

Desarrollo de nuevos medicamentos, de la experiencia clínica al mercado: Una perspectiva desde la industria.

Development of the new drugs, from the clinical experience to the marketplace: A perspective from the industry.

Pablo Rendo

Clinical Sciences, Pfizer, Collegetown, PA, US.

pablo.rendo@pfizer.com.



Desafíos en
investigación clínica

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 177 - 182
Número Extraordinario
XXII CONGRESO
Octubre 2015

Palabras clave: Estudios Clínicos,
Desarrollo de nuevos medicamento,
Señales de eficacia temprana.

Keywords: Clinical Studies,
Development of the new drugs,
ESOE (Early Signal of Efficacy)

“primum non nocere” (Hipócrates)

El proceso de investigación y desarrollo de un medicamento tiene esencialmente 4 etapas clásicas: búsqueda del principio activo, etapa preclínica, etapa clínica, registro, lanzamiento del medicamento al mercado y comercialización del mismo.

Éste es un proceso largo (9 a 13 años) y no necesariamente eficaz, considerando que aproximadamente de 10,000 potenciales compuestos sólo uno de ellos se lanzará al mercado. (**Figura 1**)

Es por eso que en los últimos años se ha avanzado en la optimización de este proceso tratando de acortar los tiempos sin afectar la eficacia y la seguridad del medicamento.

Los objetivos de esta publicación son repasar las diferentes fases de los estudios clínicos, analizar la utilización de nuevos diseños de estudios clínicos y nuevas evaluaciones para decidir la continuación del programa de desarrollo y por último evaluar los “targets” para optimizar los tiempos en el estudio clínico haciendo hincapié en la selección de países y centros participantes y en la identificación, selección y retención de los pacientes en el estudio.

Existen diferentes tipos de estudios clínicos, la **figura 2** describe los tipos, me referiré sólo a los estudios analíticos, experimentales que son los estudios o ensayos clínicos.

Figura 1: Proceso de desarrollo de un medicamento

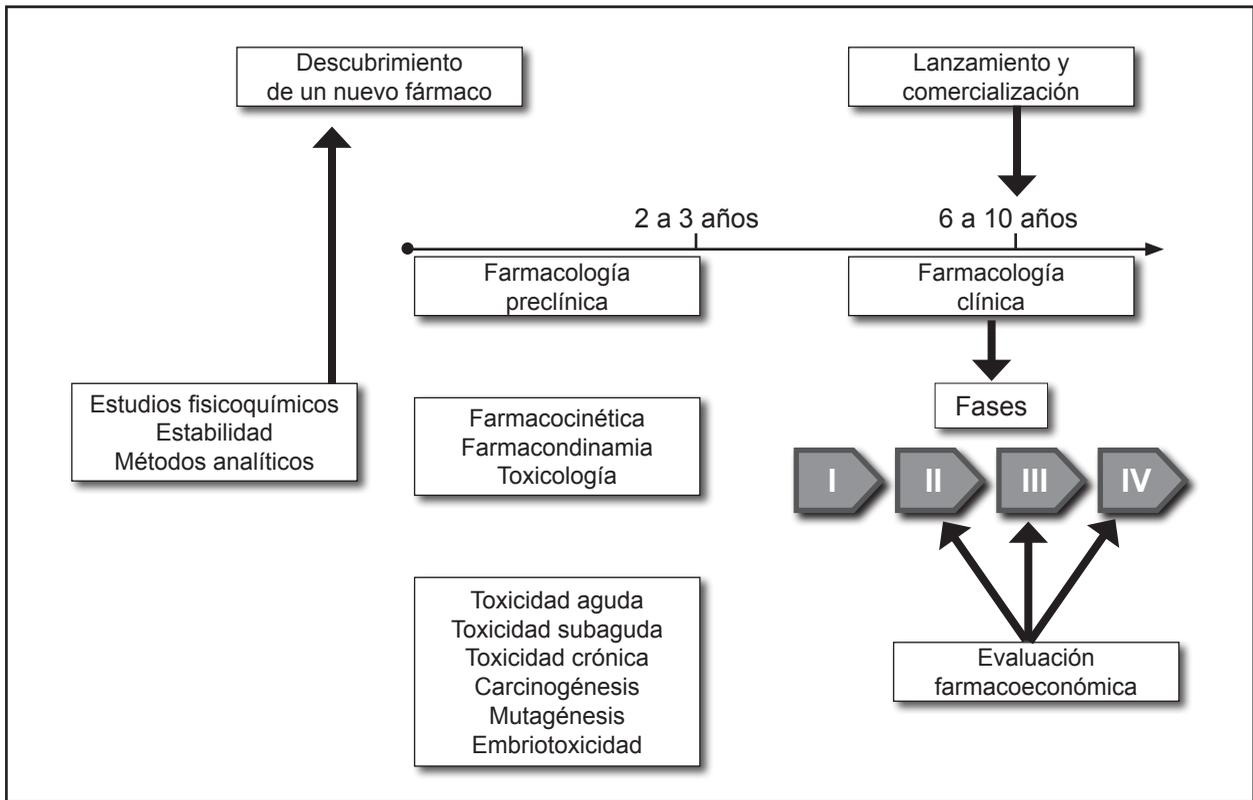
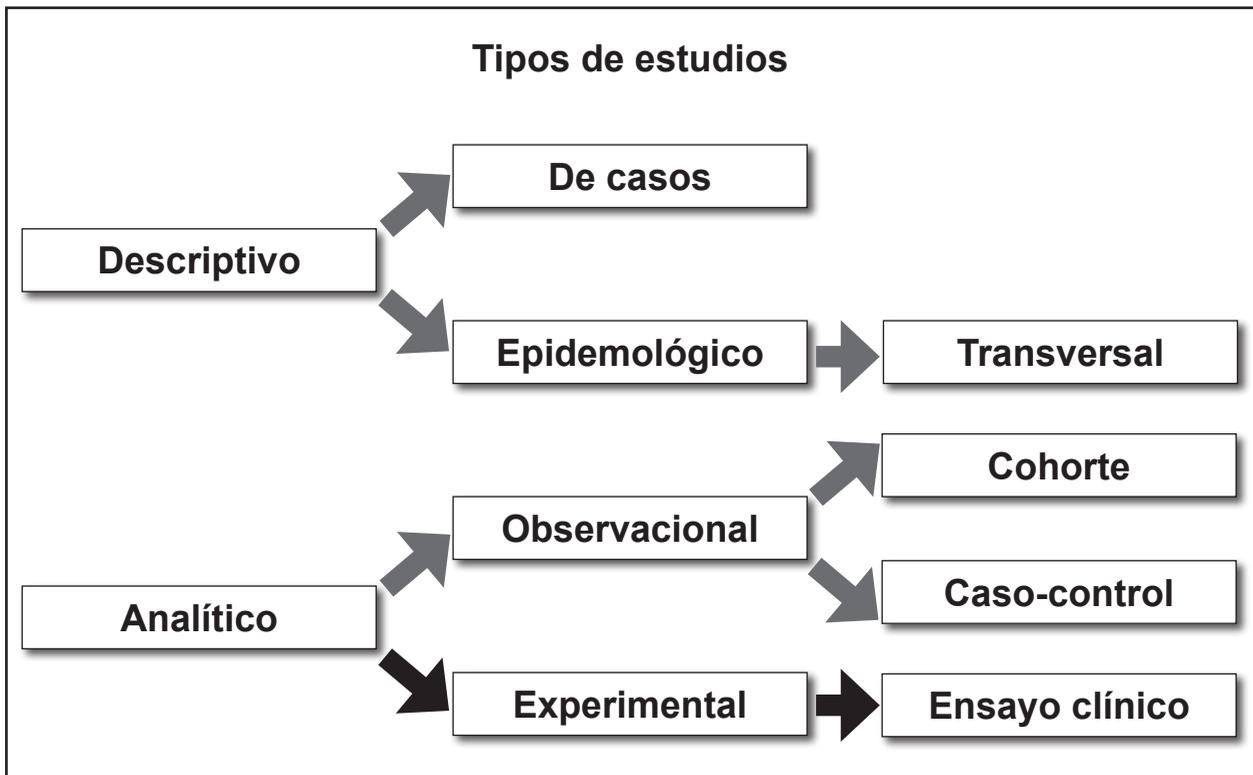


