

Sesión Plenaria I

Desde el laboratorio al ensayo clínico

Ensayos clínicos en Alergología

MD Hernández F de Rojas, E Gimeno Genovés, E Ibáñez Echevarría, R López Salgueiro

Servicio de Alergia, Hospital Universitari Politecnic La Fe, Valencia

Los ensayos clínicos son estudios experimentales planificados con el objetivo de evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias. Los ensayos clínicos se pueden clasificar según sus objetivos en terapéuticos, preventivos, diagnósticos, de detección precoz, de evaluación de la calidad de vida y de uso compasivo.

Los ensayos clínicos han contribuido al desarrollo de la Alergología como una más de las ciencias médicas. En los últimos años se han llevado a cabo en nuestro entorno múltiples ensayos clínicos dirigidos a la evaluación de nuevos fármacos antialérgicos, preparaciones alérgicas para inmunoterapia y pruebas diagnósticas, otros productos biológicos como anti-IgE así como procedimientos preventivos como las medidas de evitación, dietas, etc.

El desarrollo de nuevos fármacos constituye un proceso muy largo y costoso. La duración media de este proceso es de más de 14 años con un gasto que se ha multiplicado en las últimas décadas superando el billón de euros por fármaco innovador que alcanza la fase de registro. Además hay que tener en cuenta que tan sólo un 11% de los productos farmacéuticos investigados consiguen ser registrados y que el gasto de promoción y comercialización del fármaco pueden suponer hasta el 49% del coste de su desarrollo clínico y preclínico. Todo ello supone importantes riesgos para la industria farmacéutica, que tiene un tiempo limitado para recuperar la inversión realizada, antes de la aparición de fármacos competidores o de la finalización de la patente.

Normativa legal

La investigación clínica constituye una parte clave en el desarrollo de nuevos fármacos y está estrechamente supervisada por las autoridades. En España está regulada por el Real Decreto 223/2004 [1] que incorpora la directiva 2001/20/CE [2] que armoniza las disposiciones legales, administrativas y reglamentarias de los estados miembros de la Unión Europea

relativas a la realización de ensayos clínicos con medicamentos en humanos. Además, incorpora la protección de los derechos humanos reflejada en la Declaración de Helsinki y en el Convenio de Oviedo, la adecuada protección de datos personales y establece los procedimientos administrativos necesarios para la autorización de ensayos clínicos. Incluye también la descripción de las funciones y procedimientos de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) y la obligación de seguir las normas de buena práctica clínica.

Los estudios observacionales en los que los medicamentos se prescribe según la práctica clínica habitual y se utilizan métodos epidemiológicos para el análisis de los datos están definidos en la Ley 29/2006 de garantías u uso racional de los medicamentos[3]. En esta Ley se establecen también las responsabilidades en cuanto a la farmacovigilancia. La realización de cuestionarios, entrevistas y las muestras de sangre son consideradas como práctica clínica habitual. El manejo de muestra biológicas está regulado por la Ley 14/2007 de investigación biomédica [4].

Los estudios postautorización incluyen los estudios clínicos y epidemiológicos realizados durante la comercialización de un medicamento utilizado siguiendo las indicaciones de su ficha técnica[5]. Están regulados por el RD 1344/2007, que desarrolla los aspectos relacionados con la seguridad de los fármacos autorizados de la Ley 29/2006 incluyendo la realización de estudios farmacoepidemiológicos[6]. La Orden SAS/3270/2009 añade directrices sobre la realización de estudios postautorización de calidad disminuyendo los estudios promocionales [7].

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes en cualquier tipo de investigación clínica o biomédica se debe ajustar a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal (LOPD) [8].

En España los CEICs son acreditados por la autoridad sanitaria competente de cada Comunidad Autónoma. El RD 223/2004 establece la existencia de un Centro Coordinador de

los diferentes CEICs, con el objetivo de facilitar estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos y facilitar el proceso de obtención de un dictamen único. La lista actualizada de los CEICs acreditados se encuentra accesible desde la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [9].

Principios éticos

La investigación clínica tiene también una dimensión ética cuyo objetivo es asegurar el respeto del ser humano y de la biosfera en el contexto de las innovaciones tecnológicas. La bioética es la ciencia que tiene por finalidad el analizar los problemas morales ligados a la biomedicina y su vinculación con el derecho y las ciencias humanas. Su aplicación a la investigación clínica implica la aceptación de los principios del Código de Nuremberg (1947) [10], que plantea la protección de individuo, que debe estar informado y aceptar la participación en la investigación, la Declaración de Helsinki (1964) [11] que incluye los principios básicos de la investigación médica y el Informe Belmont (1979) [12] que establece los principios básicos de la bioética: autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia.

