

La investigación clínica en la obtención de nuevos medicamentos

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: antecedentes

III. Regulación de la investigación clínica

- Entorno internacional
- Marco europeo
- Legislación en España

VI. Los Estudios Clínicos

- Estudios observacionales
- Estudios intervencionales: ensayos clínicos
- Agentes implicados
 - > Promotor
 - > Investigador
 - > Monitor

V. Otras situaciones de los medicamentos en investigación

VI. El coste del desarrollo de un medicamento

VII. Panorama actual y futuro

VIII. El papel del farmacéutico en la investigación clínica

IX. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Como cada año, en una iniciativa que en su origen fue impulsada por la organización ECRIN (*European Clinical Research Infrastructure Network*) a nivel europeo, el viernes 20 de mayo se celebra mundialmente el **Día Internacional del Ensayo Clínico** con el objetivo de dar a conocer al público en general en qué consiste la labor de investigación para conseguir un nuevo medicamento frente a una enfermedad concreta. La fecha conmemora el inicio del que puede considerarse “el primer ensayo clínico de la historia” y que sentó las bases de la investigación clínica: el realizado por el médico escocés James Lind en el siglo XVIII, quien trató de identificar el déficit vitamínico causante del escorbuto que afectaba gravemente a los marineros de la Armada Británica mientras navegaban en el buque *Salisbury* entre 1746 y 1747. Dividió a los marineros en varios grupos para evaluar el efecto de diferentes opciones terapéuticas y, al verificar la evolución positiva de los que incluían en su alimentación cítricos, confirmó el beneficio de la vitamina C en el tratamiento del escorbuto.

Los ensayos clínicos son una forma de investigación con seres humanos. Si bien hay unanimidad en considerarlos necesarios, precisan de unas garantías metodológicas y éticas suficientes para proteger a los sujetos participantes, asegurar la calidad de los datos obtenidos y evitar errores en la investigación: las buenas prácticas. Actualmente, estos ensayos juegan un papel crucial en la obtención de medicamentos para cubrir la necesidad de curar, paliar, prevenir o diagnosticar la enfermedad. La búsqueda de nuevos medicamentos ha sido una constante en la historia de la humanidad, y estos han contribuido muy notablemente a prolongar nuestra esperanza de vida, a mejorar también la calidad de vida y, en muchos casos, han conseguido resolver la alteración patológica, devolviendo la salud perdida. Varios ejemplos pueden ilustrar muy bien esta afirmación: la investigación clínica y, por extensión, los nuevos medicamentos disponibles en los últimos 60 años han hecho posible que la esperanza de vida media en Europa haya aumentado en cerca de 10 años; han permitido reducir en más del 90% la tasa de mortalidad por VIH/SIDA desde la década de 1980; han

reducido en un 20% la tasa de mortalidad por cáncer respecto a los años 90 del siglo pasado, permitiendo que la tasa de supervivencia a 5 años alcance el 70% en pacientes oncológicos; han disminuido en casi un 40% las muertes por enfermedades cardiovasculares; e incluso han permitido la curación farmacológica de infecciones antes crónicas como la hepatitis C.

En España, particularmente, la investigación clínica goza de una buena salud: se estima que nuestro país participa en hasta un tercio de todos los estudios clínicos que se realizan en Europa, donde se autorizan anualmente unos 4.000 nuevos ensayos. Por ejemplo, la agencia reguladora nacional –la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios)– autorizó entre 2005 y 2017 la realización de más de 9.000 ensayos clínicos en España; tendencia destacada que se ha confirmado desde el estallido de la crisis sanitaria por COVID-19 en 2020, año en que España fue el cuarto país del mundo y primero de Europa en número de ensayos clínicos autorizados para evaluar tratamientos frente al nuevo coronavirus.

La investigación clínica moviliza recursos económicos, permite a los profesionales sanitarios sumar la experiencia investigadora a su actividad asistencial y, lo más importante, facilita a los pacientes un acceso temprano a los nuevos tratamientos (en algunas enfermedades, son la única esperanza para muchos pacientes). Desde el convencimiento de que dicha investigación es imprescindible en la mejora de la salud de las sociedades modernas, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos quiere unirse a la celebración de esta efeméride en que se desarrollan distintas iniciativas en torno a los ensayos clínicos. Se publica, en esa línea, el presente Punto Farmacológico: un informe técnico que aborda aspectos generales y más específicos sobre la investigación en humanos para el descubrimiento y desarrollo de nuevos medicamentos, centrandolo el foco sobre el papel que puede jugar el profesional farmacéutico desde sus distintos ámbitos de actuación profesional.

INTRODUCCIÓN: ANTECEDENTES

El texto refundido de la *Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios*, norma legal de referencia en el ámbito del medicamento, aprobada por el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, define el **medicamento de uso humano** como “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”. De igual modo, establece que se considerará como **medicamento en investigación** a toda “forma farmacéutica de un principio activo o placebo que se investiga o se utiliza como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización cuando se utilicen o combinen, en la formulación o en el envase, de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada o para obtener más información sobre un uso autorizado”.

Con estas definiciones en mente, es preciso subrayar que el medicamento no es un simple bien de consumo y que la legislación al respecto debe contemplar tanto la legítima obtención de un beneficio económico para la industria farmacéutica por su puesta en el mercado como la accesibilidad de los pacientes a los medios que mejoren su salud, así como las garantías de calidad, seguridad y eficacia clínicas. Pero el fin de cualquier medicamento que siempre debe prevalecer es el de la mejora de la salud de los pacientes que lo usen.

La búsqueda de nuevos medicamentos para cubrir la necesidad de curar, paliar o prevenir la enfermedad es una constante en la historia de la humanidad. Desde el uso empírico de diferentes sustancias hasta el moderno desarrollo de la biología molecular y la biotecnología, se ha recorrido un camino apasionante que ha conducido a la curación de enfermedades infecciosas, al control de patologías crónicas como la diabetes (llegando a igualar la esperanza de vida de estos pacientes a la de la población no diabética) o a la cronificación en mayor o menor grado de otras como el cáncer o el SIDA, para las que se han

reducido drásticamente las tasas de mortalidad en apenas 20 años.

Aunque no es el objetivo de este artículo, se puede hacer una breve contextualización histórica. Desde siempre y hasta principios del siglo XX, los fármacos de origen natural, plantas medicinales y elementos de origen animal o mineral han constituido la base del arsenal terapéutico. A ese conocimiento etnofarmacológico y uso tradicional se debe, por ejemplo, la existencia hoy en día de *medicamentos tradicionales a base de plantas* autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), como los que incluyen extractos de las hojas de sen (*Cassia* sp.) con finalidad laxante o los que incluyen extractos de *Valeriana officinalis* que se usan para tratar síntomas leves de estrés mental o como ayuda para dormir, entre otros muchos.

Los “fármacos de síntesis”¹, que integran la mayor parte de los medicamentos empleados hoy día, son fruto del posterior desarrollo de la química orgánica, que permitió la extracción, purificación e identificación de muchos de los principios activos responsables de una determinada actividad farmacológica, y de los avances en la química de síntesis, que favorecieron la obtención de análogos e infinitos derivados, dando lugar al desarrollo de enormes bancos de moléculas por los diferentes grupos de investigación. El estudio detallado de esas moléculas favoreció el avance de la química farmacéutica, el establecimiento de las relaciones estructura-actividad y el diseño racional de compuestos con una mayor actividad o menor incidencia de efectos adversos, e incluso con nuevas actividades farmacológicas. Las técnicas de modelado molecular y *screening* farmacológico de alta productividad dieron lugar a un elevado número de moléculas útiles en un tiempo récord. Todo ello, junto con los progresos tecnológicos industriales, ha dado

¹ Muchos “fármacos de síntesis” se han obtenido en realidad por procesos de **semisíntesis** a partir de productos de origen natural. Es el caso, por ejemplo, de los analgésicos opioides como morfina o codeína, obtenidos a partir de la modificación de una molécula tomada como base: la tebaína de *Papaver bracteatum*; o los antitumorales paclitaxel y otros taxanos, que se han obtenido a a partir de derivados de los tejos *Taxus baccata* y *Taxus brevifolia*.

lugar al *medicamento* tal y como hoy lo conocemos.

En el presente, tienen cada vez mayor importancia los medicamentos biológicos, amparados por la evolución de la biotecnología y el continuo avance en el conocimiento de la fisiología y fisiopatología. En este grupo se encuentran, por ejemplo, algunos fármacos muy comunes como las insulinas² o todos los anticuerpos monoclonales que tan interesante potencial terapéutico están demostrando en patologías oncológicas o inmunomediadas, entre otras; e incluso las recientes vacunas frente a la COVID-19.

No obstante, a lo largo de la historia, el descubrimiento de nuevas moléculas susceptibles de convertirse en medicamentos ha tenido su origen en fenómenos que poco tenían que ver con la intencionalidad o el estudio científico sistemático. Algunos de los medicamentos más conocidos del arsenal terapéutico han sido fruto de la observación casual de los efectos tóxicos de una sustancia (ejemplo de ello son los anticoagulantes cumarínicos o los digitálicos), pero también de errores, como lo fue el paracetamol (su efecto antitérmico se observó en un paciente al que se le administró por error acetanilida –base de un tinte– en lugar del naftaleno que se le había prescrito como vermífugo). La perspicacia de saber encontrar una utilidad en un posible efecto adverso también ha tenido su relevancia, como ocurrió por ejemplo con las estatinas, que sur-

gieron a finales de años 80 del siglo pasado a partir de un cribado farmacológico orientado a conseguir nuevos antibióticos, constatándose su efecto inhibidor enzimático. Igualmente, la mejora de fármacos ya conocidos ha supuesto a lo largo del tiempo otra vía de obtención de nuevos medicamentos; por ejemplo, el ácido acetilsalicílico surgió del intento de mejorar el sabor de los salicilatos.

La progresión en la comprensión de la fisiopatología ha conducido al desarrollo de nuevos medicamentos que han avanzado gradualmente del tratamiento sintomático al etiopatogénico. En la base de esa mejora del conocimiento científico está la investigación básica de nuevos fármacos, que se apoya indudablemente en las nuevas tecnologías. Así, la búsqueda de nuevas dianas constituye hoy en día el primer paso en el **abordaje racional de la investigación de medicamentos**: una vez identificada, el siguiente paso será la validación y caracterización de la diana, que orientará para la identificación del tipo de candidato hacia nuevas entidades químicas, o bien nuevas entidades biológicas o análogos de sustancias endógenas, que se obtendrán por síntesis o estrategias biotecnológicas, respectivamente.

La existencia de intereses económicos –lógicos, por otra parte– dificulta en ocasiones conocer en detalle los antecedentes del diseño, la síntesis o extracción de los medicamentos, pero es importante destacar que, en líneas generales, los fármacos candidatos serán sometidos a evaluación y optimización hasta conseguir el *cabeza de serie*, que consiga unirse más eficazmente a la diana y sea susceptible de someterse al desarrollo farmacéutico (**Figura 1**) que aconseje o no su autorización de comercialización por las agencias reguladoras de medicamentos.

² La historia de la insulina constituye un buen ejemplo de evolución en la investigación y desarrollo de un medicamento. Tras demostrarse que la diabetes estaba causada por una deficiente producción de insulina, esta comenzó a obtenerse mediante extracción del páncreas de cerdo, y posteriormente de ganado vacuno, para administrarla a los pacientes. La inmunogenicidad de tales preparados, por sus diferencias con la hormona humana y la presencia de contaminantes, era un problema hasta que Hoechst consiguió en 1980 adoptar la secuencia de la insulina humana, lo cual, junto a la optimización de los procesos de purificación, mejoró el producto. Además, en 1977, Gilbert y Villa-Komaroff habían identificado el gen humano que codifica para la insulina. Fue ese año cuando se ideó un procedimiento para adaptar la técnica de transferencia génica que permitiera su expresión en bacterias y levaduras, que se veía dificultada por la estructura de la insulina (dos cadenas unidas por puentes disulfuro): la genial idea fue sintetizar las cadenas por separado y unir las por métodos químicos. Posteriormente, con la adición de sales de zinc se consiguieron insulinas con una acción más lenta, e incluso la modificación más tardía de la secuencia proteica (por biotecnología), de forma que se condicionase su capacidad de asociación, ha permitido conseguir insulinas de acción ultrarrápida y ultralenta. Las mejoras tecnológicas en formulación galénica han facilitado el desarrollo de mejores sistemas inyectores y bombas de infusión, llegándose incluso a comercializar insulina de administración por vía alternativas (inhalada) no parenterales.

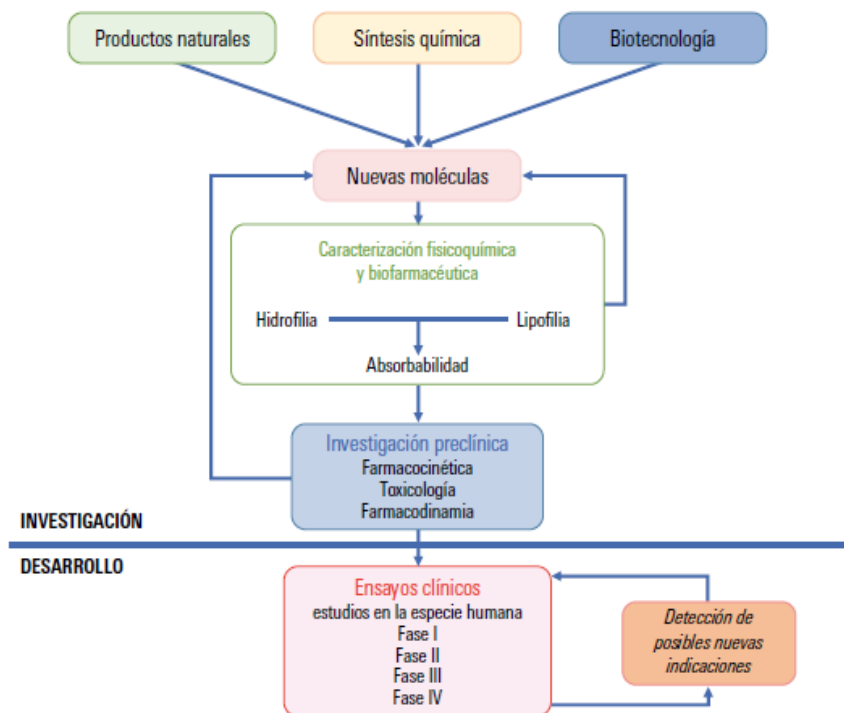


Figura 1. Esquema actual de la investigación y desarrollo de un medicamento. Tomada de (Martín *et al.*, 2016).

