

# **Cómo se fabrica un fármaco.**

## **Fase 6: Fase I – Prueba de mecanismo**

### **Introducción**

Más de 12 años y unos costes de más de 1000 millones de euros de media es lo que supone realizar toda la investigación y el desarrollo necesarios para que pueda ponerse un nuevo medicamento a disposición de los pacientes.

El desarrollo de fármacos es una empresa de alto riesgo. La mayoría las sustancias (alrededor de un 98 %) que se desarrollan no llegan nunca al mercado en forma de nuevos medicamentos. El motivo suele ser que al examinar las ventajas y los riesgos (efectos secundarios negativos) que se han hallado durante el desarrollo, la comparación no resulta ventajosa respecto a fármacos de los que ya disponen los pacientes.

El desarrollo de un nuevo fármaco puede dividirse en 10 fases diferentes. El siguiente artículo abarca la fase 6: Prueba de mecanismo – Estudios clínicos de fase I.

### **Fase 6: Prueba de mecanismo – Estudios clínicos de fase I**

La decisión de iniciar el primer estudio clínico es de gran importancia. La continuación de un compuesto candidato en el proceso de desarrollo implica un aumento del número, el coste y la complejidad de todas las actividades implicadas en el proceso.

Antes de iniciar un estudio clínico, debe presentarse una solicitud de ensayo clínico (CTA, por sus siglas en inglés). La CTA debe incluir los siguientes documentos de importancia:

- Un dossier de producto médico en investigación (IMPD, por sus siglas en inglés) que incluya ADME y estudios para observar el efecto (en el objetivo); así como información acerca de la seguridad toxicológica y de cómo se fabrica el medicamento.
- El protocolo de estudio, con la descripción de los detalles de realización del estudio y la evaluación de los resultados.
- El manual del investigador (IB, por sus siglas en inglés), con un resumen de la información que permitirá a los médicos que realizan el estudio (los investigadores) comprender cómo funciona el fármaco del estudio en el organismo (la farmacología). Esto permite a los investigadores explicar el estudio al voluntario o paciente y obtener un consentimiento informado (ver a continuación).

Debe presentarse la CTA a la autoridad competente nacional (NCA, por sus siglas en inglés) para su aprobación. Durante el proceso, se pedirá también la opinión del comité de Ética.

La seguridad es la prioridad principal; por lo tanto, no se puede iniciar un estudio en humanos hasta que el comité de revisión interno de la empresa, el comité de Ética (externo) y la autoridad normativa (externa) hayan dado su aprobación.

**Estudios en voluntarios (también denominado estudios de exploración, estudios de prueba de mecanismo o**

# estudios de fase I)

Este estudio permite a los médicos y científicos ver si el medicamento es seguro en humanos. También examina si el fármaco se comporta igual en los humanos que en los animales. Estos estudios proporcionan información sobre cómo funciona el fármaco, lo que se denomina el "mecanismo de acción". Estos estudios también tienen como objetivo descubrir efectos secundarios del fármaco.

Se incluyen entre 20 y 100 voluntarios en la fase 1 de los estudios clínicos. Estos estudios suelen realizarse en unidades especiales de fase 1 en las que se inscriben a los voluntarios y se realizan los estudios. Los médicos que llevan a cabo estos estudios se denominan investigadores y están cualificados para realizar ensayos clínicos que permitan establecer el resultado del estudio.

El primer estudio clínico suele realizarse con voluntarios masculinos y en buen estado de salud. Los detalles del estudio clínico deben describirse en el protocolo de estudio, que incluirá:

- el trasfondo de la enfermedad (la necesidad sin cubrir);
- la información no clínica;
- los detalles del estudio clínico (qué se hará exactamente y cuándo), y
- cómo se usará y analizará la información.

Toda la información procedente del estudio se recopila en un documento denominado formulario de registro de caso (CRF, por sus siglas en inglés).

En este caso también hay un gran número de directrices y reglamentos que se denominan Buenas prácticas clínicas (BPC) para proteger la seguridad de los participantes en el estudio.

El protocolo del estudio también cuenta con una sección sobre "estadísticas" que son las pruebas estadísticas que se usan

para analizar los resultados. Estas direcciones deben decidirse antes de iniciar el estudio, de forma que se sepa cómo se obtendrá la información y cómo se usará una vez finalizado el estudio.

Dos elementos muy importantes son:

- el consentimiento informado (que garantiza que los participantes comprenden qué se va a hacer y aceptan participar en el estudio) y
- la revisión y opinión del comité de Ética.

El comité de Ética es un grupo independiente que suele estar formado por médicos, científicos, enfermeras y no expertos (miembros "profanos"). Revisan el protocolo del estudio (sobre todo el formulario de consentimiento informado) y se aseguran de que cumpla con los reglamentos éticos del comité antes de la realización del estudio. La seguridad es la prioridad principal y, para asegurar la seguridad de los participantes en un estudio clínico, se requiere la aprobación de la empresa (interna), una opinión favorable del comité de Ética (externo) y la aprobación de la autoridad normativa. Las normas para los estudios de fase I se volvieron aún más estrictas tras un caso, excepcional, en 2006, en el que los voluntarios sufrieron efectos secundarios graves tras utilizar un fármaco inmunomodulador para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica de células B y la artritis reumatoide.

Dado que la seguridad es prioritaria, el primer estudio clínico se inicia con una dosis muy baja del fármaco:

- Se usa una única dosis del fármaco para cada voluntario.
- Una vez se ha demostrado que esta primera dosis no da pie a ningún problema de seguridad, puede proseguirse el estudio con una dosis mayor.
- La dosis se irá aumentando progresivamente ("dosis ascendente") hasta que se alcance la dosis máxima permitida para el estudio.

Esto se describe en el protocolo del estudio.

Pueden analizarse entonces los resultados del estudio y evaluarse todas las mediciones de seguridad. Entre otras:

- farmacocinética – lo que el organismo le hace al fármaco. Los niveles sanguíneos del fármaco pueden medirse para determinar la Absorción, la Distribución, el Metabolismo y la Excreción (ADME).
- farmacodinámica – lo que el fármaco le hace al organismo (el "efecto"). Por ejemplo, el estudio puede medir el efecto de un fármaco en determinadas células sanguíneas.

Ese tipo de estudio se denomina estudio de dosis única ascendente (SAD, por sus siglas en inglés). Suele seguirle un estudio de dosis múltiple ascendente (MAD, por sus siglas en inglés) que, como sugiere su nombre, implica múltiples dosis por voluntario.

Aparte de estudios SAD y MAD, también se necesitan otros estudios de fase I. Por ejemplo:

- para examinar el efecto de la comida
- para examinar el efecto de otros fármacos que se toman al mismo tiempo
- para examinar el efecto de otras enfermedades que puedan significar que se necesite otra dosis diferente de fármaco (por ejemplo, en pacientes con enfermedad renal).

## Referencias

1. Edwards, L., Fox, A., & Stonier, P. (Eds.). (2010). *Principles and practice of pharmaceutical medicine* (3rd ed.). Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

# Anexos

A2-1.02.5-v1.1