La aplicación de todos estos principios da lugar a las buenas prácticas clínicas (BPC), o good clinical practices (GCP) en la literatura anglosajona. La aplicación de las BPC afecta a la realización de ensayos clínicos, estudios observacionales y postautorización así como otras investigaciones clínicas que puedan afectar al bienestar y la seguridad de los seres humanos. En la Tabla 1 se describen los 13 principios fundamentales de las BPC [13].

El consentimiento informado constituye uno de los pilares básicos de las BPC. Es el procedimiento que garantiza que el sujeto expresa voluntariamente su intención de participar en un ensayo clínico tras haber comprendido la información sobre los objetivos del estudio, beneficios, inconvenientes, riesgos previstos, alternativas, derechos y responsabilidades. En el caso de menores o personas que no puedan otorgar su consentimiento (discapacitados mentales, pacientes en coma, etc.), el consentimiento puede ser dado por el representante legal

autorizado [1]. El centro coordinador de CEICs del Ministerio de Sanidad proporciona plantillas modelo tanto para la hoja de información para el paciente como para la obtención del consentimiento informado de los participantes [14].

Recomendaciones internacionales

La International Conference on Harmonisation (ICH) se constituyó en 1990 con la colaboración tripartita de la Unión Europea, los Estados Unidos de América y Japón, con el fin de proteger la salud pública desde una perspectiva internacional, evitando la duplicación de las investigaciones clínicas y reduciendo el tiempo de desarrollo, consumo de recursos y costes de la investigación biomédica. Para ello se han armonizado los requisitos técnicos necesarios para el registro de productos farmacéuticos. Esto supone la aceptación mutua de datos de investigación y desarrollo y permite a las compañías farmacéuticas presentar simultáneamente el dossier de registro de un fármaco en varios países [15].

La ICH elabora guías con recomendaciones que cada país debe adaptar a su legislación y que son documentos de mínimos. Estas guías se agrupan en cuatro áreas: Quality guidelines (Q) relacionadas con la calidad de la producción de los principios activos, Safety guidelines (S) relacionadas con los estudios de seguridad preclínica, Efficacy guidelines (E) relacionadas con los estudios clínicos en humanos y que incluyen las BCP y Multidisciplinary guidelines (M) que incluye temas interrelacionados como la creación de estándares para los diccionarios de drogas, etc.

Fases del desarrollo de los fármacos

El desarrollo clínico de un nuevo medicamento es un procedimiento largo que se inicia con la fase preclínica que incluye desde la síntesis del producto, sus efectos farmacológicos, toxicológicos (incluyendo mutagénesis, carcinogénesis y teratogénesis), la dosis letal 50 y el estudio de la absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Una vez que los estudios preclínicos han evidenciado que

Tabla 1. Principios fundamentales de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC)

1. Se seguirán los principios de la Declaración de Helsinki y la legislación vigente.
2. Evaluación de riesgos e inconvenientes respecto al beneficio para pacientes y sociedad
3. Los derechos, seguridad y bienestar del pacientes prevalecen frente a los intereses de la ciencia y/o sociedad
4. La información clínica y no clínica será suficiente
5. Justificación científica con protocolo claro y detallado
6. Realización siguiendo el protocolo que ha recibido un dictamen favorable del CEIC
7. Un médico cualificado será responsable del cuidado del paciente y la toma de decisiones médicas
8. Los profesionales implicados tendrán la cualificación, titulación, formación y experiencia necesarias
9. Los participantes otorgarán el consentimiento de forma libre tras ser informados adecuadamente
10. Toda la información debe estar registrada y archivada para su verificación, interpretación y comunicación
11. Se debe proteger la confidencialidad de los registros que puedan identificar a los sujetos participantes
12. Los medicamentos en investigación se prepararán, manejarán y almacenarán siguiendo las normas de correcta fabricación. Solo se utilizarán siguiendo el protocolo aprobado
13. Se implantarán sistemas para el control de la calidad de los procedimientos (auditorías)

Tabla 2. Características de las fases de la investigación clínica en el desarrollo de nuevos fármacos

