



Ensayos clínicos: el paciente como protagonista de la investigación

Angel Ayuso Sacido
Director Científico FiHM Hospitales

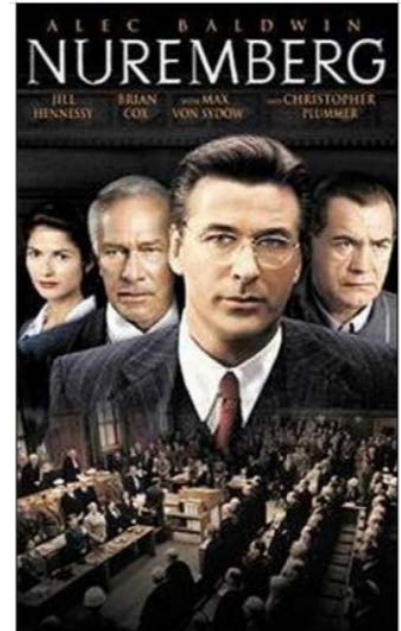
Madrid 17 de Noviembre de 2018

Los principios éticos de la investigación biomédica buscan el equilibrio entre el avance de la ciencia y la protección de los derechos y bienestar de los sujetos.

El Código de Nuremberg (1947)

Juicios de Nuremberg contra la Alemania Nazi

“.., veredicto de culpabilidad por crímenes de guerra y crímenes contra la humanidad con pruebas documentales de los experimentos médicos que abarcaban desde pruebas de supervivencia bajo situaciones de hambre, congelamiento, infecciones provocadas y exposición a gas mostaza, hasta diversas mutilaciones quirúrgicas y actos de esterilización y eugenesia...”



Establece un decálogo de reglas para realizar un ensayo clínico con **tres principios básicos**:

- El sujeto de experimentación debe dar un consentimiento voluntario y debe conservar su libertad.
- El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte.
- El investigador debe ser cualificado para no producir daño y poder suspender el experimento en caso de peligro.

Los principios éticos de la investigación biomédica buscan el equilibrio entre el avance de la ciencia y la protección de los derechos y bienestar de los sujetos.

➤ **La Declaración de Helsinki (1964)**

- Revisión independiente por Comités de Ética de Investigación.
- Resguardo de la privacidad y confidencialidad de los sujetos.
- Uso del placebo.
- Indemnización a los sujetos en caso de daño.
- Información del ensayo y publicación de los resultados.



➤ **El Informe Belmont (1979)**, sobre principios éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación: respeto por las personas, beneficencia y justicia.

➤ **El Convenio de Oviedo (1997)**, para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina.

CONVENIO SOBRE LOS DERECHOS HUMANOS Y LA BIOMEDICINA

El presente texto corresponde a la edición modificada de la anterior versión del proyecto de "Convenio Europeo de Bioética", que ha variado su contenido y su título. Ahora se conoce como "Convenio sobre los derechos humanos y la Biomedicina". El texto ha sido tomado de la publicación Bioética & Debat (año II, N° 5), del Instituto Borja de Bioética de Barcelona. Este proyecto de convenio fue aprobado y suscrito por representantes de 20 países, miembros del Consejo de Europa, en una reciente reunión celebrada en Oviedo, España, el 4 de abril de 1997.

ENSAYOS CLÍNICOS CON MEDICAMENTOS

- **Art. 13 RDL 1/2015** por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios determina que la eficacia de los medicamentos comercializados deberá establecerse con base en la realización previa de ensayos clínicos que cumplan las condiciones éticas y metodológicas que se establezcan.
- **Estudio clínico:** Toda investigación relativa a personas destinada a descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos, identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos y estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.
- **Ensayo clínico:** Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:
 - 1º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.
 - 2º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.
 - 3º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

1. Que el ensayo clínico esté autorizado por la AEMPS

2. Dictamen favorable emitido por un CEIm del territorio nacional

3. La conformidad de la dirección del centro manifestada mediante la firma del contrato entre el promotor y el centro

4. Publicar el ensayo en el Registro Español de Estudios Clínicos (REec).

Bases de datos Públicas: Registro Español de Estudios Clínicos (REec)

WEB: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

Objetivo:

- Servir de fuente de información en materia de estudios clínicos con medicamentos
- Permite que todos los ciudadanos puedan consultar los ensayos clínicos que están autorizados en España y en qué centros se están llevando a cabo.

