporta un valor diferencial al arsenal terapéutico disponible, que le dé una oportunidad rentable de comercialización. Para ello, es clave que tengamos bien definido cuál es ese valor diferencial que se pretende conseguir, y cuáles son las características que debe tener el producto para alcanzarlo. Para ello, se elabora (o es clave que así se haga) el “Perfil del Producto Objetivo” (más conocido como el TPP por sus siglas en inglés). El TPP es por tanto la herramienta estratégica y operativa que proporciona una visión tangible del producto final y guía su desarrollo de forma eficiente.

Los TPP han servido tradicionalmente como herramienta interna de comunicación industrial que enfoca el desarrollo del proyecto y permite la toma de decisiones, desde el descubrimiento hasta la aprobación. Pero, además, hoy también son herramientas de >>>



»» comunicación entre descubridores académicos e inversores y entre desarrolladores y agencias reguladoras.

Si el valor diferencial marcado en el TPP incluye aspectos de eficacia, seguridad y/o conveniencia de uso clínico, estos deben ser confirmados experimentalmente durante el desarrollo clínico.

Dado el enorme coste de inversión que requiere desarrollar un nuevo fármaco y que el desarrollo clínico es el de mayor coste por estudio, el PDC debe ir resolviendo las cuestiones de mayor riesgo (regulatorio, técnico y comercial) para la supervivencia del proyecto, cuanto antes, para evitar inversiones fallidas.

Por tanto, el tercer aspecto importante a tener en cuenta para diseñar el PDC, es el análisis de riesgos de no conseguir ese perfil de producto objetivo, e identificar qué ensayos clínicos nos darían la respuesta. El análisis de riesgos nos marcará el orden en que debemos realizar los estudios clínicos. Se planificarán estos estudios clave tan pronto como se pueda, retrasando otros estudios que, siendo necesarios para el dossier de registro (y perteneciendo conceptualmente a la fase que sea), no lleven asociados una cuestión clave del proyecto.

La realidad es que el desarrollo clínico completo de un nuevo fármaco, sólo es posible realizarlo en el contexto de la industria farmacéutica. Sin embargo, hay desarrollos parciales que son los que permiten llevar adelante muchas más propuestas, generadas en los centros de generación de conocimiento: las universidades y centros de investigación, o las asociaciones científicas o pequeñas empresas incipientes.

En este caso, el PDC debe enfocarse en demostrar *la prueba de principio* o si es posible, *la prueba de concepto en*

humanos, al menor coste de inversión. Esta información será fundamental para atraer la inversión necesaria de la industria farmacéutica, que permita el desarrollo completo del mismo.

Por otra parte, un nuevo medicamento puede estar basado en uno o más fármacos ya conocidos (combinaciones, otras formas farmacéuticas, etc.). En este caso, las inversiones requeridas serán mucho más asequibles, pues parte de la información necesaria para el registro, ya está disponible. Las condiciones marcadas en el TPP, son incluso más importantes en este caso, si cabe.

EL ENSAYO CLÍNICO. CÓMO SE DISEÑA UN ENSAYO CLÍNICO Y CUÁLES SON LOS PASOS DESDE LA IDEA HASTA LOS RESULTADOS. CUÁNTOS ROLES (ÁREAS DE CONOCIMIENTO) SE NECESITAN PARA LLEVAR A CABO UN ENSAYO CLÍNICO

De entre los diferentes diseños de estudios clínicos, el “Ensayo Clínico, Controlado, Aleatorizado y Cegado”, es el único diseño que por su calidad es aceptado para demostrar la eficacia y seguridad de un nuevo medicamento. Se llama Ensayo Clínico (EC) porque es un estudio experimental (es decir, que el investigador interviene modificando lo que sería la práctica clínica habitual, decidiendo lo que ha de pasar, hasta el más mínimo detalle en base a un resultado esperado). Es prospectivo (es decir, que se planifica antes de realizarlo). Son controlados porque siempre debe haber un grupo control (sea con placebo o con otro medicamento) frente al que se comparan los resultados, para asegurar que los cambios que se producen son debidos al medicamento experimental y no a la propia evolución de la enfermedad, o puramente al azar. Los participantes se asignan al grupo experimental o al control de forma

aleatoria para evitar el sesgo de asignación. Y generalmente deben ser cegados (es decir que al menos quien evalúa el resultado no puede conocer que producto ha recibido el sujeto que examina) para evitar el sesgo de evaluación.