En ese desarrollo, de forma previa a los estudios clínicos que verifique su seguridad y eficacia, un fármaco candidato debe completar la **investigación preclínica** propiamente dicha (aunque todos los estudios preliminares citados también serían preclínicos). Esta fase pretende aportar las garantías mínimas para poder usarlo por primera vez en seres humanos. Los estudios preclínicos incluirán: a) farmacología de seguridad: constataando que no produce ningún efecto grave o potencialmente peligroso (por ejemplo, broncoconstricción, arritmias cardiacas, etc.); b) toxicología: genotoxicidad, dosis máxima no tóxica, efectos tóxicos a largo plazo, etc.; c) estudio farmacocinético (absorción, distribución, metabolismo, eliminación); y d) desarrollo químico y farmacéutico: valorar las posibilidades de obtención de la molécula (extracción, semisíntesis o síntesis completa, biotecnología, etc.) y los aspectos fisicoquímicos y galénicos (estabilidad, solubilidad, formulación, etc.) que permitan el desarrollo de una forma farmacéutica adecuada para la investigación clínica.

La fase preclínica debe cumplir las **buenas prácticas de laboratorio** (BPL), un conjunto de nor-

mas orientadas a eliminar los errores humanos y garantizar la exactitud de los datos remitidos a las autoridades administrativas reguladoras. La forma de abordar estos estudios ha variado enormemente en los últimos años, restringiéndose paulatinamente los estudios con animales vivos (que no obstante siguen siendo indispensables en la práctica totalidad de casos) con el desarrollo de diferentes tipos de modelos *in vitro* –modelos animales o modelos celulares de origen humano– y la incorporación de la bioinformática, la cual, empleando el conocimiento derivado de la genómica, proteómica y metabolómica y modelos matemáticos que integren estos datos, puede permitir la realización de estudios toxicológicos computacionales. La selección del modelo adecuado y su extrapolación *in vivo* serán aspectos clave en la investigación de modelos celulares. En todo caso, los avances en inmunología y biología molecular han sido el punto de partida de una nueva transformación de la investigación farmacológica (Figura 2).

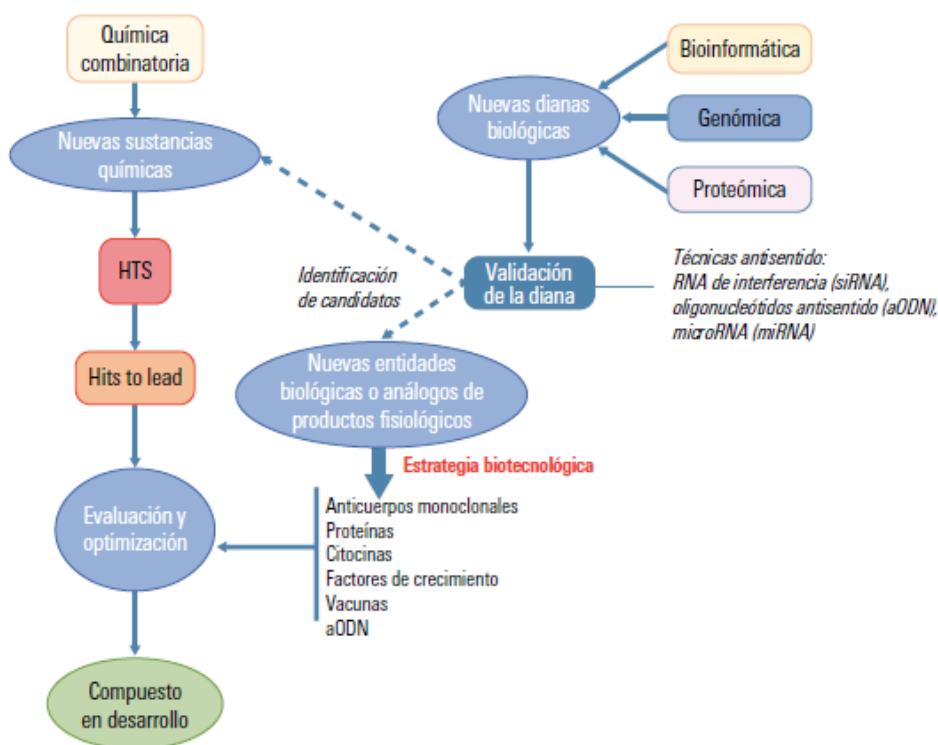


Figura 2. Modelo actual de investigación preclínica. HTS: High Throughput Screening (cribado farmacológico de alta productividad). Tomada de (Martín *et al.*, 2016).

REGULACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ENTORNO INTERNACIONAL

Una vez finalizados los estudios preclínicos, y siempre que éstos hayan aportado indicios de interés farmacoterapéutico y sugieran un riesgo asumible en la administración del medicamento en estudio, se iniciará su investigación clínica, esto es, en seres humanos. Esta actividad, como cualquier otra, se somete a una regulación legal específica, pero antes que nada debe contemplar principios éticos irrenunciables. De ahí que haya leyes, directivas, decretos, códigos, etc., relacionados con los procedimientos técnico-científicos y administrativos, pero también se encuentran principios éticos recopilados en documentos de consenso que se aceptan internacionalmente y que se han adoptado dentro de la legislación. Así, la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica (BPC) constituyen la base en la que se sustentan todas las normas legales en torno a la investigación clínica.

En 1947, tras el juicio de Nuremberg, conocidos los terribles experimentos llevados a cabo por los nazis, se dictó el denominado *decálogo de Nuremberg* que, a título de recomendación, debía tenerse en cuenta en la investigación en humanos. Sin embargo, tales recomendaciones no siempre se tuvieron en cuenta, produciéndose más de un escándalo al salir a la luz el planteamiento de algunos estudios clínicos llevados a cabo con posterioridad.

Para paliar esta problemática, la Asamblea Médica Mundial (AMM), reunida en Helsinki en 1964, publicó una declaración ética que incluía recomendaciones en relación con la investigación biomédica en personas, y tomó forma de carta de obligación deontológica. La *Declaración de Helsinki* recoge, pues, los principios éticos básicos sobre los que se apoya la investigación clínica (Tabla 1). Ha sido posteriormente revisada en siete ocasiones, la últi-

ma en la 64.^a Asamblea General de la AMM en Brasil, en 2013. Desde 2016, está complementada, además, con la revisión de la *Declaración*

de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos (adoptada inicialmente en 2002).

Tabla 1. Principios básicos recogidos en la Declaración de Helsinki.

✓ Las normas éticas a las que está sujeta la investigación clínica sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Las poblaciones que sean especialmente vulnerables necesitarán una protección especial.
✓ Las medidas recogidas en la declaración no pueden verse suprimidas o mermadas en los requisitos éticos, legales o jurídicos, nacionales o internacionales.
✓ Es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de los datos de los sujetos que participan en una investigación.
✓ El protocolo del ensayo debe incluir información sobre la financiación, patrocinio y afiliaciones institucionales u otros conflictos de interés que pudiesen existir y las medidas para compensar a las personas que puedan sufrir daños por su participación en la investigación. El protocolo debe ser aprobado por un comité ético independiente que contemple las leyes y reglamentos vigentes nacionales e internacionales, sin menoscabo de las protecciones recogidas en esta declaración.
✓ Todo ensayo clínico tiene que ser inscrito en una base de datos abierta al público antes de incluir al primer sujeto.
✓ La investigación debe suspenderse inmediatamente si los riesgos superan a los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.
✓ Hay que asegurar que el individuo comprende la información suministrada, y que después, preferiblemente por escrito, otorga su consentimiento informado; si no se pudiese por escrito, el proceso debe quedar documentado. Cuando el individuo no sea capaz de otorgar su consentimiento, se solicitará a su representante legal y, si fuera posible, pedir y tener en cuenta la opinión del sujeto.
✓ Se recomienda la publicación de los resultados tanto negativos e inconclusos como positivos, citando la fuente de financiación, las afiliaciones institucionales del investigador y los posibles conflictos de intereses.
✓ La intervención terapéutica en estudio debe ser comparada con la mejor intervención ya probada que exista, excepto si no la hubiese, o si por razones metodológicas o científicas se tuviese que utilizar placebo.

Desde esta Declaración, los requerimientos éticos se han ido incorporando a la legislación para la autorización de medicamentos. En los años 80 del siglo XX, algunos países europeos comenzaron a armonizar su legislación sobre el registro de medicamentos. En 1989 se suman a este intento de unificar esfuerzos Japón y los Estados Unidos, y fue en 1990 cuando se constituyó en Bruselas la *Conferencia Internacional para la Armonización* (ICH, por sus siglas en inglés), que reúne a las autoridades regulatorias y a expertos de la industria farmacéutica de los citados territorios para discutir aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos, con el objetivo de conseguir un uso más racional de recursos materiales y humanos y eliminar retrasos en el desarrollo y en la disponibilidad de nuevos medicamentos, defendiendo a la vez los criterios de calidad, seguri-

dad y eficacia y las normas legislativas para la protección de la salud pública.

Más tarde, en 1997, 21 de los 40 países integrantes del Consejo de Europa suscribieron en Oviedo el Convenio del Consejo de Europa para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina, conocido como el *Convenio de Oviedo*. Los Estados firmantes se comprometían a armonizar sus leyes con los principios del Convenio y a incorporar a sus respectivas legislaciones sanciones e indemnizaciones para las personas que sufran un daño injustificado como resultado de un tratamiento o de una investigación médica. Se trata de la primera norma internacional sobre las cuestiones éticas que los nuevos

avances biotecnológicos comenzaban a plantear en los campos de la medicina y la biología.

La ICH, unificando la experiencia individual de los países integrantes, adoptó en 1997 las **normas de Buena Práctica Clínica** o BPC (*good clinical practice*, GCP), un estándar de calidad, ético y científico que se aplica internacionalmente al diseño, realización, registro y comunicación de resultados de ensayos clínicos. Cumplir con este estándar garantiza, por un lado, la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos participantes en un ensayo clínico y, por otro, la fiabilidad de los datos generados. En las BPC-ICH se describirán, además, las responsabilidades/competencias de los comités ético, investigador, promotor y monitor.

Los principios básicos de esas BPC-ICH se pueden resumir en:

- ✓ Cumplir con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki.
- ✓ Iniciar y continuar con un ensayo clínico solo si los posibles beneficios justifican los riesgos a asumir.
- ✓ La seguridad, el bienestar y los derechos de las personas participantes tienen que prevalecer sobre cualquier otro tipo de intereses.
- ✓ El ensayo clínico debe ser adecuado desde el punto de vista científico, se tiene que apoyar en información clínica y no clínica adecuada, tener un protocolo escrito y claro, y haber sido aprobado por un comité ético³ y/o una autoridad regulatoria.
- ✓ Los cuidados médicos proporcionados y las decisiones médicas adoptadas deberán realizarse por un médico (o dentista) cualificado, o bajo su responsabilidad. Cualquier persona que intervenga en un ensayo clínico

tendrá que estar convenientemente cualificada y tener experiencia contrastable.

- ✓ Cada uno de los sujetos participantes tendrá que otorgar libremente su consentimiento antes de iniciar su participación en un ensayo.
- ✓ La información generada durante un ensayo clínico deberá ser registrada, tratada y almacenada de modo que permita su posterior verificación e interpretación en actividades de monitorización, auditorías o inspecciones. La confidencialidad de los datos se protegerá según los requerimientos legales aplicables en cada país.
- ✓ Los medicamentos en investigación se fabricarán, tratarán y almacenarán según las normas de correcta fabricación, y se utilizarán según lo descrito en el protocolo del ensayo.

MARCO EUROPEO

Desde 1965 la investigación biomédica en los Estados miembros de la Comunidad Económica Europea, y posteriormente de la Unión Europea, han sido objeto de varias **directivas**, que han sido incorporadas al ordenamiento jurídico de cada país. De entre ellas sobresalen por su importancia la **Directiva 2001/20/CE**, de 4 de abril de 2001, *relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de BPC en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano*, y la **Directiva 2005/28/CE**, de 8 de abril de 2005, *por la que se establecen los principios y directrices detalladas de las BPC respecto a los medicamentos en investigación en uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos*.