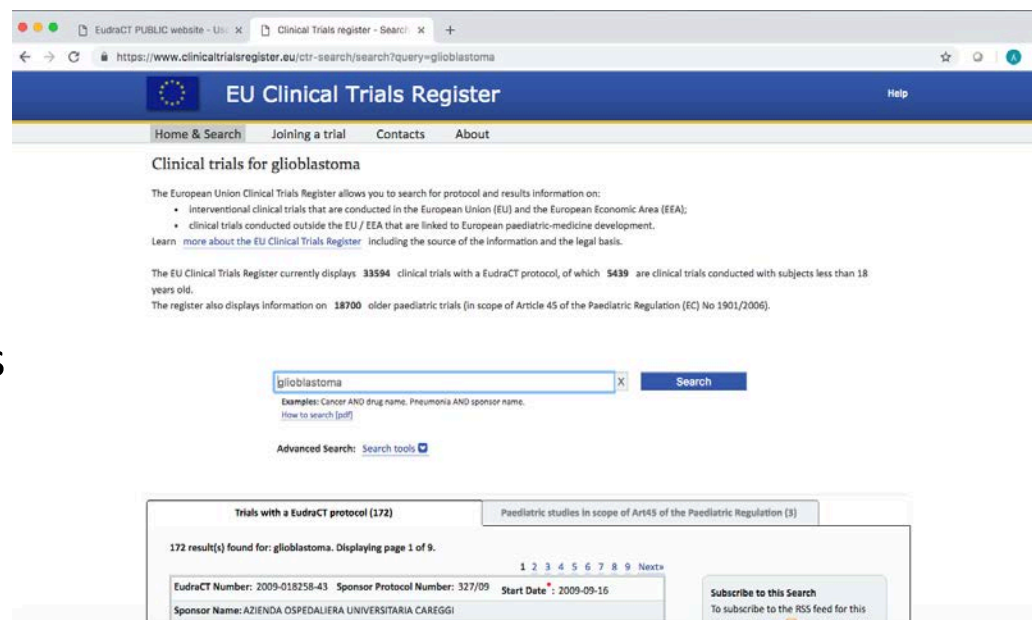


Bases de datos Públicas: EU Clinical Trials Register

Web: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

Objetivo:

- Servir de fuente de información en materia de estudios clínicos con medicamentos
- Permite que todos los ciudadanos puedan consultar los ensayos clínicos que están autorizados en Europa y en qué centros se están llevando a cabo.



Bases de datos Públicas: Base de datos de ensayos clínicos mundial

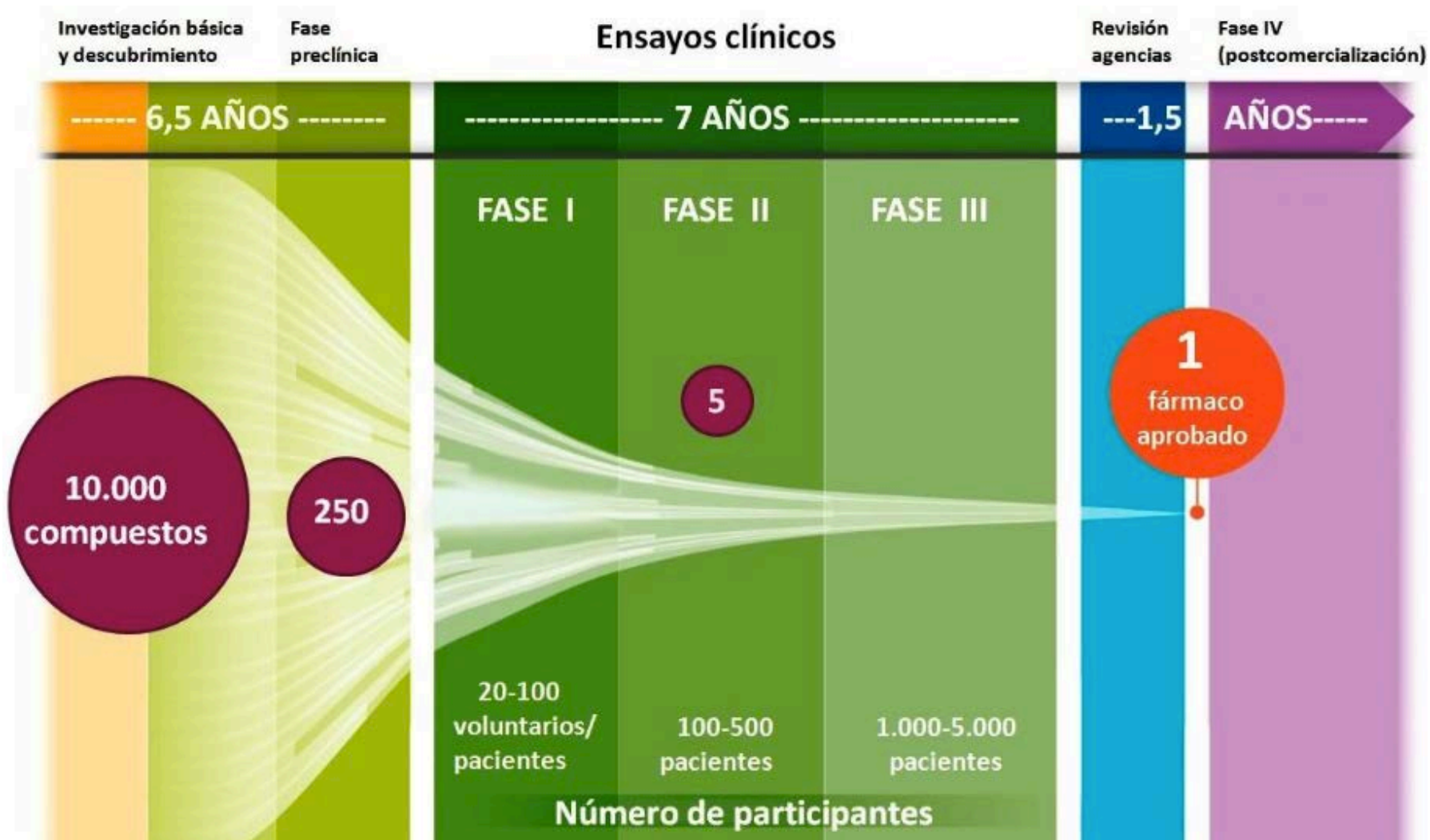
WEB: <https://clinicaltrials.gov/>

Objetivo:

- Servir de fuente de información en materia de estudios clínicos con medicamentos
- Permite que todos los ciudadanos puedan consultar los ensayos clínicos que están autorizados en USA y otros países y en qué centros se están llevando a cabo.