Además, parte del coste tan elevado de estos estudios se debe a los controles y acciones de garantía de calidad que se les exige a los EC para desarrollo de medicamentos, tanto desde el punto de vista científico como operativo, en cumplimiento de los requerimientos éticos y la aplicación de las Buenas Prácticas Clínicas (GCP por sus siglas en inglés).

Para realizar un ensayo clínico, el primer paso, como en todo estudio experimental, es la preparación del “Protocolo”, para el cual se habrán consultado, no solo la literatura científica, sino las guías regulatorias que le aplicarían. A diferencia de otros experimentos, al realizarse en humanos, requieren ser aprobados por un comité ético de investigación clínica, pero, además, por las agencias reguladoras; y se les exige que tengan contratado un seguro que cubra económicamente los potenciales eventos adversos que puedan ocurrir. El protocolo debe cumplir con una estructura y contenido de información definido para conseguir la aprobación. *Por tanto, necesitamos una persona con altos conocimientos médicos, pero también de los requerimientos regulatorios para que pueda elaborarlo y gestionarlo.*

Mientras se prepara el protocolo, debemos preparar la medicación experimental, que debe en principio corresponder a un solo lote de fabricación. Igualmente debe prepararse el producto comparador (activo o placebo), que en principio debería cumplir con condiciones que permitan asegurar el cegado del estudio. Ambas deben ser presentadas y empaquetadas de una forma particular siguiendo la normativa, y debe llevarse un registro que permita realizar la trazabilidad de exactamente qué producto (lote, datos analíticos, etc.) produce qué información clínica. *Por tanto, necesitamos contar con químicos/biólogos que puedan producir el fármaco y farmacéuticos galénicos que puedan preparar dicha medicación.* La fabricación de medicación que va a EC, deben inexcusablemente cumplir con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP por sus siglas en inglés) tanto en procesos como instalaciones, lo que dificulta sustancialmente la realización de EC en entornos de investigación.

Igualmente debemos preparar el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), sea en papel o de forma informatizada, y crear la estructura de la Base de Datos Clínica (BDC), con sus filtros de consistencia y calidad, en

base al Protocolo diseñado. Para lo cual necesitaremos la participación de alguien con conocimientos informáticos tanto más profundos cuanto más complejo sea el estudio: serán los *Gestores de la base de datos*.

Los sujetos experimentales, sean sanos o pacientes, así como los que realizan la parte experimental clínica, se hallan en entorno sanitario. Por tanto, hay que identificar, seleccionar, negociar y conseguir las aprobaciones institucionales de los centros que van a participar en el estudio. *Los investigadores clínicos.* Igualmente necesitaremos los profesionales que realicen los *análisis de las muestras biológicas* generadas en la parte clínica.

Una vez conseguido todo esto, ya podemos empezar la parte experimental. Siguiendo las GCP, esta fase debe tener un estricto control en proceso: la monitorización del seguimiento. Para ello, necesitamos personas (ajenas a los investigadores clínicos), concedoras del protocolo y las GCP, que realicen esta función: *los monitores de EC*.

Debe poderse demostrar la trazabilidad de todos los datos generados y los incluidos en la BDC

Siguiendo las BPC, no puede hacerse análisis de los datos generados hasta que la BDC está limpia, y se ha hecho el cierre. A partir de ese momento no se pueden hacer modificaciones. Una vez cerrada oficialmente, puede realizarse la apertura del ciego, y por tanto asignar la información al grupo experimental al que pertenece. Esta información asignada a los grupos experimentales, es la que se pasa a *los estadísticos*.

Una vez analizados los datos, los resultados se deben plasmar en el Informe Final del EC, que también debe cumplir una estructura y contenido concreto, y que debe ser presentado a las agencias reguladoras que aprobaron el estudio. ■

PARA LEER MAS

- Idoate A, Idoipe A. “Investigación y ensayos clínicos”. Farmacia Hospitalaria 325–362. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, MADRID, 2002. ISBN: 978-84-759-2663-6
<https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap24.pdf>
- Dixit DK, S. Shah J, Maheshwari DG. “Target product profile: an essential tool in drug development” IJPT; April-2015, Vol. 6, 4: 7867-79.
https://www.researchgate.net/publication/283230098_Target_product_profile_An_essential_tool_in_drug_development
- Martínez Nieto C. Ensayos Clínicos. Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Primera edición: Mayo, 2017 ISBN: 978-84-697-3116-1; https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/ensayos/Ensayos_clinicos.pdf.