Ambas constituyeron un primer paso para armonizar y simplificar los procedimientos de evaluación, autorización y modificación de ensayos clínicos en todos los países miembros de la UE. Disponen las medidas para la creación y funcionamiento de los comités éticos de investigación clínica (CEIC) para evaluar la pertinencia de un ensayo clínico, y la necesidad de un dictamen favorable por parte de un CEIC y la autoridad competente para llevar a cabo un ensayo clínico, los plazos durante los cuales

³ Hoy en día la composición de los **Comités Éticos de Investigación con medicamentos** (CEIm) en España se fija en 10 miembros, que incluirán: al menos una persona ajena a la investigación o la asistencia clínica que represente los intereses de los pacientes, médicos (uno de ellos farmacólogo clínico), un farmacéutico de hospital o atención primaria, un diplomado o graduado en Enfermería, un miembro de la Comisión de Investigación del centro (si existe), un miembro del Comité de Ética Asistencial del centro (si existe), al menos 2 miembros no sanitarios (uno graduado/licenciado en Derecho), y al menos un miembro con formación acreditada en bioética.

tanto el CEIC como el promotor/investigador deben mantener la documentación esencial asociada a un ensayo clínico, así como la existencia de inspecciones para verificar la conformidad con las BPC y de normas mínimas para la cualificación de inspectores, procedimientos de inspección y seguimiento. Además, posibilitan la delegación de un promotor de la totalidad o una parte de sus funciones en un particular, empresa, institución u organismo. A través de estas directivas se creó, asimismo, un registro europeo de ensayos clínicos (EudraCT) y una red de notificación y seguimiento de reacciones adversas (EudraVigilance).

En todo caso, la experiencia de aplicación de dichas directivas evidenció que ese formato legal no era el más adecuado para conseguir la armonización pretendida entre los Estados miembros, lo cual condujo a la publicación del [Reglamento \(UE\) 536/2014](#) del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril, *sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE*. Entre sus 19 capítulos y 99 artículos, actualmente en vigor, se pueden destacar los siguientes puntos:

- > Establece el procedimiento de autorización de un ensayo clínico o de una modificación sustancial del mismo, que debe someterse a una evaluación ética y científica. Las solicitudes para desarrollarlo en cualesquiera Estados miembros deben presentarse a través del portal informático único de la UE⁴, definiéndose los plazos y condiciones para ello, así como las características de las personas que evalúan la solicitud, entre quienes debe incluirse al menos un paciente o representante de los estos (capítulos II y III).
- > Describe el expediente de solicitud y los aspectos relativos a la protección de los sujetos de ensayo y el consentimiento informado, con especial mención a grupos vulnerables, tales como personas incapacitadas,

menores, gestantes o madres lactantes, etc. (capítulos IV y V).

- > Fija la obligatoriedad de que el promotor comunique el inicio y finalización tanto de la selección de sujetos como del ensayo en sí, así como su paralización temporal o la finalización anticipada, indicando los motivos y medidas de seguimiento que se establezcan. Regula las notificaciones de seguridad en el marco de un estudio clínico (capítulos VI y VII).
- > Quizás uno de los puntos más importantes es la regulación del propio desarrollo del ensayo clínico: debe ser conforme al protocolo y las directrices de BPC (de la ICH), con supervisión por parte del promotor de la idoneidad de los investigadores y centros implicados, así como de la aplicación del protocolo. Se fija la obligación de la trazabilidad de los medicamentos y de notificar posibles incumplimientos graves (que comprometan la seguridad de los sujetos incluidos o la fiabilidad de los datos) o variaciones en la relación beneficio-riesgo del ensayo clínico. Debe cumplir la legislación de protección de datos de carácter personal y registrar y almacenar en el archivo maestro del ensayo clínico todos los documentos que permitan verificar su realización y la calidad de los datos; dicho archivo debe conservarse entre 5 y 25 años tras su finalización, accesible para las autoridades competentes (capítulo VIII).
- > Regula también las condiciones de fabricación e importación de medicamentos en investigación, incluyendo la información que debe constar en su etiquetado (capítulos IX y X), y define el papel del promotor y el investigador del ensayo y la necesidad de una representación legal en la UE si se establecieran fuera de sus fronteras (capítulo XI).
- > Los Estados miembros están obligados a velar por la existencia de mecanismos de indemnización (seguro, garantía, etc.) ante posibles daños y perjuicios sufridos por un sujeto como consecuencia de su participación en el ensayo, y a velar por el cumplimiento del reglamento y de la formación de inspectores cualificados (capítulos XII y XIII).

⁴ Disponible en todos los idiomas oficiales de la UE, la EMA – *European Medicines Agency*– controlará la base de datos (que será accesible para todos los ciudadanos y permitirá la cooperación entre autoridades competentes de los estados miembros) evitando duplicidades innecesarias con EudraCT y EudraVigilance. Asignará un número identificador europeo a cada ensayo clínico, así como a los medicamentos y sustancias no autorizadas en la UE, que permita referenciarlos de forma inequívoca. Dicho portal está regulado en el capítulo XIV del Reglamento (UE) 536/2014.

LEGISLACIÓN EN ESPAÑA

Entre los antecedentes nacionales en materia de regulación de la investigación en humanos destacan la **Ley General de Sanidad** (14/1986) y la **Ley del Medicamento** (25/1990) que ya a finales del siglo pasado exigían la realización de ensayos clínicos controlados para la autorización de medicamentos y establecían los requisitos para su realización, respectivamente. Sus contenidos fueron desarrollados reglamentariamente en subsiguientes Reales Decretos (RD), como el RD 561/1993 y el posterior RD 223/2004. Este último incorpora las directrices de las citadas Directivas europeas y, junto a sus versiones revisadas posteriormente, ha sido el que ha regulado durante muchos años la normativa específica sobre ensayos clínicos en nuestro país.

La Ley del Medicamento de 1990 fue derogada por la **Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios** (29/2006, de 26 de julio), la cual, tras diversas modificaciones al objeto de armonizar sus contenidos con la legislación europea, ha desembocado en la promulgación del **Real Decreto Legislativo 1/2015**, de 24 de julio, por el que se aprueba el *texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios*. Este, en su título III, recoge los puntos básicos que describen las garantías de la investigación de medicamentos de uso humano: entre otras cuestiones, indica que los ensayos clínicos (también los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, pero no así los estudios observacionales) se realizarán de acuerdo a las normas de BPC-ICH y que las autoridades sanitarias deberán facilitar su realización en el Sistema Nacional de Salud, tanto a nivel de atención primaria como hospitalaria.

Desde entonces, quedan fijados los principios básicos de la autorización de un ensayo clínico: toda vez que el promotor reciba un dictamen favorable del correspondiente CEIC autonómico independiente y acreditado (garantía de que se cumplen los postulados éticos de la Declaración de Helsinki), el dictamen debe remitirse a la AEMPS como organismo encargado de autorizar el ensayo clínico y asegurar

su idoneidad; dicha agencia podrá inspeccionar el cumplimiento de las normas de BPC, obligar a la notificación de acontecimientos adversos graves o inesperados e interrumpir la realización de un ensayo en distintos supuestos. Asimismo, exige la asunción de responsabilidades en caso de daños y perjuicios de los participantes y garantías de transparencia, debiéndose incluir todos los estudios autorizados en un registro nacional de ensayos clínicos público y libre.

No obstante, la norma fundamental que gobierna hoy en día la regulación sobre ensayos clínicos en España es el **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*. Deroga las normas anteriores y adapta la legislación para la aplicación actual y futura y permite el desarrollo de las obligaciones establecidas por el Reglamento (UE) 536/2014. Su objetivo es el de impulsar y facilitar la investigación clínica con medicamentos, la generación de conocimiento, la transparencia, la seguridad de los participantes y la utilidad de los resultados. Además de revisar y ampliar una serie de definiciones que deben ser tenidas en cuenta [véase el apartado siguiente], esta norma establece las bases de la autorización, desarrollo y publicación de los ensayos clínicos en nuestro país (**Tabla 2**).

Como ya se ha sugerido, la AEMPS será el organismo encargado, junto a otras autoridades sanitarias competentes, de verificar mediante inspecciones el cumplimiento de las normas aplicables a los ensayos clínicos y la conformidad con las directrices europeas. En su caso, las comunidades autónomas remitirán los informes de inspección a la AEMPS y esta informará a la EMA (Agencia Europea de Medicamentos), puesto que cada Estado miembro de la UE puede solicitar los informes de inspección de un ensayo. La AEMPS también se encargará de mantener el portal y la base de datos de la UE con toda la información sobre los estudios desarrollados en el ámbito nacional.

Tabla 2. Aspectos regulatorios principales de los ensayos clínicos en España, según lo recogido en el RD 1090/2015.

1.	Se establecen las condiciones de supervisión y coordinación de los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), sus funciones, requisitos para su acreditación como tales y composición (en ellos se incluye específicamente por primera vez a los pacientes), garantizando su independencia y normas de funcionamiento.
2.	La norma vela por el cumplimiento de los aspectos éticos (capítulo II): el CEIm y la AEMPS verificarán el cumplimiento de los requisitos que garanticen la protección de los participantes (su intimidad y datos personales, consentimiento informado, y protección concreta de grupos especialmente vulnerables).
3.	Dicta la creación del Registro Español de Estudios Clínicos (REec), público y libre, como medida de transparencia, para que cualquier ciudadano pueda consultar los ensayos autorizados en España y los centros en que se realizan, fil-trando por enfermedad o medicamentos. El contenido del REec incluirá también los estudios observacionales, es responsabilidad del promotor del estudio, y se ajustará a los estándares fijados al respecto por la OMS.
4.	Requisitos para la realización de un ensayo clínico en España. Para poder iniciar uno nuevo será indispensable: i) dictamen favorable de un CEIm; ii) resolución de autorización de la AEMPS; y iii) contrato entre el promotor y el centro en que se va a llevar a cabo o la conformidad de la dirección (si el promotor/investigador es empleado de este). Se suprime la hasta ahora preceptiva autorización del CEIm de cada centro participante.
5.	Se detalla el procedimiento de autorización de un ensayo clínico: presentación de la solicitud a través del portal de la UE (dirigida a la AEMPS y al CEIm), validación de la solicitud, informe de evaluación (define los aspectos a evaluar) y resolución de autorización. Marca los plazos para cada uno de estos pasos, los procedimientos de comunicación entre las partes que agilicen su tramitación, así como la forma de proceder en caso de modificación, suspensión o revocación de la autorización. La AEMPS puede exigir cambios de cualquier aspecto del ensayo al promotor y este está obligado a comunicarle cualquier incumplimiento grave tanto del protocolo autorizado como del Real Decreto.
6.	Las comunicaciones de finalización anticipada o paralización temporal de un estudio se harán en el portal de la UE; la AEMPS debe publicar la fecha y los motivos.
7.	Los aspectos económicos deben reflejarse en el contrato entre el promotor y cada centro participante (para el cual las autoridades competentes deben establecer un modelo único en todo el SNS), y debe remitirse al CEIm la memoria económica del proyecto. Se contemplan las condiciones de pago de tasas por evaluación de ensayos clínicos, y también la posibilidad de investigación clínica sin ánimo comercial para fomentarla dentro del SNS y las universidades, que cuentan con expertos en áreas a veces no prioritarias para la industria.
8.	Fija una serie de obligaciones : promotor –radicado en un país de la UE (o su representante legal)– e investigador tienen que cumplir las BPC; el promotor debe publicar los resultados positivos o negativos del ensayo en revistas científicas, adicionalmente a los remitidos al REec.
9.	Se prohíbe la publicidad de medicamentos en investigación o informar de modo prematuro o sensacionalista sobre tratamientos de eficacia no contrastada.
10.	El archivo maestro del ensayo clínico se debe conservar de forma general al menos 25 años (más en medicamentos especiales o si se vinculara a un proceso judicial), a disposición de las autoridades competentes que lo soliciten; debe garantizarse la protección de los datos y la trazabilidad de modificaciones.

LOS ESTUDIOS CLÍNICOS

Una vez finalizados los estudios preclínicos, y siempre que éstos hayan aportado indicios de interés farmacoterapéutico y sugieran un riesgo asumible en la administración del medicamento en estudio, se iniciará su investigación clínica, esto es, en seres humanos. Esta actividad, como cualquier otra, se somete a una regulación legal específica, pero antes que nada debe contemplar principios éticos irrenunciables. De ahí que haya leyes, directivas, decretos, códigos, etc., relacionados con los procedimientos técnico-científicos y administrativos, pero también se encuentran principios éticos recopilados en documentos de consenso que se aceptan internacionalmente y que se han adoptado dentro de la legislación. Así, la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica (BPC) constituyen la base en la que se sustentan todas las normas legales en torno a la investigación clínica.

A la vista del marco legal existente en torno a la investigación en humanos, conviene hacer una diferenciación entre las definiciones de estudio y de ensayo clínico.

El RD 1090/215 revisó y amplió las definiciones que aparecían en el RD 223/2004 para incluir el término *estudio clínico*, que se define como “toda investigación relativa a personas destinada a: i) descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos, ii) identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos, o iii) estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la

excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar su seguridad y/o eficacia”. Es decir, este concepto englobaría a los ensayos clínicos y los estudios observacionales.

El *ensayo clínico* propiamente dicho sería aquel “estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones: i) 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; ii) la decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico; o iii) se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual”. El RD distingue, además, los *ensayos clínicos de bajo nivel de intervención* para los que se aplicarían normas menos exigentes en algunos aspectos, como la monitorización, el contenido del archivo maestro o la trazabilidad.

En definitiva, dentro de la investigación clínica puede haber diferentes tipos de estudios (*Figura 2*), y no todos son ensayos clínicos; es importante conocer sus diferencias tanto para documentar su presentación a trámite como para analizar sus resultados. En la *Tabla 3* se resumen las ventajas e inconvenientes de los diferentes tipos de estudios clínicos.