The screenshot displays the ClinicalTrials.gov website. At the top, the NIH logo and the text "U.S. National Library of Medicine" are visible. The main header includes the "ClinicalTrials.gov" logo and navigation links: "Find Studies", "About Studies", "Submit Studies", "Resources", and "About Site". A blue banner below the header states: "ClinicalTrials.gov is a database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world." The main content area is divided into two columns. The left column contains the text: "Explore 289,882 research studies in all 50 states and in 205 countries." followed by a disclaimer: "ClinicalTrials.gov is a resource provided by the U.S. National Library of Medicine. IMPORTANT: Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our disclaimer for details." and a note: "Before participating in a study, talk to your health care provider and learn about the risks and potential benefits." The right column features a "Find a study" search form with the following fields: "Status" (with radio buttons for "Recruiting and not yet recruiting studies" and "All studies"), "Condition or disease" (with a text input field containing "Glioblastoma"), "Other terms" (with a text input field), and "Country" (with a dropdown menu). A "Search" button is located at the bottom of the form.

FASES EN EL DESARROLLO DE UN NUEVO FÁRMACO



Ensayos clínicos: el paciente como protagonista de la investigación

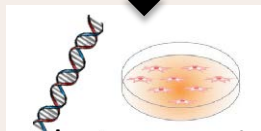


**Aprobación
del fármaco**

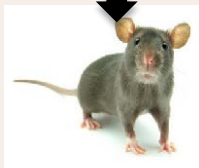
Identificación de dianas terapéuticas



Estudios sobre mecanismos de
la enfermedad



Estudios sobre mecanismos de la
enfermedad

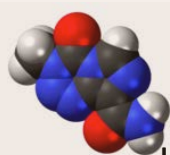


Estudio con modelos
animales

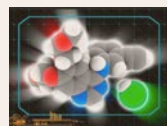
Identificación de nuevos fármacos



Programas de búsqueda de
nuevos fármacos



Identificación de
cabezas de serie



Mejora de moléculas
cabeza de serie



Ensayos clínicos
Fases I, II y III



Estudios de
seguridad y
toxicidad



Ensayos clínicos: el paciente como protagonista de la investigación



FASE EECC

TAMAÑO MUESTRA

OBJETIVO

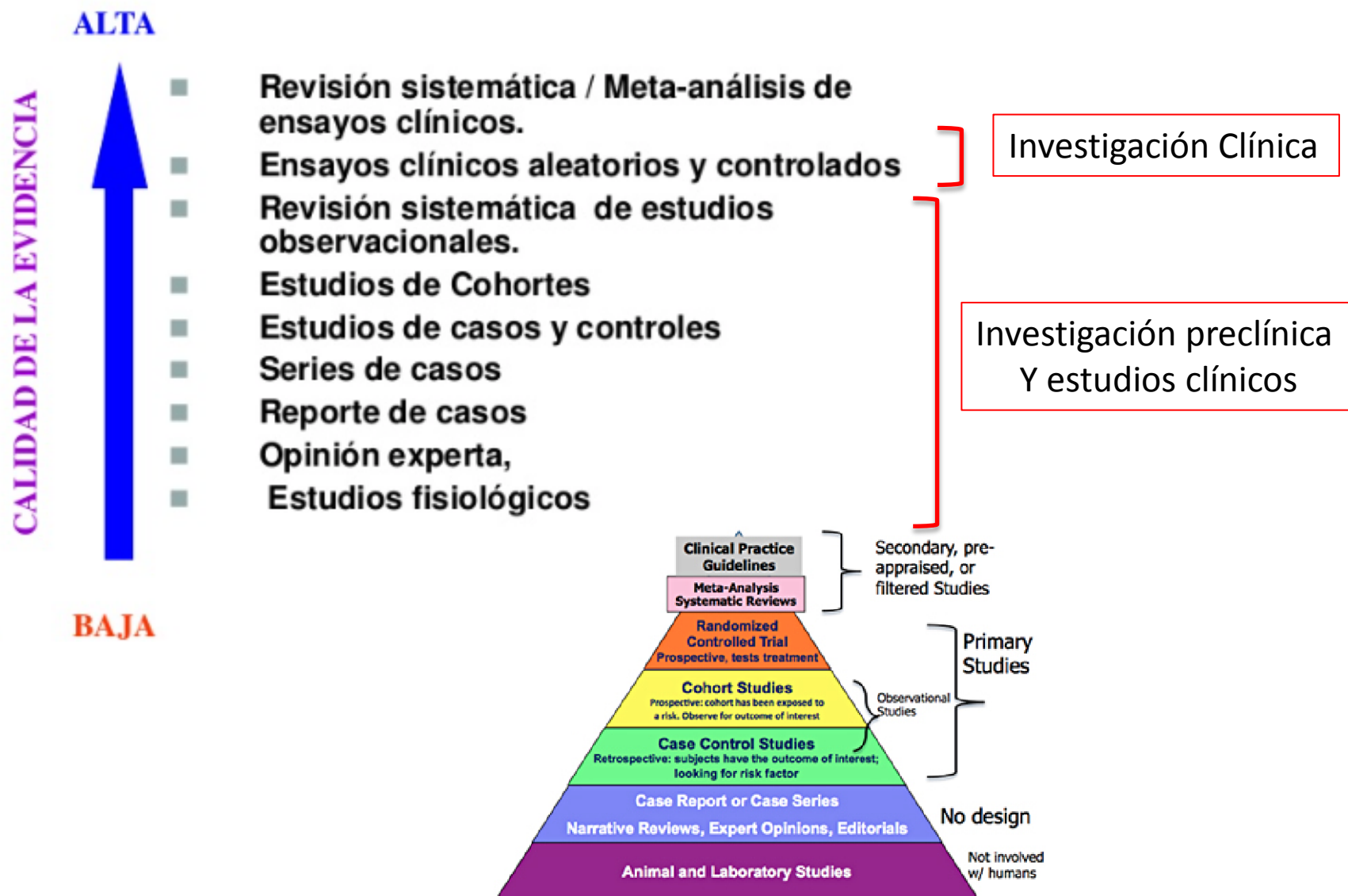
FASE I	Pequeño número de voluntarios sanos o enfermos	Seguridad Farmacodinámica Farmacocinética
FASE II	Enfermos (100-400 aprox.)	Seguridad Relación dosis-respuesta Eficacia
FASE III	Enfermos (muestra de gran tamaño, heterogénea y representativa)	Seguridad Confirmación de la eficacia Beneficios en salud
FASE IV	Población general	Farmacovigilancia Nuevas indicaciones

TIPOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

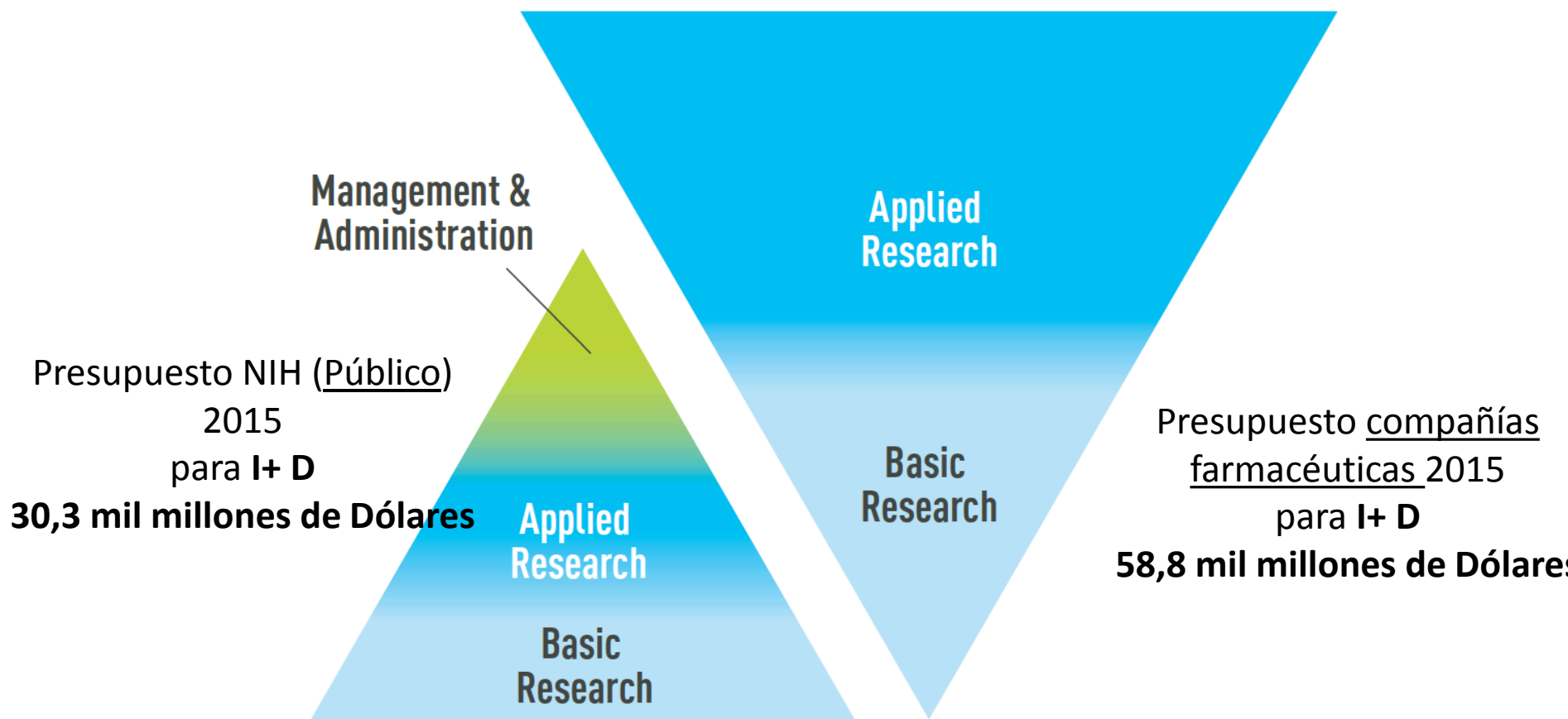
1. **Abierto:** es un ensayo clínico sin grupo de control o sin enmascaramientos, por contraposición a un ensayo clínico controlado.
2. **Ciego Simple:** Los sujetos no saben si son intervención o control
3. **Doble Ciego:** ni el sujeto ni el investigador sabe si es intervención o control
4. **Triple Ciego:** Ni el sujeto, ni el investigador ni el estadístico que interpreta resultados sabe si es intervención o control
5. **Cruzado:** cada individuo recibe de manera consecutiva cada uno de los tratamientos en estudio
6. **Paralelo:** que cada grupo de pacientes recibe simultáneamente un solo tratamiento
7. **Secuencias:** las observaciones se evalúan a medida que se van produciendo y el número total de participantes no está predeterminado, sino que depende de los resultados acumulados
8. **Tipo n=1:** toda la población se limita a un paciente