	Número y tipo de individuos	Diseño	Duración	Objetivos
Fase 1	20-80 voluntarios sanos o población seleccionada	Dosis única o ascendente Búsqueda de la dosis máxima tolerada	Cortos (1 mes aproximadamente)	Evaluación inicial de la seguridad Establecer la dosis máxima tolerada Estudiar la farmacocinética y farmacodinamia, la biodisponibilidad y el metabolismo Identificar efectos secundarios
Fase 2	100-300 pacientes con la enfermedad objeto del estudio	Varias dosis y/o pautas de tratamiento Evaluación dosis/respuesta	Cortos (unos meses)	Evaluación de la efectividad Evaluación de la seguridad a mayor escala (efectos adversos inesperados) Búsqueda de dosis
Fase 3	1000-3000 pacientes Puede incluir varios grupos	Evaluación de la frecuencia e intervalo entre dosis Varias ramas de tratamiento Incluyen estudios de calidad de vida, consumo de medicación de rescate, estudios fármaco-económicos	Largos (años en enfermedades crónicas)	Confirmar efectividad Monitorizar efectos secundarios Eficacia frente a placebo o tratamientos habituales Evaluación de la seguridad y eficacia en los diferentes grupos Interacciones entre fármacos y fármaco/enfermedad Evaluación del riesgo/beneficio
Fase 4	> 5.000 pacientes Pueden incluir grupos adicionales de edad (niños, ancianos), raza, comorbilidades, etc	Evaluación de la seguridad y eficacia en la práctica clínica Estudios epidemiológicos Evaluación fármaco-económica	Seguimiento a largo plazo	Evaluación post-comercialización de riesgos y beneficios Nuevas formulaciones y vías de Indicaciones adicionales Optimización del uso

el producto es seguro en los términos referidos, se inicia la investigación clínica, que incluye 4 fases consecutivas (Tabla 2). Para superar cada fase es necesaria la realización de un ensayo clínico independiente. La aprobación por las autoridades reguladoras se obtiene tras haber superado 3 de las 4 fases.

Para cada ensayo clínico es necesario establecer el diseño del estudio, los objetivos principales y secundarios, el número de pacientes necesario, los criterios de inclusión y exclusión, la duración y los parámetros a evaluar. De especial interés es la selección del grupo de pacientes de control, que se debe comparar con el de los pacientes que reciben el producto que se investiga. Puede tratarse de un grupo de pacientes que no reciben tratamiento alguno, que reciben el tratamiento habitual para esa enfermedad, que reciben diferentes dosis del fármaco

en estudio o que reciben un placebo. Un ensayo clínico puede incluir diferentes grupos control. También es importante la forma de aleatorización de los pacientes entre los diferentes grupos y de cegado respecto al conocimiento por las diferentes partes del tratamiento recibido/administrado (abierto, ciego simple o doble ciego).

Desde 2004 todos los ensayos clínicos iniciados en algún país de la Unión Europea se recogen en una base de datos (EudraCT) [16] siguiendo las directrices de la directiva 2001/20/EC. Es responsabilidad del patrocinador el solicitar este registro.

Los ensayos clínicos están habitualmente patrocinados por la industria farmacéutica o biotecnológica, pero también pueden promover la realización de ensayos clínicos las ins-

tituciones gubernamentales, las académicas y otras como las asociaciones de pacientes. En ocasiones, cuando se trata de ensayos muy complejos, el patrocinador se puede ayudar de organizaciones especializadas (contract research organizations-CRO).

El coste de los ensayos clínicos es elevado puesto que

incluye la preparación del producto de investigación, la realización de procedimientos diagnósticos, la evaluación por las organizaciones implicadas (autoridades, CEICs), el pago a los profesionales implicados (médicos, enfermeras, monitores, evaluadores externos) y en algunos países la compensación a los pacientes.

Tabla 3. Estrategia de desarrollo clínico de preparados de alérgenos para inmunoterapia

Fase	Características
Estudios iniciales	Se realizará en individuos alérgicos Evaluación de seguridad y tolerancia con diferentes dosis Búsqueda de la dosis máxima tolerada Escalado óptimo de dosis
Relación dosis-respuesta para la eficacia clínica	Esquemas cortos (2-4 meses) de tratamiento con diferentes dosis Evaluación de la eficacia clínica o con tests de provocación Los parámetros de laboratorio carecen de validez en esta fase. Proporcionan información de apoyo.
Estudios confirmatorios	Pacientes alérgicos con sensibilización clínicamente relevante Confirmación de la exposición alérgica (niveles) Duración variable dependiendo de si se evalúa la mejoría de los síntomas o los efectos a largo plazo

Tabla 4. Características de los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la inmunoterapia con extractos alérgicos