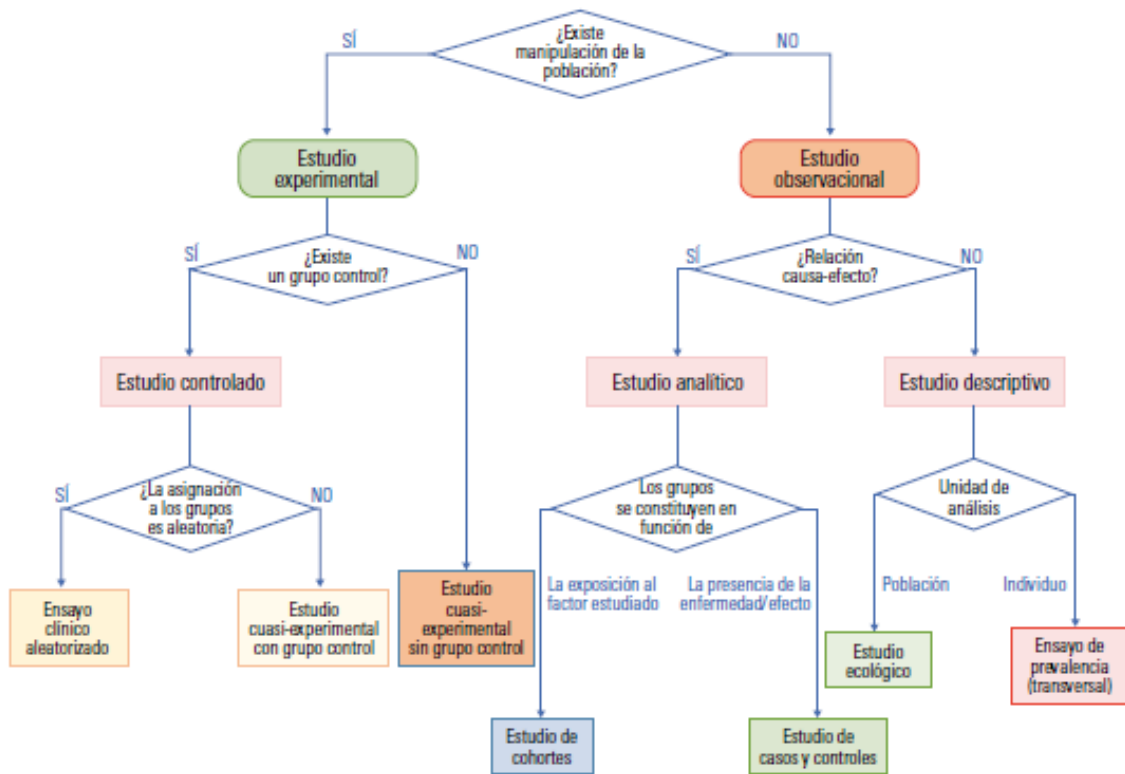


Figura 3. Tipos de estudios clínicos.

Tabla 3. Resumen de las ventajas e inconvenientes de los principales tipos de estudios clínicos.

TIPO DE ESTUDIO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Ensayo clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor control/mayor definición • Menor sesgo debido a la aleatorización • Son prospectivos, por lo que siguen la evolución natural de la patología • Permiten comprobar hipótesis de causa • Evalúan eficacia y seguridad 	<ul style="list-style-type: none"> • Costosos y complejos • Difícil generalización debido a diseños estrictos
Cohortes	<ul style="list-style-type: none"> • Estiman incidencia • Permiten analizar varias enfermedades simultáneamente • Seguimiento según la historia natural de la enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Coste elevado • No son útiles en enfermedades raras • Tamaño de muestra elevado • Posibilidad de pérdida en el seguimiento
Casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> • Menos costosos/duraderos que los estudios de cohortes • Conocer etiología de la enfermedad • Válidos para el estudio de enfermedades raras • Análisis de varios factores de riesgo para una enfermedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Estiman de forma indirecta la incidencia (<i>odds ratio</i>) • Grupos no comparables • Difícil establecer la secuencia temporal entre la exposición y la enfermedad
Transversales	<ul style="list-style-type: none"> • Sencillos/económicos • Varias enfermedades y/o factores de riesgo a la vez • Útiles para valorar el nivel de salud y la prevalencia 	<ul style="list-style-type: none"> • No son útiles en enfermedades raras ni de corta duración • No permiten conocer la secuencia temporal

ESTUDIOS OBSERVACIONALES

También conocidos como *estudios no intervencionales*, se trata de un tipo de estudios en los que el investigador no asigna a los sujetos a los distintos grupos según un protocolo definido, sino que la asignación se hace según las decisiones en la práctica clínica habitual. Es decir, los grupos no estarán equilibrados (no se sigue un procedimiento de aleatorización) y se encontrarán más diferencias entre sujetos aparte del factor de exposición en estudio (no se marcan criterios de exclusión/inclusión muy estrictos). Se utilizan para establecer hipótesis sobre fenómenos relacionados con la salud, para encontrar factores de riesgo o de protección, o como punto de partida para otros estudios. **Si se estudia algún tipo de medicación, ésta siempre se utilizará según su uso autorizado en la ficha técnica**, por lo que no son válidos para justificar la autorización de un nuevo medicamento.

Los estudios observacionales se clasifican en dos grandes tipos:

1. Estudios **descriptivos**: son estudios sencillos en los que no habrá grupo control. Sirven para generar hipótesis y llamar la atención sobre un determinado fenómeno, pero no permiten alcanzar conclusiones. Son casos únicos o series de casos.
2. Estudios **analíticos**: son estudios más complejos que sí incluyen un grupo con rol. Se distingue entre:
 - a. Estudios **de cohortes**: el investigador establecerá una población que está expuesta a un determinado factor y otra que no (a cada una de las dos poblaciones se la denomina *cohorte*⁵), y les hará un seguimiento para ver si con el tiempo desarrollan o no una enfermedad; es decir, se comparará la incidencia entre expuestos y no expuestos a un factor. Estos estudios permiten observar la secuencia temporal del proceso –historia natural– y evaluar de forma simultánea distintas variables. Pueden ser a su vez estudios

retrospectivos, si la exposición y la enfermedad ya han ocurrido cuando comienza el estudio, o **prospectivos**, cuando la exposición puede o no haber ocurrido y la enfermedad aún no está presente. Los estudios de cohortes suelen ser costosos en tiempo y recursos, y tienen como principales inconvenientes la posible no comparabilidad de las cohortes, la dificultad de mantener el seguimiento de todos sus miembros, y la escasa utilidad para el estudio de enfermedades raras (pues necesitan un tamaño de muestra grande).

- b. Estudios **de casos y controles**: comparan un grupo de personas con una determinada enfermedad (casos) con otro grupo de sujetos que no la presentan (controles), en relación a la exposición previa a una serie de factores de riesgo. Se estudia una sola enfermedad, pero varios factores de riesgo o exposiciones simultáneas. Se utilizan principalmente para averiguar la etiología de enfermedades raras, si bien será difícil establecer la historia natural de la enfermedad. No estiman directamente la incidencia, sino el *odds ratio* (razón de probabilidad). Son menos costosos que los estudios de cohortes.
- c. Estudios **transversales**: también conocidos como *estudios de prevalencia*, permiten valorar el estado de salud o necesidades de una población bien definida. En estos estudios no se conocerá la secuencia temporal, pues analizan exposición y resultado de forma simultánea. En cambio, permiten estudiar a la vez varios factores (tanto enfermedades como factores de riesgo) que no se alteren con el tiempo o que no sean demasiado cortos.

Recientemente, el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, *por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano*, que entró en vigor al inicio de 2021, ha supuesto un nuevo marco normativo. Además de armonizar las definiciones de acuerdo con la normativa comunitaria, se simplifican los trámites administrativos y burocráticos para combatir el enlentecimiento en la ejecución de este tipo de estudios, sin menoscabo

⁵ La palabra **cohorte** procede del latín *cohors*, esto es, "compañía de soldados".

de las necesarias garantías de transparencia y objetividad, al mantener una serie de requerimientos normativos. Se trata de una norma que fomentará el aumento del conocimiento sobre el balance beneficio/riesgo de los medicamentos de uso humano autorizados a nivel nacional, en sus condiciones normales de uso; el interés principal es que los cambios en dicho balance pueden conducir a modificaciones en la autorización de comercialización otorgada por las agencias regulatorias o, en su caso, la suspensión o revocación de la citada autorización (Noguera, 2020).

ESTUDIOS INTERVENCIONALES: ENSAYOS CLÍNICOS

Son aquellos estudios en los que, como su nombre indica, el investigador interviene de alguna forma sobre la población de estudio. Un estudio experimental o ensayo clínico será, pues, una investigación realizada en humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y farmacodinámicos, detectar reacciones adversas o estudiar la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo y excreción) de uno o varios medicamentos en investigación para determinar su seguridad y/o su eficacia. En líneas generales, son estudios en los que hay una selección específica y justificada de los sujetos participantes, que se distribuyen normalmente al azar y en varios grupos y que recibirán distintas intervenciones en base a un protocolo definido con anterioridad a su aprobación.

Se pueden clasificar según distintas características, tales como la etapa clínica (exploración, confirmación o uso terapéuticos), el objetivo (superioridad, no inferioridad o bioequivalencia), el grado de enmascaramiento (abierto o simple/doble/triple ciego) o la modalidad de intervención (grupos paralelos o grupos cruzados). Pero quizás el criterio más empleado para designarlos es el cronológico.

Así, el desarrollo clínico de un medicamento atraviesa diversas **fases** en que la información obtenida en una de ellas servirá de base para las posteriores. *Grosso modo*, se distinguen 4 etapas con distintas características:

- > **Fase I:** suponen la introducción por primera vez de un nuevo fármaco en humanos. Su objetivo principal es determinar su **tolerabilidad y seguridad** (identificar la dosis máxima tolerada), pero también son ensayos en los que se estudia la farmacocinética, farmacodinamia, biodisponibilidad, bioequivalencia e interacciones, y se obtiene información sobre la vía y la formulación más adecuadas.

Los estudios en esta etapa pretenden conseguir la mayor cantidad posible de información para poder diseñar adecuadamente las fases posteriores, para lo que se busca obtenerla en un número mínimo de sujetos expuestos (del orden de decenas). Se suelen realizar en **voluntarios sanos**⁶ que cumplen con unos criterios muy restrictivos y que no van a obtener ningún beneficio terapéutico, de ahí que la participación suela estar económicamente recompensada. Tal compensación será razonable en función del tiempo empleado, los gastos derivados, las molestias causadas, etc., pero no en función del riesgo potencial al que el sujeto se pueda ver expuesto; de hecho, el riesgo aceptable en un ensayo de fase I es el mínimo: el mismo riesgo que supondría la realización de tareas cotidianas. No obstante, los ensayos de fase I enrolarán pacientes que sufren la enfermedad cuando el fármaco sea tóxico (por ejemplo, en el caso de fármacos anticancerosos) o cuando existan cambios farmacocinéticos asociados a la enfermedad.

Dentro de este tipo de estudios se encuentran los **ensayos de bioequivalencia**, que tienen por objetivo demostrar que dos formulaciones del mismo principio activo son bioequivalentes, esto es, que no demuestran inferioridad ni superioridad y sus curvas de concentración frente al tiempo son similares (su biodisponibilidad no puede diferir en más de un $\pm 20\%$, incluyendo valores de todo el rango y pasando siempre

⁶ La participación de un voluntario sano en un ensayo está justificada porque: los datos preclínicos no suelen ser buenos indicadores del efecto terapéutico en humanos; tiene mayor autonomía para otorgar libremente su consentimiento; y porque en enfermos puede haber alteraciones farmacocinéticas no previstas o pueden confundirse los efectos del fármaco en estudio con síntomas de la enfermedad.

por el 0, la no diferencia). La demostración de bioequivalencia no suele ser sencilla, pues hay que demostrar en nuevos ensayos que los fármacos presentan equivalencia terapéutica, pero también equivalencia farmacéutica (mismo principio activo, misma dosis, misma formulación y distintos excipientes que no afecten de forma significativa a la velocidad de disolución/absorción) y farmacocinética (que alcancen las mismas concentraciones plasmáticas). Este tipo de estudios se realizan para la comercialización de fármacos genéricos o ante cambios en la formulación de un innovador.

- > **Fase II:** la segunda etapa de la evaluación de un nuevo medicamento en humanos tiene por objetivo principal el de proporcionar **información preliminar sobre eficacia** – estudios de exploración terapéutica– y **establecer la posología** a emplear en una indicación concreta; también evaluarán la seguridad del fármaco a corto plazo. Estos ensayos se realizan en **pacientes** y en un número relativamente pequeño (sin superar las varias centenas), que son seleccionados según criterios restrictivos, conformando, pues, una población de estudio bastante homogénea.

Algunas clasificaciones distinguen entre ensayos de fase IIa y ensayos de fase IIb. Los primeros son estudios piloto de búsqueda de dosis realizados en pocos pacientes y que no suelen estar controlados, en los que las dosis se buscan a través de diseños de dosis escalonadas o de dosis-respuesta paralelos. Los ensayos de fase IIb se realizan en un número ligeramente superior de pacientes, para demostrar la eficacia de forma más rigurosa, y suelen ser controlados.

- > **Fase III:** su objetivo principal es **confirmar la relación beneficio/riesgo** del medicamento en investigación en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles o con placebo si no existiesen en una indicación determinada. Por tanto, se evaluará la eficacia y también la seguridad. Por su propia finalidad, se realizan en **pacientes**: al ser estudios de confirmación terapéutica, la población en estudio es mayor

(de las varias centenas a varios miles de sujetos).

De nuevo, algunas clasificaciones distinguen entre fase IIIa y fase IIIb. La fase IIIa englobaría a los denominados *ensayos fundamentales o pivotaes*, determinantes para la autorización de un nuevo medicamento porque constituyen la base de la evidencia terapéutica que las autoridades regulatorias exigen para la aprobación de un medicamento y que será por ellas evaluada. Los ensayos de fase IIIb serían aquellos que comienzan una vez se ha iniciado la tramitación de una solicitud de autorización con el objetivo de seguir recopilando más datos de eficacia y seguridad.