Aleatorización: asignación al azar de los participantes en un ensayo a dos o más grupos de tratamiento o de control

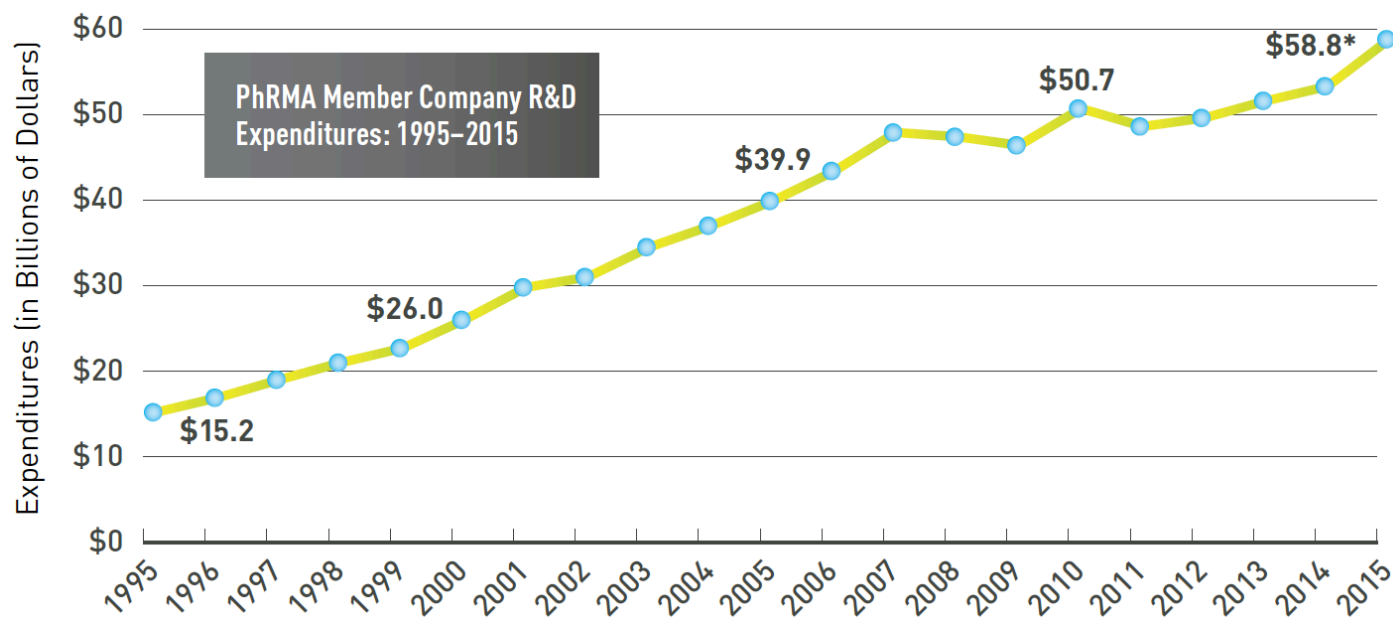
JERARQUÍA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA



Modelo USA: Financiación para trasladar la investigación básica a nuevas medicinas