Fase	Características
Diseño	Randomizados, doble ciego, controlados con placebo
Selección de pacientes	Sensibilización alérgica clínicamente relevante
Enfermedades	Rinitis y asma, definición y gravedad según ARIA y GINA
Criterios de exclusión	Según ARIA y OMS
Extractos	Estandarizados y especificar dosis acumulada y de mantenimiento, preferiblemente en microg.
Dosis	Evaluación dosis-respuesta
Medicación de rescate	Debe prescribirse y su uso recogerse en un diario
Evaluación clínica	Síntomas nasales+conjuntivales+bronquiales graduados 0-3
Objetivo principal	Mejoría del score de síntomas+consumo medicación
Objetivos secundarios	Escores individualizados de síntomas y cambios en medicación de rescate Variaciones en calidad de vida Seguridad Medidas funcionales (rinometría, espirometría) Evaluación de coste-efectividad
Otros marcadores	Tests cutáneos Provocaciones nasales, bronquiales, oculares Anticuerpos específicos Parámetros inflamatorios
Abandonos/finalización	Información del análisis de los motivos

Tipos de ensayos clínicos en Alergología

Las características y estado de los ensayos clínicos registrados en la UE se puede revisar en una web específica [17] donde se recoge información sobre un total de 18,798 ensayos clínicos (13.15% en menores de 18 años). De ellos 281 (1.5%) están relacionados con procesos alérgicos como el asma (57%), la rinitis alérgica (20.1%), la dermatitis atópica (9.9%), la urticaria crónica (5.0%) y el angioedema (3.4%).

Por grupos de medicamentos, los corticoides inhalados para el tratamiento del asma constituyen el grupo más frecuente (36,8%), seguidos de los broncodilatadores (14.4%), la adrenalina (11.8%), los antihistamínicos (11.5%) y el omalizumab (10.3). Con alérgenos se han registrado 185 ensayos clínicos, la mayor parte de fase 2 (48.7%) y fase 3 (32.8%). España participa en 46 (16.4%) de los ensayos sobre enfermedades alérgicas y en 36 de los ensayos con alérgenos (19.45%).

Ensayos clínicos de inmunoterapia con alérgenos

En los últimos 10 años se han realizado múltiples ensayos clínicos con alérgenos para el tratamiento de enfermedades alérgicas. Los motivos para ello son dos: la necesidad de documentar la eficacia de este tipo de tratamientos y la voluntad de las compañías productoras de alérgenos de obtener registros farmacéuticos para estos productos.

Aunque la inmunoterapia con alérgenos se emplea para el tratamiento de las enfermedades alérgicas respiratorias desde hace más de 100 años y su eficacia está totalmente documentada, la metodología de los ensayos clínicos realizados es muy variada. Con el fin de ahorrar esfuerzos y mejorar los resultados se ha desarrollado guías para el diseño metodológico de este tipo de ensayos clínicos [18, 19].

Desde el punto de vista regulatorio la Agencia Europea del Medicamento propone una estrategia en cuanto al diseño de ensayos clínicos, aplicable para todo tipo de preparaciones: extractos nativos, purificados, recombinantes y modificados que se resume en la Tabla 3 [20].

Las características de los ensayos clínicos de inmunoterapia con alérgenos se resumen en la Tabla 4.

Bibliografía

1. <https://www.boe.es/boe/dias/2004/02/07/pdfs/A05429-05443.pdf>
2. <http://www.eortc.be/services/doc/clinical-eu-directive-04-april-01.pdf>
3. <http://www.boe.es/boe/dias/2006/07/27/pdfs/A28122-28165.pdf>
4. <http://www.boe.es/boe/dias/2007/07/04/pdfs/A28826-28848.pdf>
5. <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/estudiosPostautorizacion.htm>
6. <http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/01/pdfs/A44631-44640.pdf>
7. <http://www.boe.es/boe/dias/2009/12/25/pdfs/BOE-A-2009-20817.pdf>
8. <http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>
9. <http://www.msps.gov.es/profesionales/ceicsca.do>
10. <http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/norm/CodigoNuremberg.pdf>
11. <http://www.pcb.ub.edu/bioeticaidret/archivos/norm/InformeBelmont.pdf>
12. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>
13. http://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf
14. <http://www.msps.gov.es/profesionales/farmacia/ceic/documentacionEnsayoCli.htm>
15. <http://www.ich.org/products/guidelines.html>
16. <https://eudract.ema.europa.eu/>
17. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
18. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockett RF, Malling HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007;62:317-24.
19. Calderón MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, Varga EM, Valovirta E, Moreno C, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Durham S, Demoly P. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy*. 2011;66:1345-59.
20. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003605.pdf