- > **Fase IV:** son ensayos que se realizan una vez el medicamento ha sido autorizado y ha salido al mercado, por lo que se les llama también *estudios poscomercialización o posautorización*. Se realizan para estudiar los efectos del medicamento en una población mucho mayor: permiten **evaluar su eficacia en las condiciones habituales de uso** o en combinación con otros medicamentos y su perfil de efectos adversos (**farmacovigilancia**), permitiendo incluso definir posibles nuevas indicaciones (que tendrían que estudiarse a fondo en ensayos de fase III).

Dentro de los estudios poscomercialización también pueden desarrollarse estudios observacionales (de seguridad o estudios de calidad de vida), estudios farmacoeconómicos y estudios de utilización de medicamentos. Estos no serían ensayos de fase IV como tales, ya que ese término se reserva para los estudios experimentales que siguen una metodología establecida. Hay otras situaciones que no se consideran investigación clínica propiamente dicha [véase apartado siguiente].

Sea como fuere, las características de las fases de la investigación clínica hasta aquí expuestas representan generalizaciones no aplicables a la totalidad de los casos. De hecho, algunos medicamentos llegan a ser autorizados por las agencias reguladoras –mediante la figura de la *autorización condicional*– sin haber completado los ensayos de fase 3; esto ocurre, por ejemplo, con medicamentos huérfanos para enfermedades potencialmente mortales o con-

textos terapéuticos sin alternativas. Igualmente, hay casos en que los ensayos de fase 3 para algunas enfermedades raras reclutarán solo a un pequeño número de pacientes (que puede no superar la centena), cuando la población total de afectados a nivel internacional puede ser muy reducida. Las agencias regulatorias evalúan el caso particular de cada medicamento en investigación por separado.

Para una mayor información sobre los principios a tener en cuenta en la comercialización de un medicamento que ha completado satisfactoriamente la investigación clínica, los procedimientos y las garantías exigibles para la autorización de medicamentos en España se recomienda consultar el capítulo monográfico publicado al respecto (Bel, 2016).

AGENTES IMPLICADOS

En la realización de un ensayo clínico van a estar implicados distintos agentes, reguladores y de apoyo. Además de las autoridades sanitarias, que establecen las normas básicas para el desarrollo y control de seguimiento de la investigación, los CEIm, que evalúan y en su caso aprueban los protocolos presentados, el personal administrativo y, obviamente, los pacientes o sujetos del estudio, en el ensayo clínico sobresale el papel de tres figuras fundamentales: el promotor, el investigador y el monitor (Tabla 4).

Tabla 4. Funciones de los principales agentes que participan en un ensayo clínico.

FUNCIONES	INVESTIGADOR	MONITOR	PROMOTOR
Gestión del ensayo			x
Recursos adecuados	x		x
Cualificaciones	x	x	x
Cumplimiento del protocolo	x		
Consentimiento informado	x		
Producto en investigación	x	x	x
Mantenimiento de registros	x	x	x
Monitorización		x	x
Gestión de datos	x	x (verificación de documentos fuente)	x
Comunicación CEIm	x		x
Informes de seguridad	x		x
Autoridades regulatorias			x
Garantía de calidad		x	x

❖ Promotor

El promotor es el individuo, empresa (laboratorio farmacéutico, por ejemplo) u organización responsable del inicio, la gestión y la financiación de un ensayo clínico. Por lo general, el promotor no es el encargado directo de realizar el ensayo, salvo si fuera investigador-promotor. El promotor tendrá numerosas **responsabilidades y funciones** dentro del ensayo:

- Selección de los investigadores participantes teniendo en cuenta su experiencia y cualificación.
- Puesta en marcha del ensayo y obtención de las autorizaciones necesarias para su inicio.
- Selección del personal que manejará y verificará los datos, conducirá el análisis estadístico y preparará los informes (monitores, *data managers*, estadísticos y *medical writers*).

- Implementación y mantenimiento de garantías y controles de calidad mediante procedimientos normalizados de trabajo (PNT, o SOP por sus siglas en inglés) que aseguren que los ensayos se realizan, los datos se generan, se registran y comunican conforme al protocolo, las normas BPC-ICH y los requisitos legales aplicables.
- Fabricación del producto en investigación, comparador o placebo según las normas de correcta fabricación (GMP, por sus siglas en inglés), con el envase adecuado y convenientemente etiquetado.
- Suministro y envío gratuito de los medicamentos en investigación a los centros participantes. Registro de la medicación enviada, recibida, devuelta o destruida.
- Revisión y evaluación de la información sobre seguridad y eficacia del fármaco a lo largo de la investigación.
- Proporcionará información actualizada en cada momento a los investigadores sobre cualquier cambio que se produzca en la investigación.
- Interrupción o cancelación del ensayo si se determinase que el medicamento en investigación representa un riesgo para los sujetos participantes o si el investigador no cumple con el compromiso adquirido al inicio del ensayo.
- Notificación de las sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas a los comités y autoridades correspondientes y elaboración de informes periódicos de seguridad.
- Conservará la documentación del estudio de manera adecuada y según los requisitos aplicables.
- Permitirá el acceso, copia y verificación de la documentación relacionada con la investigación en auditorías e inspecciones.
- Proporcionará un seguro a los investigadores y sujetos participantes que cubra los posibles inconvenientes derivados del ensayo.

Un promotor puede transferir parte de sus actividades a terceras empresas, que se encargarían de su gestión; esto es lo que se conoce como **externalización**. En el caso de las actividades relacionadas con la investigación clínica,

la externalización se realiza fundamentalmente a CRO (del inglés, organizaciones de investigación clínica) y a SMO⁷ (del inglés, organizaciones de gestión *in situ*). La externalización se puede realizar: i) por funciones, cuando, por ejemplo, se contrata a un monitor para un determinado ensayo; ii) por proyecto, cuando se externaliza un ensayo por completo; o iii) por proceso, cuando, por ejemplo, se externaliza una fase concreta, como la gestión de contratos, la puesta en marcha, el análisis de datos, etc.

❖ Investigador

Es el responsable del desarrollo de una investigación clínica. Si un ensayo es realizado por un equipo de investigadores, al líder del equipo se le llama *investigador principal*, mientras que el resto son los *subinvestigadores* o *coinvestigadores*. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos aparece la figura del *investigador coordinador*, que será el responsable de coordinar a todos los investigadores principales participantes.

A la hora de seleccionar a los investigadores/centros participantes, el primer contacto por parte del promotor suele ser telefónico, transmitiendo la información esencial sobre el ensayo. Si el investigador se mostrase interesado en participar, entonces se realizaría la llamada *visita de selección*, en la que se determinaría la idoneidad del equipo, de las instalaciones, del potencial reclutador y el cumplimiento con las normas BPC-ICH y se decidiría si se selecciona o no ese centro/investigador. Después, es habitual realizar una reunión de investigadores, antes de que se inicie el ensayo, en la que se reúnen el promotor, los investigadores seleccionados, monitores, etc., y que suele ser una reunión con fines de motivación

⁷ Una **CRO** (*clinical research organization*) es una organización de investigación clínica que realiza trabajos por encargo de un promotor, asumiendo todas o solo algunas de sus obligaciones; las actividades transferidas deben recogerse por escrito de forma detallada. La CRO cumplirá con la legislación específica que aplica sobre el promotor, si bien la responsabilidad última siempre será del promotor. Las **SMO** (*site management organization*) son organizaciones encargadas de la selección y contacto con centros e investigadores, cualificados y con experiencia, para la realización de un ensayo clínico; también pueden ofrecer apoyo al promotor (y a la CRO) en otras tareas, como las relacionadas con el reclutamiento de pacientes.

y de asegurar la uniformidad y consistencia en la investigación entre todos los centros participantes.

Para poder ser investigador de un ensayo clínico hay que cumplir una serie de **requisitos**:

- Tener cualificación suficiente para el correcto desarrollo de un ensayo clínico, por estudios, formación y experiencia.
- Recibir el dictamen de aprobación del ensayo por parte del comité ético y de las autoridades antes de iniciarlo. Ni el investigador ni ninguno de sus colaboradores pueden intervenir en la aprobación del ensayo en el que participen, aunque sean miembros del comité ético. Solo podrán intervenir para aportar información adicional o realizar aclaraciones.
- Demostrar capacidad de reclutamiento para el número de sujetos previsto durante el periodo establecido.
- Tener el tiempo suficiente para realizar y completar el ensayo de forma adecuada y en el periodo de tiempo fijado por el protocolo.
- Contar con el personal e instalaciones adecuados para poder realizar el ensayo con seguridad y en los plazos previstos.

Pero no solo bastará con cumplir estos requisitos, sino que un investigador clínico tendrá, además, unas **responsabilidades**:

- Debe realizar la investigación según el compromiso adoptado con el promotor, el plan de investigación, las normas de BPC-ICH y los requisitos legales aplicables.
- Obtener el consentimiento informado de cada uno de los sujetos participantes antes de iniciar cualquier procedimiento.
- Disponer de historias clínicas adecuadas y exactas de los sujetos participantes en la investigación, garantizando su confidencialidad.
- Conocer las propiedades y el uso correcto de los medicamentos en investigación. Mantener registros de la entrega, contabilidad, uso y devolución.
- Mantener un listado con el personal en el que el investigador delega tareas, asegu-

rando que todos están convenientemente informados y actualizados a lo largo del ensayo sobre el protocolo, producto en investigación, sus funciones y tareas a desarrollar.

- Asegurar el cuidado médico apropiado al sujeto durante y después de su participación.
- En el caso de ensayos enmascarados, seguir los procedimientos de aleatorización y de apertura de ciego según indique el protocolo.
- Documentar y explicar cualquier desviación respecto al protocolo del ensayo.
- Comunicar los acontecimientos adversos graves e inesperados inmediatamente, y los acontecimientos adversos según los procedimientos establecidos en el protocolo.
- Recoger, registrar y transmitir los datos de forma completa, exacta⁸, legible y en los plazos establecidos.
- Actualizar y mantener la documentación del ensayo al menos 2 años tras la última autorización de comercialización en una región ICH y hasta que no haya ninguna solicitud pendiente, o al menos 2 años desde la finalización formal del ensayo (el promotor puede solicitar un periodo de tiempo mayor).
- Permitir el acceso a los registros e informes realizados durante la monitorización, auditorías o inspecciones.
- Informar regularmente al CEIm de la marcha del ensayo.
- Elaborar junto con el promotor el informe final del ensayo.

❖ Monitor

La monitorización es el proceso mediante el cual se **supervisa el desarrollo de un ensayo clínico**, asegurando que se realice según el protocolo, las normas de BPC-ICH y los requerimientos legales aplicables, que la seguridad

⁸ Por ejemplo, en EE.UU., la agencia reguladora FDA (*Food and Drug Administration*) puede incluir a los investigadores en una "lista negra" si no cumplen con los requerimientos generales, cometen fallos o envían información falsa.

de los sujetos participantes esté protegida y que los datos generados son completos, exactos y puedan contrastarse en un documento fuente. El monitor es el agente encargado de hacer el seguimiento directo de un ensayo clínico, por lo que debe tener la suficiente competencia clínica. Será la figura principal de comunicación entre el promotor y el investigador.

Por tanto, el monitor tiene que dominar tareas muy diversas: se encarga de monitorizar un ensayo, pero también participa desde las tareas de su puesta en marcha (obtención de documentación esencial, solicitud de requisitos de presentación de documentación al CEIm, gestión de contratos entre centro, investigador y promotor, etc.) hasta los procedimientos de notificación de resultados o de fin de un ensayo; en definitiva, debe tener un conocimiento total del ensayo. Tendrá que saber trabajar en equipo, pues formará parte de un grupo numeroso que interviene en el desarrollo de un ensayo clínico (investigadores, monitores de otros centros, personal administrativo, estadísticos, etc.), y hacer una buena gestión de su tiempo y trabajo, ya que es habitual que manejen varios protocolos y un número elevado de centros de forma simultánea.

Para desarrollar sus funciones, el monitor visitará los centros antes, durante y una vez terminada la participación de los sujetos en el ensayo. En una *visita de inicio*, presenta el ensayo al equipo investigador de un centro, constatando la idoneidad del centro y el equipo investigador, y asegurándose de que todo el equipo conoce el protocolo del ensayo, las pruebas a realizar y la forma de documentar (se proporciona el material necesario). Tras la primera visita y el pertinente informe, puede aconsejar medidas a adoptar e informará de las futuras visitas.

En esas *visitas de monitorización*, se atenderá al plan establecido por el promotor: tras una consulta previa para preparar adecuadamente la visita (consultará al centro sobre la situación del reclutamiento, los problemas que ha-

yan podido surgir o la necesidad de material), verificará en el centro los cuadernos de recogida de datos/documentación fuente, comprobará que los pacientes se han seleccionado según los criterios recogidos en el protocolo, que existe un consentimiento informado fechado y firmado para cada uno de ellos, si ha habido algún acontecimiento adverso grave y si se ha notificado adecuadamente. En esas visitas también revisará la medicación (formularios de recepción, devolución y destrucción, contabilidad, condiciones de almacenamiento, cegamiento) y comprobará y actualizará el archivo del ensayo, tras lo cual elaborará un informe en el que aparecerá el nombre del centro, el investigador y el monitor, fecha de la visita, un resumen de los datos revisados, los hallazgos encontrados y las acciones a realizar.