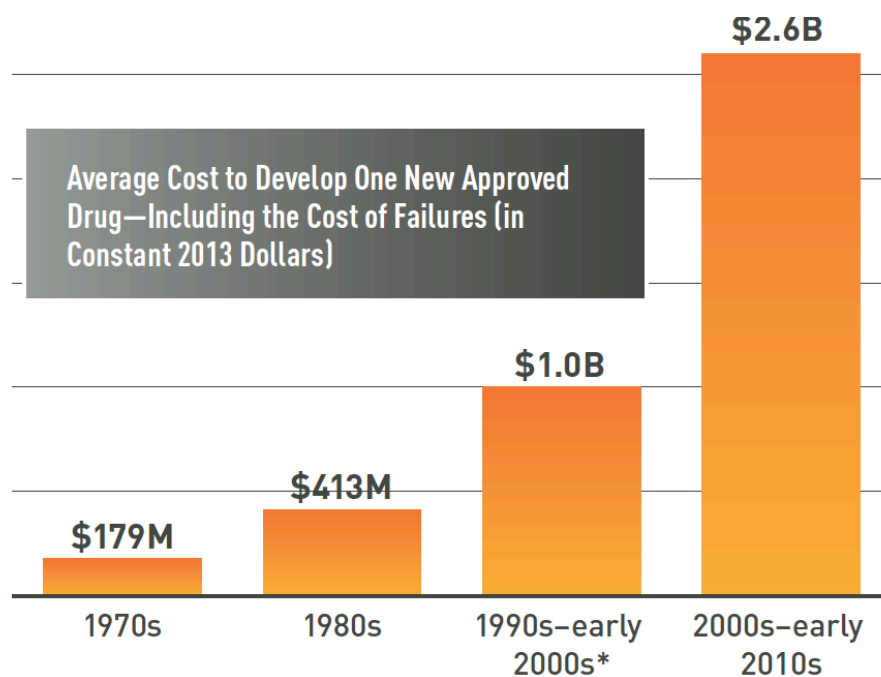
PhRMA Member Company R&D investment



R&D SPENDING

Year	PhRMA members ³
2015	\$58.8 billion (est.)
2014	\$53.3 billion
2013	\$51.6 billion
2012	\$49.6 billion
2011	\$48.6 billion
2010	\$50.7 billion
2009	\$46.4 billion
2008	\$47.4 billion
2007	\$47.9 billion
2006	\$43.0 billion
2005	\$39.9 billion
2000	\$26.0 billion
1990	\$8.4 billion
1980	\$2.0 billion

COSTES DE MEDICAMENTOS APROBADOS POR LA FDA



Costes de desarrollo

1970: 179 millones de dólares

1980: 413 millones de dólares

2000: mil millones de dólares

2010: 2.6 mil millones de dólares

1. Incremento de la complejidad de los ensayos clínicos
2. Un aumento en el tamaño de los ensayos clínicos
3. Más dirigidos a enfermedades crónicas y degenerativa
4. Mayor porcentaje de fallo en medicamentos probados en fases tempranas etapas tempranas de ensayos clínicos

*** Solo 2 de cada 10 medicamentos que llegan al mercado igualan la inversión o dan beneficios**

MEDICAMENTOS HUERFANOS

Enfermedad Rara: aquella que afecta a menos de 5 de cada 10.000 habitantes

El Riesgo y Coste de desarrollo de un nuevo medicamento es muy alto. Esto es aún más elevado en el caso de enfermedades raras por dos motivos:

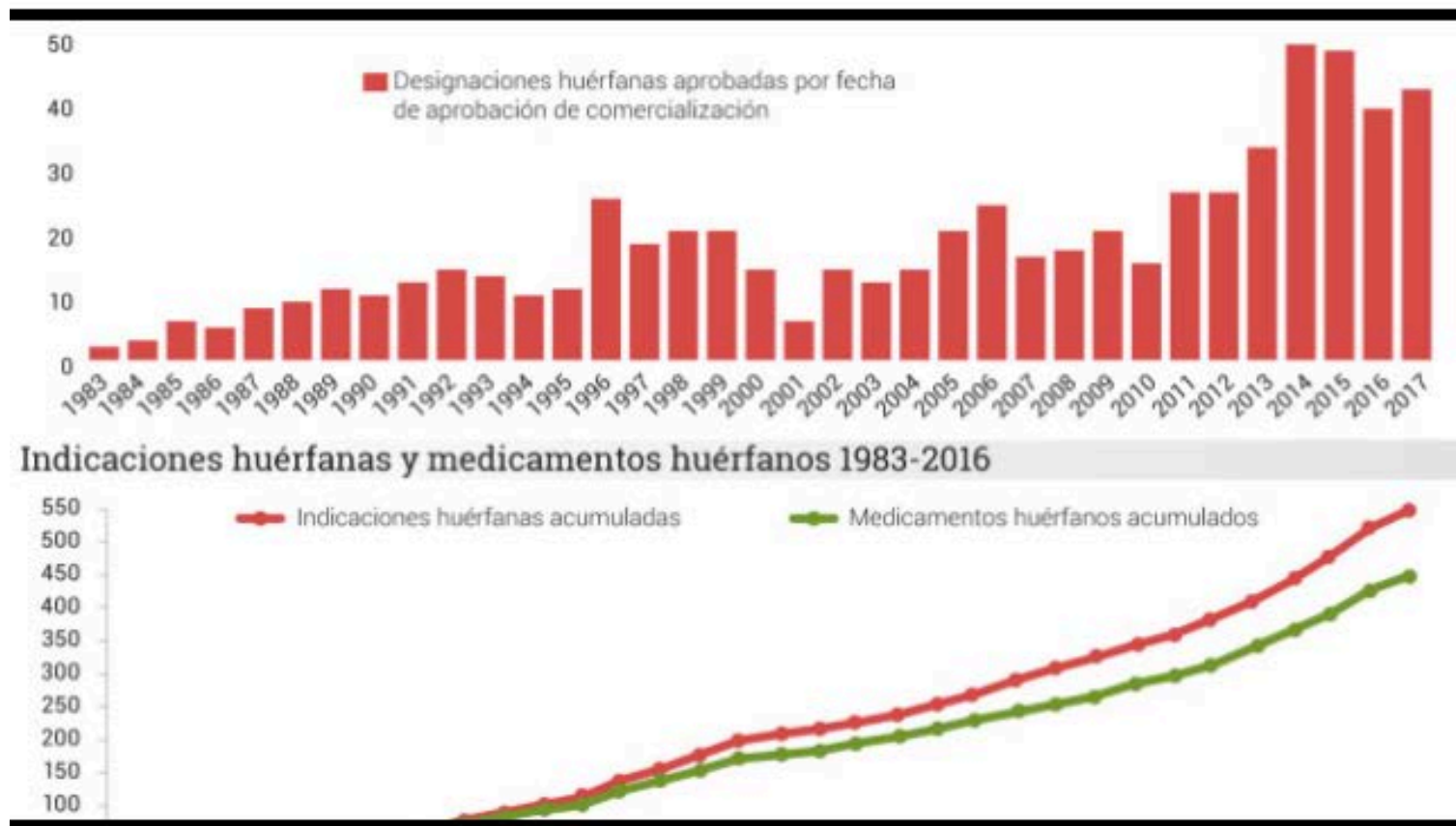
- No hay suficiente conocimiento científico previo
- La muestra de pacientes no es lo suficientemente grande para un desarrollo clínico