Finalmente, la *visita de cierre* se plantea cuando el último paciente ha completado los procedimientos del ensayo, o se cierra la base de datos; o bien, si no se han reclutado suficientes pacientes, el equipo investigador no responde adecuadamente o el promotor lo estima oportuno. Según los casos será una visita independiente, puede hacerse coincidir con la última visita de monitorización o simplemente establecer un contacto telefónico. Previamente hay que revisar los problemas que queden pendientes de visitas previas, los acontecimientos adversos por notificar y la documentación pendiente de conseguir y archivar. El monitor se asegurará de que todas las cuestiones pendientes quedan resueltas, recoge los últimos datos y formularios, hace la contabilidad final del medicamento en investigación, actualiza y completa el archivo del centro y se asegura de que se han cumplido las BPC-ICH, para posteriormente elaborar un informe final y comunicar el cierre del centro al CEIm y autoridades.

OTRAS SITUACIONES DE LOS MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

Según se ha sugerido previamente, es posible emplear en el ámbito asistencial los medicamentos en investigación en un solo paciente o en unos pocos pacientes que no forman parte de un ensayo clínico, con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico en ese paciente, y siempre que se cumplan las condiciones que establece el [Real Decreto 2015/2009](#), de 19 de junio, por el que se *regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, y que establece los requisitos para su utilización y el procedimiento a seguir*. La citada norma diferencia entre el uso compasivo de medicamentos en investigación y los medicamentos utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas en la ficha técnica (*off label*). Estas situaciones no son consideradas como una investigación clínica al uso, a pesar de que puedan generar datos biomédicos de interés.

En relación con el [uso compasivo de medicamentos en investigación](#), la AEMPS puede autorizar la utilización de medicamentos antes de su aprobación en España en el caso de pacientes que sufran una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro la vida del paciente y que no puede tratarse satisfactoriamente con otras opciones. El medicamento en investigación deberá estar bien sujeto a una solicitud de autorización de comercialización (que se haya pedido la solicitud, pero que esté en trámite de resolución) o bien sometido a ensayos clínicos.

Se pueden utilizar dos procedimientos de solicitud de autorización de uso compasivo:

a) Procedimiento para la autorización de acceso individualizado: el centro hospitalario solicitará a la AEMPS el acceso al medicamento en investigación [para un paciente determinado](#), previo visto bueno de la dirección del centro. La solicitud se acompañará de un informe clínico del médico en que se justifique el uso compasivo para el paciente (adjuntando la documentación que apoye la necesidad de administración y la duración del tratamiento), la conformidad del promotor de los ensayos clínicos o del solicitante de la autorización de comer-

cialización (según el caso) y el número de envases requeridos; el consentimiento informado del paciente o su representante es necesario antes de la administración del medicamento, pero no previamente a la solicitud.

b) [Autorización temporal](#) de utilización de medicamentos en investigación: en este caso, la AEMPS dará la autorización si se cumple que el medicamento se encuentra en una fase avanzada de la investigación o en fase de autorización de comercialización, y que se prevé la utilización para un grupo significativo de enfermos; la autorización temporal incluirá los requisitos y condiciones en que puede usarse el medicamento en investigación fuera del ensayo clínico. El promotor colaborará con la AEMPS para establecer las condiciones de uso en base a los resultados de la investigación clínica en marcha. El tratamiento se realizará en el centro hospitalario, previo visto bueno del mismo a la aplicación de la autorización temporal; el centro se compromete a informar al paciente y solicitar el consentimiento informado, así como a asegurar que el paciente cumple las condiciones definidas para su uso y a comunicar a la AEMPS⁹ sobre cada paciente que se acoge a la autorización temporal. La normativa establece la necesidad de comunicar las sospechas de reacciones adversas por parte de los diferentes agentes que intervienen en el proceso.

Por otro lado, se puede recurrir a la [utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las aprobadas en su ficha técnica](#). Este uso de medicamentos fuera de ficha técnica (en inglés, *off label*), tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las

⁹ La AEMPS deberá comunicar a la EMA, a las autoridades competentes de las comunidades autónomas y al promotor del ensayo clínico o solicitante de la autorización las autorizaciones temporales de utilización; también les comunicará los problemas de seguridad que aparezcan al respecto. La AEMPS establecerá un sistema de información para acceder a las autorizaciones individuales por parte de las autoridades competentes de las comunidades autónomas.

que se carezca de alternativa terapéutica autorizada para un determinado paciente, debiéndose seguir las restricciones establecidas para la prescripción y/o dispensación de medicamentos en el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario, en cuya elaboración se tendrán en cuenta las recomendaciones que pueda emitir la AEMPS. En este caso, el médico responsable del tratamiento también debe justificar convenientemente con la historia clínica del paciente la necesidad del uso del medicamento, e informar al paciente de los posibles beneficios y riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento informado. El médico responsable, la AEMPS y el titular de la autorización (TA) del medicamento tienen la obligación de notificar los efectos adversos, al igual que en otros tratamientos. El TA, además, tiene prohibido promocionar el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas.

Este sistema facilita la utilización de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas en la ficha técnica, respetando las garantías de eficacia y seguridad establecidas en la ley, sin requerir autorizaciones previas. No obstante, en algunas situaciones se ha dado un trato desigual a pacientes tratados en diferentes centros, especialmente de distintas comunidades autónomas, pues de acuerdo a los protocolos de cada centro unos pacientes son admitidos al tratamiento y en otros se considera que no cumplen con los requisitos (Martín *et al.*, 2016).

A este respecto, la AEMPS ha publicado una serie de recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas¹⁰, entre las que se incluyen los criterios para valorar el uso de los fármacos antivirales autorizados para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, los criterios de uso de doxorrubicina liposomal pegilada durante la situación de desabastecimiento de mercado, las recomendaciones para la no utilización de hormona del crecimiento en la recuperación de enfermedades neurológicas cerebrales y periféricas o las consideraciones a tener en

cuenta cuando se emplee plasma rico en plaquetas.

¹⁰ Disponibles en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/>.

EL COSTE DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

El progreso en el origen e introducción de nuevos medicamentos se halla estrechamente vinculado a la evolución de las ciencias y el conocimiento (Figura 4). Así, la implantación de medidas reguladoras que garanticen el cumplimiento de las exigencias de calidad, seguridad y eficacia de los nuevos medicamentos supuso un incremento del coste del desarrollo de los mismos, al que se añade además la necesidad de compensar el riesgo de la inversión, ya que solo un bajo porcentaje de los medicamentos desarrollados llega a autorizarse y, de estos, algunos son retirados tras iniciarse su comercialización. Esto hace que la industria farmacéutica “se vea obligada” a repercutir los costes de investigación (el más alto del desarrollo) en el precio de los nuevos medicamentos. Precios que han alcanzado cifras nunca antes vistas: muestra de ello es la comercialización y financiación en España de onasemnogén abeparvovec (Zolgensma®), una novedosa terapia génica autorizada para el tratamiento –en dosis intravenosa única– de la atrofia muscular espinal y que ha sido considerado como el medicamento más caro del mundo, al superar su precio oficial (PVPiva) los 2 millones de euros por envase.

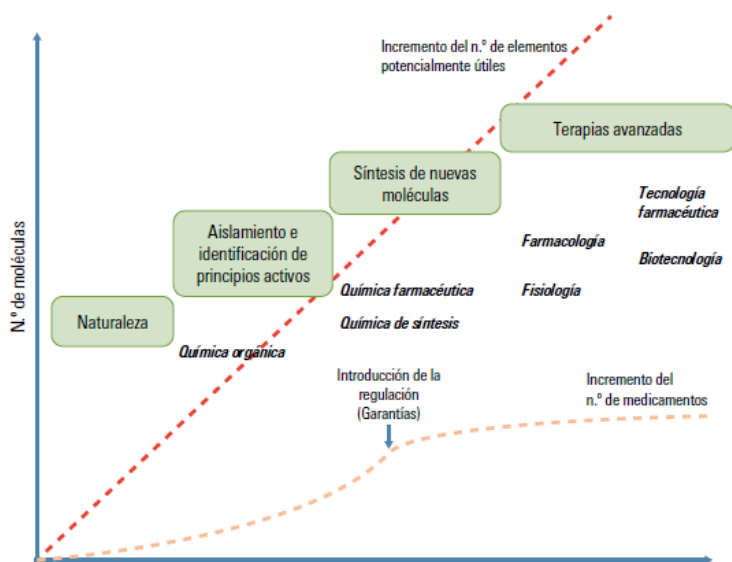


Figura 4. Evolución histórica del origen e introducción de nuevos medicamentos en relación con la evolución científica y la introducción de normativa y elementos reguladores que garantizan su seguridad y eficacia.

En líneas generales, el coste de la obtención de un medicamento y su introducción en el arsenal terapéutico se ha incrementado notablemente desde los años 70 del siglo pasado. Si bien son cifras variables según la fuente, los datos de Farmaindustria¹¹ --la agrupación de empresas de la industria farmacéutica en España– apuntan a que en 2012 el coste medio de la investigación y desarrollo de un medicamento ascendía a 1.506 millones de dólares (1.383 millones de euros) y en 2014 a 2.558 millones de dólares (2.425 millones de euros), inversiones difíciles de abordar si no se dispone de fondos o posibilidad de financiación. Esto supone un aumento de más de 13 veces respecto a las estimaciones en 1979 (199 millones de dólares). Con estas cifras, en España, el 19% de toda la inversión industrial en I+D procede la industria farmacéutica. Más de la mitad de la inversión se destina precisamente al diseño, desarrollo y evaluación de los ensayos clínicos de fase 1, 2 y 3 (≈58%, aproximadamente un 8%, 13% y 37% para los estudios de fase 1, 2 y 3, respectivamente); el resto irá para cubrir los costes de la investigación básica y preclínica (≈25%), los procesos de autorización (≈6%) y las tareas de farmacovigilancia (≈10%).

El periodo de tiempo medio que dura el desarrollo de un nuevo medicamento, desde el descubrimiento de una entidad molecular de interés hasta que se lleva al paciente, se estima en 10--12 años¹², pero debe tenerse en cuenta que solo algunos “agraciados” alcanzarán la autorización: por cada 5.000-10.000 candidatos identificados en la investigación clínica y preclínica, solo unos 250 alcanzan las fases clínicas, y solo superan la fase 1 de los ensayos clínicos unos 5 compuestos. A modo de ejemplo: en el año 2015, más de 7.262 mo-

¹¹ Disponible en:

<https://www.farmaindustria.es/web/infografia/cuanto-cuesta-desarrollar-un-medicamento/>.

¹² Son valores promedio que no aplican a todos los casos. Una excepción muy ilustrativa ha sido el desarrollo de las vacunas de ARNm frente a la COVID-19, que se han desarrollado, autorizado y distribuido en apenas 12 meses desde el inicio de la investigación; esto ha sido posible gracias a la unión de esfuerzos de todos los agentes implicados y a la sólida base de conocimiento científico previamente existente en el campo de las vacunas y la virología.

léculas estaban en desarrollo a nivel internacional, pero solo fueron autorizados 44 nuevos medicamentos para uso humano, lo que refleja una muy baja tasa de éxito (en torno al 0,6%) en todos los procesos de I+D que inicia la industria farmacéutica. Además, estiman que solo 1 de cada 5 medicamentos comercializados generan ingresos que superan los costes medios de desarrollo y producción.

Algunos de los estudios más recientes esbozan conclusiones similares. Así, un informe internacional de la consultora independiente *Deloitte*¹³ (2019) apuntaba que el coste medio para desarrollar y comercializar un nuevo medicamento ha aumentado cerca de un 70% desde 2010, alcanzando los 1.981 millones de dólares en 2018; este dato representa un encarecimiento de 800 millones de dólares por nuevo fármaco, que era de 1.188 millones de dólares en 2010. La diferencia sustancial con otras estimaciones superiores radica en que dicho informe se refiere solamente a las doce compañías farmacéuticas de mayor peso económico a nivel internacional. También apunta a que menos del 10% de los compuestos que logran alcanzar la fase de ensayos clínicos llega a convertirse en medicamentos autorizados y disponibles para médicos y pacientes; de estos, solo 3 de cada 10 generarán ingresos que superen los costes de inversión.

No obstante, otro estudio divulgado en 2020, impulsado por autores del LSE (*The London School of Economics and Political Sciences*), sugiere que los costes pueden ser sensiblemente menores de lo que aduce la industria farmacéutica. Analizando el mercado de EE.UU., el estudio revela que la FDA aprobó en el periodo de 10 años comprendido entre 2009 y 2018 un total de 355 nuevos fármacos, para 63 los cuales (18%) –desarrollados por 47 compañías diferentes– estaban disponibles los costes económicos. Tras incluir en el análisis el coste de los ensayos no exitosos, la mediana de la inversión de I+D para sacar un nuevo medicamento al mercado se estimó en 985 millones de \$, mientras que el valor pro-

medio se situó en 1.336 millones de \$. Por áreas terapéuticas, sobresale el coste del desarrollo de los nuevos medicamentos antineoplásicos e inmunomoduladores (mediana de 2.771 millones de \$), en comparación con el menor coste de los nuevos medicamentos para patologías del sistema nervioso central (766 millones de \$). No obstante, estos resultados se ven limitados por la escasa disponibilidad de datos, mayoritariamente accesibles para medicamentos de pequeñas compañías, con designación de huérfanos, los que inauguran rutas terapéuticas o los que reciben una aprobación acelerada (Wouters *et al.*, 2020).