1. Designación por la FDA o EMA: existen indicios (datos preclínicos) de que un determinado fármaco puede ser efectivo para una enfermedad rara

- Diez años de exclusividad en la UE tras la autorización de comercialización.
- Asesoría científica gratuita: ayuda de la EMA sobre los diversos ensayos y pruebas que deberá realizar para demostrar calidad, seguridad y eficacia del medicamento.
- Reducción o exención de tasas en los procedimientos.
- Promoción a la investigación: mediante financiación de la UE o de los estados miembros.

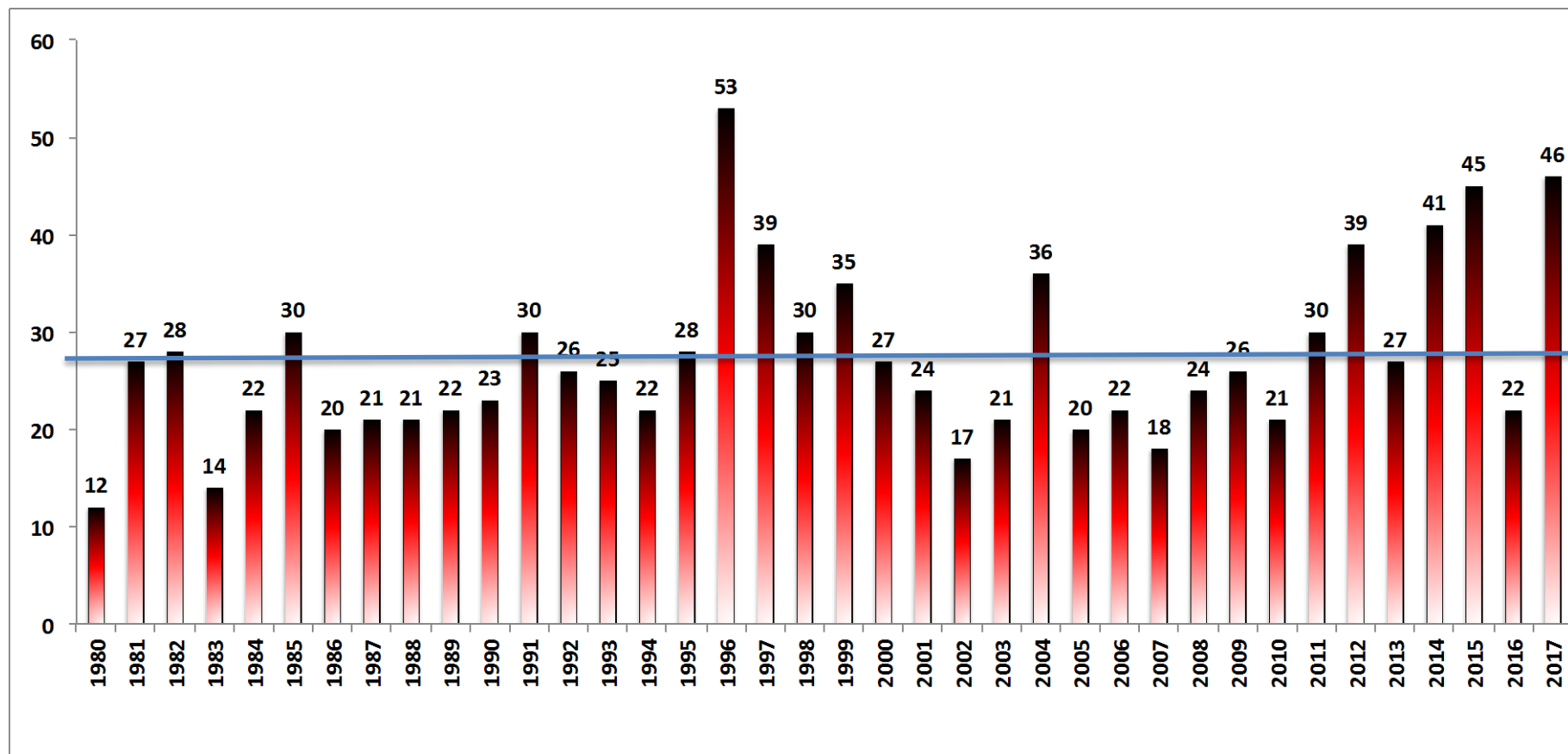
2. Aprobación: cuando finalmente el fármaco demuestra su eficacia, calidad y seguridad y se autoriza para su comercialización

Desde que se aprueba la normativa de medicamentos huérfanos,



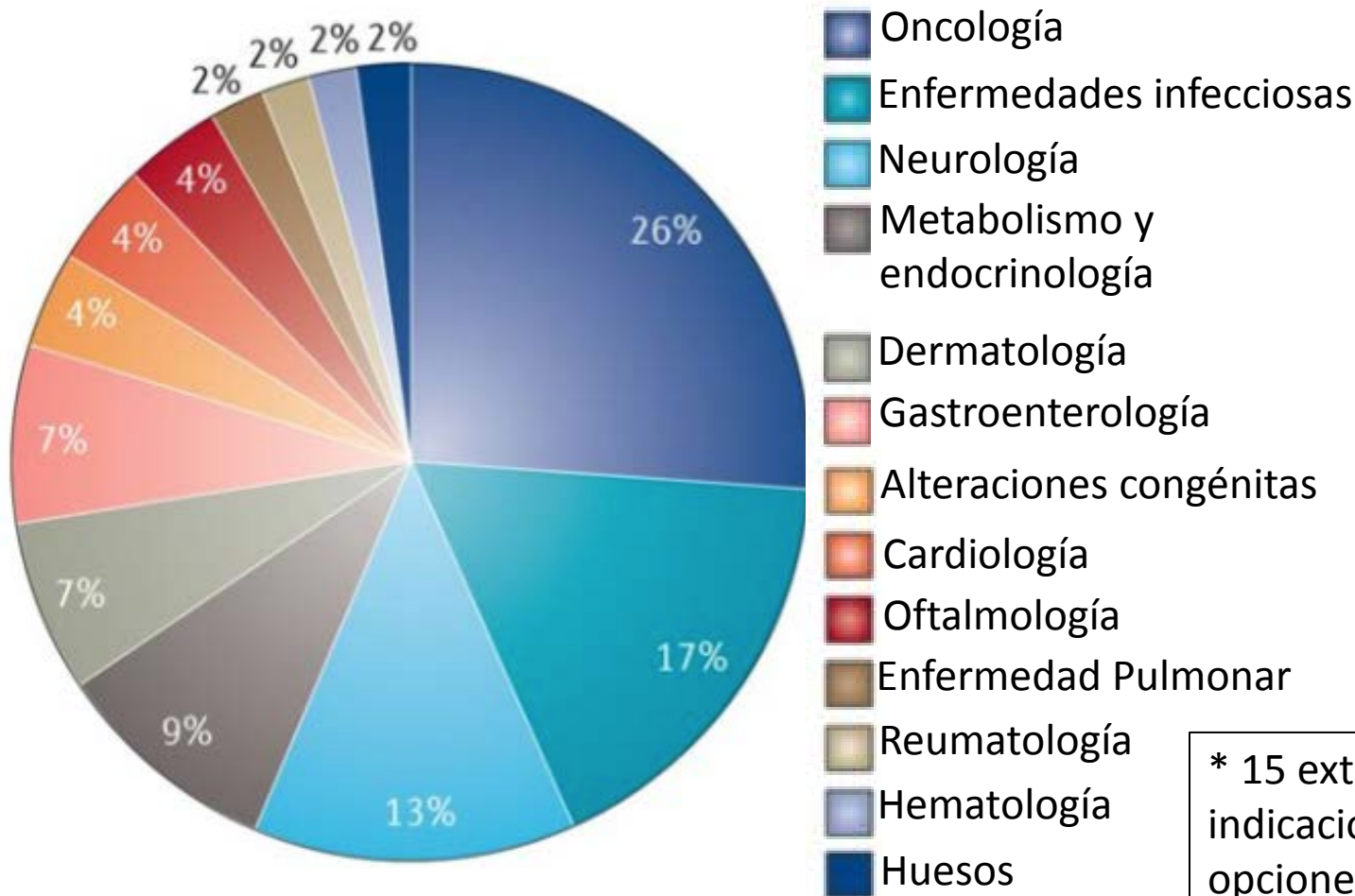
El área de oncología es una de las que mayor crecimiento ha tenido, con nuevos medicamentos biológicos que abordan el tratamiento de **enfermedades oncológicas denominadas raras. Desde 1983 a 2015, hubo 1.391 designaciones de medicamentos huérfanos para tratar cánceres raros, de los cuales 177 obtuvieron la aprobación de comercialización.**

Medicamentos aprobados por la FDA



Media: 27 Medicamentos aprobados por año

Medicamentos aprobados por la FDA en 2017 (46)



- 1/3 (first in class); 15 de 46
- 18 (39) indicados para enfermedades baja frecuencia
- 37% terapias breakthrough

* 15 extensiones a nuevas indicaciones. Esto es: nuevas opciones de tratamiento para cancer de hígado, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, etc

**Más de 7000 Medicamentos in Desarrollo a nivel Global
(74% con potencial de ser *first in class*)**



CANCERS

1,919



CARDIOVASCULAR DISEASE

563

Enfermedades

Raras

450



INFECTIOUS DISEASES

1,261



IMMUNOLOGICAL DISORDERS

1,123



DIABETES

401



MENTAL HEALTH DISORDERS

510



HIV/AIDS

208



NEUROLOGICAL DISORDERS

1,308

*Defined as single products that are counted exactly once regardless of the number of indications pursued

Note: **First-in-class medicines** are those that use a different mechanism of action from any other already approved medicine.



Ensayos clínicos: el paciente como protagonista de la investigación

Angel Ayuso Sacido
Director Científico FiHM Hospitales

Madrid 17 de Noviembre de 2018