En todo caso, junto al interés sanitario que pueda representar la investigación de un posible tratamiento frente a una patología, la perspectiva de beneficio económico por parte de la industria farmacéutica se convierte en uno de los condicionantes para la obtención de nuevos medicamentos. Por este motivo, las patologías con mayor incidencia de morbimortalidad, las patologías crónicas y las emergentes, así como los campos patológicos poco explorados (donde se encontrará menos competencia), suelen ser los mejores para conseguir un valor añadido sobre tratamientos existentes y, por tanto, los principales objetos de interés en la búsqueda de nuevos medicamentos. Las autoridades sanitarias establecen por ello mecanismos de corrección que incentiven a las empresas para investigar tratamientos eficaces en patologías de muy baja incidencia (medicamentos huérfanos), garantizando también la exclusividad de comercialización al propietario de la patente¹⁴ durante unos años. Y es que, una vez expira la patente de cualquier medicamento, otras empresas pueden comercializar el producto como medicamento genérico o biosimilar, demostrando su equivalencia terapéutica, a un coste mucho menor.

¹³ "Ten years on. Measuring the return from pharmaceutical innovation 2019". Disponible en: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/uk/Documents/life-sciences-health-care/deloitte-uk-ten-years-on-measuring-return-on-pharma-innovation-report-2019.pdf>.

¹⁴ El sistema de protección de patente ha empezado a ser cuestionado por varios motivos en la última década: por un lado, la demanda de los países en vías de desarrollo de medicamentos a un precio asumible (ejemplo de ello fue la lucha por los antirretrovirales o el debate surgido en torno al acceso a las vacunas frente a la COVID-19) y, por otro, el vertiginoso avance en la investigación ha hecho que los plazos de protección de la patente pierdan sentido, al aparecer competidores más eficaces a veces mucho antes de que la patente expire (fue el caso de los medicamentos existentes frente a la hepatitis C, rápidamente desplazados por otros nuevos más eficaces).

PANORAMA ACTUAL Y FUTURO

Las estimaciones más precisas de Farmaindustria apuntan a que existen actualmente a nivel internacional unos 8.000 nuevos fármacos en investigación, pero cada año al final del camino del desarrollo clínico –a su autorización de comercialización para uso en humanos– apenas llegan en torno 40 nuevos medicamentos, la media de aprobaciones en la última década. Se calcula que la probabilidad de que un fármaco que alcanza la primera fase clínica de estudio llegue a comercializarse es de solo el 9,6%, cifra incluso decreciente en los últimos años (en 2010 era del 12%).

El último informe anual sobre aprobaciones de nuevos medicamentos de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), divulgado en marzo de 2022, reveló que en 2021 se registró el récord de nuevas moléculas autorizadas en los últimos 5 años en la UE, con 54 nuevos principios activos, superando los 39 del año 2020, y con cifras muy similares a las de EE.UU.¹⁵. Así, en el último lustro, la EMA ha aprobado 200 nuevos fármacos. Como viene siendo habitual, el campo de la oncología es el que domina en número la investigación clínica y aprobación de nuevos medicamentos (12 en 2021), seguido de las vacunas y tratamientos frente a la COVID-19 (7) y las áreas terapéuticas de hematología y neurología (5 cada una). Asimismo, el informe de la EMA indica que se aprobaron 89 nuevas indicaciones para medicamentos ya autorizados, incluidas 35 para uso pediátrico.

Destaca también el hecho de que 9 de los 54 nuevos fármacos (35%) han sido categorizados como medicamentos huérfanos, lo cual ratifica el impulso de la investigación clínica por la industria farmacéutica en el área de las enfermedades raras. De igual modo, 6 nuevos medicamentos fueron aprobados bajo el pro-

grama *PRIME*, una iniciativa de la EMA en el contexto de la Estrategia Farmacéutica de la Comisión Europea para reducir plazos y agilizar el acceso temprano de los pacientes a medicamentos prometedores dirigidos a patologías que son necesidades médicas no cubiertas mediante un procedimiento acelerado de evaluación para su posterior aprobación; desde su inicio, *PRIME* ha permitido la aprobación de 18 medicamentos, la mayoría de ellos (16) indicados en enfermedades raras, 10 con *autorización condicional de comercialización*, y 7 calificados como productos de terapia avanzada.

Todo apunta a que, en los últimos años, con el viraje constante hacia la medicina personalizada de precisión, la investigación clínica y aprobación nuevos medicamentos considerados *biológicos* y *terapias avanzadas* está teniendo un crecimiento exponencial, gracias a los avances convergentes en teoría y tecnología, como la biología de sistemas, la secuenciación genómica, el análisis exploratorio de alto rendimiento, la aparición de biomarcadores eficaces y asequibles, y la disponibilidad de datos y ciencia computacional, etc. En la última década, el número de medicamentos de precisión comercializados ha crecido un 50% de media anual y se espera que en los próximos años más de la mitad de los fármacos en desarrollo respondan al concepto de medicina personalizada. Para una profundizar sobre el progreso en la investigación y desarrollo de medicamentos biológicos y terapias avanzadas, se recomienda consultar el capítulo monográfico publicado por (Cuéllar, 2019).

En este campo han tenido lugar, precisamente, las últimas novedades regulatorias. Desde la UE, a través del el Reglamento (UE) 2020/1043, de 15 de julio de 2020, se acordaron, como parte de la batería de medidas para hacer frente a la pandemia por COVID-19, unas excepciones transitorias al cumplimiento de la normativa reguladora de los ensayos clínicos con medicamentos que contienen organismos modificados genéticamente, con objeto de incentivar el desarrollo de medicamentos destinados al tratamiento o prevención de la infección por SARS-CoV-2. Así las

¹⁵ El informe anual del organismo regulador estadounidense (FDA) arroja cifras similares de aprobaciones a las de la EMA: su Centro de Evaluación e Investigación del Medicamento (CDER, por sus siglas en inglés) aprobó 50 nuevos fármacos en 2021. Entre las novedades, se pueden destacar que más de la mitad de ellos (27 fármacos, un 54%), que son los primeros de su clase o *first-in-class*, por incorporar mecanismos de acción novedosos o dirigirse a lagunas terapéuticas; de igual modo, 1 de cada 2 ha sido considerado como medicamento huérfano.

cosas, podrá autorizarse el empleo de estos medicamentos con fines de investigación en los seres humanos sin necesidad de una evaluación previa del riesgo medioambiental derivado de la liberación de los mismos. No obstante, las autoridades regulatorias seguirán requiriendo la observación de la autorización de fabricación por parte de los laboratorios solicitantes (Noguera, 2021).

En términos geográficos, el dominio europeo de los años 90, cuando casi la mitad de los nuevos medicamentos que se incorporaban al arsenal terapéutico habían sido investigados y desarrollados en Europa (frente a aproximadamente 1 de cada 5 en EE.UU.), dio paso a una inversión de la situación con el inicio del milenio: ahora se desarrollan en EE.UU. el 47% de los nuevos medicamentos, frente al 23% en Europa. En todo caso, España tiene un papel líder en Europa en la autorización y realización de ensayos clínicos: a finales de abril de 2022, según datos del Registro Español (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>), se encontraban autorizados e iniciados (en situación de reclutamiento de participantes o en transcurso) en España un total de 3.317 ensayos clínicos; esa cifra crecía hasta los 4.148 si se incluían los ensayos autorizados pero no iniciados, y hasta 7.811 si, además, se consideraban los ya finalizados.

Sea como fuere, la innovación farmacoterapéutica solo hará prevalecer su valor social y sanitario si llega a los pacientes. Garantizar un acceso rápido, equitativo y económicamente sostenible es el gran reto al que se enfrentan en la actualidad los sistemas de salud, habida cuenta de que los nuevos medicamentos autorizados son cada vez más complejos y específicos. El principal escollo para ello son los procesos de fijación de precio y financiación, que en los distintos países muchas veces demoran la llegada efectiva de los nuevos medicamentos.

Según El informe anual *Indicadores de acceso a terapias innovadoras en Europa (WAIT)*, elaborado por la consultora IQVIA para la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (Efpi), la problemática con el acceso de los pacientes a los nuevos medicamentos en España es grave: si se analiza el periodo entre 2017 y 2020, el tiempo medio

que transcurre desde que un nuevo medicamento se aprueba por las autoridades regulatorias europeas hasta que está disponible de forma efectiva para su uso clínico en España era, a finales de 2021, de 517 días (> 17 meses), mientras que en Alemania o Francia están por debajo de los 240 días; además, la situación va a peor, habiéndose prolongado dicho periodo desde los 453 días al finalizar 2020. Pero la dificultad no es solo el tiempo, sino el nivel de acceso: de los nuevos fármacos aprobados en la UE en los últimos 4 años, en España solo están disponibles el 53% de los mismos, lejos de otros países de nuestro entorno (92% en Alemania, 77% en Italia o 66% en Francia). La preocupación al respecto en las sociedades científicas y organizaciones de pacientes es especialmente patente en lo que respecta a medicamentos oncológicos (retraso en el acceso de 469 días y disponibilidad del 61%) y medicamentos huérfanos (retraso en el acceso de 696 días y disponibilidad del 44%), por lo que parece apremiante el desarrollo de un modelo más ágil y eficiente.

Se puede terminar este apartado con un resumen de situación efectiva del mercado farmacéutico español y las últimas novedades farmacológicas incorporadas. Comparativamente con sus predecesores, y a pesar de la imperante pandemia por COVID-19, el año 2021 fue un año bastante prolífico en España en cuanto a la introducción de innovación farmacoterapéutica, habiéndose comercializado un total de 35 nuevos principios activos, 24 más que en el año anterior (2020). Aproximadamente la mitad de los nuevos fármacos se enmarcan en los grupos terapéuticos ATC - L (terapia anti-neoplásica y agentes inmunomoduladores) y J (antiinfecciosos para uso sistémico): 11 y 7, respectivamente. Continúa así la tendencia del último lustro en que la mayor parte de los nuevos fármacos comercializados en nuestro país se dirigen al tratamiento de patologías oncológicas o de naturaleza autoinmune, si bien en este 2021 la autorización de medicamentos frente a la COVID-19 también ha hecho crecer en abundancia el grupo de los antiinfecciosos. El pasado año, además, creció en gran medida –hasta 12– el número de principios activos en medicamentos designados como huérfanos, desde solo 2 en el año 2020.

En cuanto al volumen de medicamentos, por quinto año consecutivo se redujo el número de presentaciones de medicamentos comercializadas, pues en 2021 se comercializaron 1.136 nuevas presentaciones –tanto de nuevos principios activos como de los ya existentes– frente a las 1.468 que se dieron de baja. A finales del año, el mercado de medicamentos en España contaba con aproximadamente 18.000 formatos o presentaciones comerciales de medicamentos. En la última década se han incorporado 9.373 presentaciones, lo que supone un 52% del total, y han desaparecido 10.498, con un balance negativo de 1.125 formatos.

Respecto al grado de innovación terapéutica, destaca sobremanera la comercialización y uso en España de los dos primeros medicamentos para la profilaxis farmacológica de la COVID-19 (Comirnaty® y Spikevax®), desarrollados y autorizados en menos de 1 año desde la identificación del SARS-CoV-2 como agente causal, gracias a la concentración de esfuerzos investigadores y a los procesos adaptativos pioneros en investigación clínica –con superposición de fases de estudio– y de revisión de la evidencia por agencias reguladoras. Se trata de las dos primeras vacunas basadas en ARNm indicadas en humanos, una tecnología completamente novedosa que abre un campo farmacoterapéutico muy prometedor por la especificidad de los fármacos, donde ya hay candidatos que se están estudiando frente otras enfermedades, incluidas las oncológicas. Con una efectividad y seguridad clínicas contrastadas, confirmadas con su uso masivo posautorización, han conllevado un impacto enormemente positivo en la lucha frente a una pandemia que ha supuesto la mayor crisis sanitaria, social y económica en todo el mundo en décadas.

Con vistas al futuro todo parece indicar que las compañías farmacéuticas seguirán invirtiendo cada vez más dinero en I+D y es lógico que se adopten y generalicen estrategias para optimizar la investigación clínica, algunas de ellas ya habituales, tales como la externalización parcial o total de un ensayo clínico a los CRO, que pueden conseguir resultados de calidad y en un tiempo menor que el que necesitaría el propio laboratorio. Otra estrategia ya muy común en este sentido es su internacionaliza-

ción: se está desviando la investigación desde EE.UU., Canadá o Europa occidental hacia China, India y los países de la Europa del Este; si bien las agencias reguladoras exigen que en los ensayos pivotaes participen pacientes de las zonas geográficas donde se pretende incorporar el nuevo medicamento, este proceso se debe fundamentalmente al ahorro de costes que supone el desarrollo de un ensayo clínico en estos países, pese a que pueden emerger tener una ser de condicionantes demográficos (motivados por el envejecimiento de la población en los países occidentales) y éticos¹⁶.

También se podrá recurrir a la revisión del diseño de los ensayos clínicos, a fin de detectar fallos lo más precozmente posible y así ahorrar tiempo y dinero. Es previsible que cada vez se realicen más ensayos de fase 0 o estudios de microdosificación en humanos, en los que se administran dosis muy bajas (del orden del 1% de la dosis farmacológicamente activa prevista) del fármaco en estudio a un grupo reducido de pacientes para recopilar datos sobre todo farmacocinéticos y farmacodinámicos; esto permitirá identificar los mejores candidatos a pasar a la fase I y las dosis a emplear, hacer más corta esa fase y aumentar la tasa de éxito de la investigación. De igual modo, una estrategia que no era muy habitual hasta ahora –por su complejidad de planificación e implementación–, pero que ya ha demostrado su utilidad en la investigación de terapias contra la COVID-19 y puede llegar para quedarse, es la del diseño adaptativo de un ensayo clínico, esto es, el que incluye el análisis intermedio de datos y, según esos resultados preliminares, permite modificar el diseño del estudio para adaptarlo a las necesidades que surgen.

Otra tendencia es el crecimiento de la importancia de los ensayos de fase IV, que tienen por objetivo probar la seguridad, ampliar indicaciones y alcance geográfico y diseminar información del medicamento tanto a profesionales

¹⁶ Con la incorporación de los principios éticos aceptados internacionalmente, en los ensayos clínicos realizados en países más lejanos deben vigilarse los procedimientos de reclutamiento y obtención del consentimiento informado en poblaciones en las que el acceso a la sanidad puede condicionar fuertemente su participación en un ensayo clínico, pues le puede proporcionar un tratamiento que de otra manera sería imposible conseguir.

sanitarios como a autoridades y pacientes, y de los estudios naturalistas, es decir, los estudios de tolerancia o efectividad del medicamento en las condiciones habituales de uso, por su mayor representatividad clínica. También parece lógico pensar que la investigación clínica se verá influenciada en un futuro por los avances en las tecnologías de la información. Son cada vez más numerosos los sistemas de gestión de ensayos y datos clínicos o los dispositivos de captura electrónica que se utilizan, los cuales probablemente facilitarán la investigación desde la puesta en marcha de un ensayo, pasando por la agilización del reclutamiento de pacientes o la recopilación de datos.

La investigación clínica se está adaptando, además, al desarrollo de productos biotecnológicos, productos de terapia individualizada, biomarcadores y a la industria de genéricos y biosimilares. Estamos asistiendo a la incorporación de la farmacogenética para la selección de los mejores tratamientos, y la orientación a la medicina personalizada supondrá un nuevo reto para la industria farmacéutica por su repercusión económica.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El farmacéutico puede, como profesional sanitario experto en el medicamento, participar a cualquier nivel en la investigación clínica de nuevas opciones farmacoterapéuticas, con una perspectiva integradora de las ciencias relacionadas que pocos perfiles académicos pueden aportar. El perfil profesional del farmacéutico se ha ido especializando en distintos campos, si bien el conocimiento de los medicamentos es la esencia de la profesión en todos ellos; por tanto, conocer el origen de los medicamentos y la idea que da lugar a su desarrollo aporta las claves para comprender mejor su comportamiento y valorar el grado de innovación que incorporan, anticipar posibles efectos adversos y mejorar su eficacia.

A nivel de investigación básica los farmacéuticos que se desempeñan en el ámbito de la docencia y la investigación están capacitados y familiarizados con la identificación y aislamiento de principios activos de distintas fuentes, la síntesis química, la química analítica, la biotecnología y los estudios farmacológicos a diferentes escalas. Desde el ámbito de la farmacia industrial y galénica, especialización propia

de la profesión, los farmacéuticos contribuyen al desarrollo de novedosas formas de administración, mejorado e ideando formas farmacéuticas y optimizando procesos de obtención que posibilitan la incorporación al arsenal terapéutico de muchos principios activos eficaces *in vitro*, la consecución de mejores niveles de eficacia o la mejora de su tolerabilidad, con gran peso sobre los resultados en salud de los medicamentos.

En el área de la investigación clínica propiamente dicha, los farmacéuticos especialistas participan con frecuencia como figuras relevantes en el desarrollo de ensayos clínicos desde la farmacia hospitalaria (en España hay actualmente 368 servicios de farmacia en hospitales), ya que el investigador principal delega por lo general las tareas relacionadas con la gestión de los medicamentos en investigación, siendo los farmacéuticos los encargados de la recepción, custodia y preparación de los mismos. Entre sus tareas se encuentran las de registrar todos los movimientos del producto en investigación, su entrada, dispensación, devolución o gestión de los restos/residuos, incluyendo su posible

destrucción; es habitual que también lleve una contabilidad de la medicación.

El farmacéutico necesitará estar, por tanto, familiarizado con el protocolo, el producto en investigación y con los requerimientos legales y éticos aplicables. También formará parte de los comités éticos de evaluación de ensayos clínicos: como mínimo uno de los componentes del comité tendrá que ser un farmacéutico especialista de hospital, que se encargará de evaluar y dar opinión experta en los aspectos farmacéuticos del ensayo (tipo de fármaco comparador utilizado, formulación empleada, pauta de dosificación, posibles efectos adversos e interacciones, etc.). En unidades de estudios de fase I, el farmacéutico estará implicado, entre otras tareas, en la definición de dosis específicas para cada sujeto participante y las necesidades de futuros estudios, en la evaluación de la forma farmacéutica más adecuada y en la formación de los investigadores acerca del producto en investigación.

Muestra del compromiso profesional de los farmacéuticos hospitalarios en su papel en la investigación clínica es la reciente publicación de una *Guía de Excelencia para la realización de ensayos clínicos en la Farmacia Hospitalaria*, documento de consenso de recomendable consulta accesible en la web Farmacéuticos.com¹⁷, y que servirá como referencia para el desarrollo de las tareas específicas del servicio de farmacia hospitalaria antes, durante y después de la realización de un ensayo clínico. La complejidad creciente de los nuevos medicamentos en el contexto de la medicina de precisión hace necesaria una mayor participación y colaboración de estos profesionales en el proceso de la I+D biomédica.

Por otra parte, dentro de la industria farmacéutica (ya sean laboratorios o CRO), ejercen farmacéuticos en aquellos departamentos implicados en investigación

clínica, a los que acceden por lo general tras formaciones específicas de posgrado. El departamento comúnmente llamado *de operaciones clínicas* es el encargado de iniciar y desarrollar un ensayo, y en él se pueden encontrar farmacéuticos en puestos de coordinación (*leadCRA* o *clinical research manager*) y como monitores (CRA), fundamentalmente. También trabajan farmacéuticos dentro del *departamento de gestión de datos (data management)*, principalmente en tareas de coordinador (*data coordinator* o *data manager*), encargados de asegurar que los datos procedentes del ensayo son completos y exactos; participan también en el diseño del cuaderno de recogida de datos y de la base de datos, transmiten las consultas o *queries* para su resolución y se encargan de unificar la terminología médico-científica para que todas las entradas a la base de datos sean iguales para el mismo concepto (por ejemplo, *cefalea* para dolor de cabeza, *jaqueca*, *cefalalgia*, etc.). Otro campo de actuación del farmacéutico dentro de la industria tiene lugar en los departamentos médicos, colaborando en el diseño de protocolos, la elaboración de informes, enmiendas y cualquier otro documento relacionado con un ensayo clínico de carácter técnico.

La farmacia comunitaria, si bien no participa activamente en la práctica totalidad de ensayos clínicos de medicamentos en investigación, adquiere un especial interés para la evaluación de diversos aspectos de la farmacoterapia y de los resultados de las distintas intervenciones en salud. Pese a que para la mayoría de estos establecimientos sanitarios el desarrollo íntegro de un proyecto de investigación se imposibilita por limitaciones de tiempo, costes, etc., también debe valorarse a la red española de más de 22.000 farmacias como un interesante centro de investigación clínica. Las sociedades científicas y profesionales pueden aglutinar a un buen número de farmacias y aportan mayor representatividad a la muestra del estudio. En esa línea, destaca el nexo que representa la organización farmacéutica colegial, integrada a nivel nacional en el Consejo General de Colegios Farmacéuticos, que facilita el desarrollo de proyectos

¹⁷ Disponible en: <https://www.farmacéuticos.com/wp-content/uploads/2022/04/Guia-de-Excelencia-para-la-realizacion-de-ensayos-clinicos-en-la-Farmacia-Hospitalaria-abril-2022.pdf>.

colaborativos (permite optimizar recursos y conseguir mayor significación de los resultados) y en las últimas décadas ha impulsado proyectos de investigación dirigidos a evaluar resultados en salud de la farmacoterapia y los servicios asistenciales

asociados (Tabla 5). Este tipo de trabajos en farmacia comunitaria adquieren cada vez más importancia por un contexto económico difícil por su potencial influencia en políticas sanitarias cada vez más coste-efectivas.

Tabla 5. Ejemplos de proyectos de investigación desarrollados en farmacia comunitaria en los últimos años.

ESTUDIO	PROMOTOR/ES	OBJETIVOS	AÑO
ConSIGUE - Generalización de la Implantación	Consejo General de Colegios Farmacéuticos y Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada	Evaluar el Programa de implantación del Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico en el ámbito de la Farmacia Comunitaria. Estudio híbrido de efectividad-implantación en que se utilizó el marco teórico para la Implantación de Servicios en Farmacia (FISpH)	2017-2018
AdherenciaMED	Consejo General de Colegios Farmacéuticos y Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada	Diseñar y evaluar el impacto clínico, económico y humanístico de un Servicio enfocado en la mejora de la adherencia terapéutica en pacientes en tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial, asma o EPOC, en comparación con la atención habitual	2017-2018
Concilia Medicamentos 2	Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Universidad de Salamanca y Universidad San Jorge	Analizar las discrepancias y estimar el impacto potencial de las intervenciones farmacéuticas del servicio de conciliación de la medicación al alta hospitalaria coordinado entre diferentes niveles asistenciales	2019-2020

Finalmente, es preciso subrayar el papel del farmacéutico como informador sobre investigaciones clínicas. Quizás en España no sea muy habitual que un sujeto interesado en participar en un ensayo clínico se dirija a una farmacia comunitaria o servicio de farmacia hospitalaria para solicitar información y consejo, pero sí es habitual en otros países en los que la investigación clínica está más a pie de calle (por ejemplo, en EE.UU.). Los pacientes demandan cada vez más información sobre las fases de la investigación y los laboratorios están cada vez más implicados en transmitir a la población información fácilmente comprensible sobre la investigación de nuevos medicamentos.

Por ello, el farmacéutico debe tener unos conocimientos básicos sobre los ensayos clínicos –sobre sus fases y características (Tabla 6), entre otros conceptos– para ser capaz de responder a cuestiones generales sobre el tema. Puede incluso orientar a un paciente en la búsqueda de un ensayo clínico

que pudiese resultarle interesante, así como en la búsqueda de información útil para sopesar o no su participación (beneficios/riesgos, tratamientos disponibles, pruebas a realizar, estancias hospitalarias, etc.). Como ciudadanos, estar informado es la mejor manera para estar preparados en el caso de que en un futuro se dé la oportunidad de participar en un ensayo clínico, pudiendo así tomar una decisión informada de participar o de no participar.

Parece conveniente, pues, que el farmacéutico se familiarice con las fuentes de información oficiales que operan como bases de datos de ensayos clínicos. *ClinicalTrials.gov* (<https://www.clinicaltrials.gov/>), desarrollada y actualizada por la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU., es quizás la más conocida y completa a nivel internacional, pues recoge información de más de 410.000 estudios de financiación pública y privada autorizados en 220 países. En nuestro país, como ya se ha avanzado, el

Registro Español de Estudios Clínicos (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>) incluye información sobre los más de 7.800 ensayos clínicos autorizados en España desde 2013, todos los estudios observacionales autorizados y otros estudios registrables con carácter voluntario que al menos tengan dictamen favorable de un Comité de Ética de la Investigación; entre sus objetivos se encuentran los de garantizar que se ponen a disposición de la sociedad datos y resultados tanto positivos como negativos de

investigaciones, facilitar que los sujetos participantes en dichas investigaciones tengan información previa de calidad y evitar estudios repetitivos o no aceptables, especialmente en niños, ancianos y otras poblaciones vulnerables que encuentran dificultades para poder tomar una decisión por sí mismos.

Tabla 6. Resumen de las características generales de las fases de la investigación clínica.

FASE I: PRIMEROS ESTUDIOS EN HUMANOS	FASE II: ESTUDIOS EN PACIENTES	FASE III: ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS	FASE IV: ESTUDIOS POSCOMERCIALIZACIÓN
10-100 sujetos	50-500 sujetos	Centenares de sujetos	Miles de sujetos
· Voluntarios sanos · Pacientes con enfermedades raras o avanzadas	Sujetos-pacientes que reciben el fármaco experimental	Sujetos-pacientes que reciben el fármaco experimental	Pacientes en tratamiento con el medicamento autorizado
Ablertos	Aleatorizados y controlados (puede ser frente a placebo), pueden ser ciegos	Aleatorizados y controlados (puede ser frente a placebo) o no controlados, pueden ser ciegos	Ablertos
Seguridad y tolerabilidad	Eficacia y dosificación	Confirmar eficacia en una población mayor	Efectos adversos
< 1 año	1-2 años	3-5 años	No definida

BIBLIOGRAFÍA

- **Bel Prieto E.** Legislación básica y autorización de medicamentos. En: *Fundamentos del medicamento*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 275-300.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Investigación y desarrollo de fármacos biológicos. En: *Medicamentos biológicos. Innovadores y bio-similares*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 21-66.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Investigación y desarrollo de fármacos biológicos. En: *Medicamentos biológicos. Innovadores y bio-similares*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 21-66.
- **Martín Gutiérrez L, Fernández del Pozo MB, Díez González LM.** Origen e investigación de fármacos. En: *Fundamentos del medicamento*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2016. p. 2970.
- **Ministerio de Sanidad y Política Social.** Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín Oficial del Estado (BOE) núm. 174, de 20 de julio de 2009, páginas 60904 a 60913. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>.
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.** 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. Boletín Oficial del Estado (BOE) núm. 307, de 24 de diciembre de 2015, páginas 121923 a 121964. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2015-14082>.
- **Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.** Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado (BOE) núm. 177, de 25 de julio de 2015. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>.
- **Noguera Peña A.** Ensayos observacionales con medicamentos de uso humano: novedades en su regulación. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(440): 28-31.
- **Noguera Peña A.** Novedades en la normativa de ensayos clínicos con medicamentos con organismos modificados genéticamente. *Panorama Actual Med.* 2020; 44(437): 1075-77.
- **Wouters OJ, McKee M, Luyten J.** Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA.* 2020; 323(9): 844-53. DOI: 10.1001/jama.2020.1166.