Figura 2: Tipos de estudios clínicos



1) Fases de los estudios clínicos:

Las fases de los estudios clínicos pre comercialización son 3 (Fase I, II y III) una cuarta fase (Fase IV) son los estudios que se realizan post comercialización o sea después de la aprobación del medicamento.

a) Fase I

La Fase I de los estudios clínicos tiene una duración entre 1 a 2 años, es la primera administración del medicamento a un ser humano, por vía oral o endovenosa. En general involucran un grupo reducido de personas adultas y sanas (puede ser en pacientes) y preferentemente hombres. En esta etapa (Fase I a) se evalúa la farmacocinética del medicamento y la tolerabilidad del mismo. En una etapa más tardía (Fase Ib) se evalúa la máxima dosis tolerada, en un diseño de dosis escalada que puede ser en dosis ascendente simple (SAD) o dosis ascendentes múltiples (MAD), se evalúa la farmacocinética, biomarcadores, y eventos adversos relacionados con el medicamento en estudio.

En general los estudios I B se diseñan con diferentes dosis en grupos de pacientes evaluando la tolerabilidad del primer grupo antes de decidir iniciar el subsecuente grupo de paciente con una dosis más alta.

b) Fase II

Los estudios en Fase II muchas veces son el primer estudio en pacientes, en ellos fundamentalmente se evalúa la seguridad del medicamento pero también la eficacia, la farmacocinética y la tolerabilidad dependiendo del diseño y de qué tipo de Fase 2 es (Fase II a o Fase II b).

En general son estudios abiertos o controlados, de pequeño número de pacientes, y de corto periodo de observación. El resultado de estos estudios como me referiré mas adelante es fundamental para la continuación del programa de desarrollo del medicamento y hoy juegan un rol central en el proceso del plan clínico del medicamento.

c) Fase III

Los estudios de Fase III son “pivotaes” es decir son aquellos estudios que se utilizan para

obtener los datos de eficacia y seguridad del medicamento para las autoridades regulatorias con el objetivo de obtener la aprobación del producto, por lo tanto su diseño, objetivos, puntos finales de análisis, dosis, etc. son consensuados con la autoridad regulatoria con el fin de obtener los datos necesarios y suficientes para su aprobación.

Son estudios de gran cantidad de pacientes, multicéntricos, controlados, en ellos se determina el perfil terapéutico del medicamento, dosis, forma farmacéutica, eventos adversos, contraindicación y precauciones.

También los estudios en Fase III pueden ser divididos en sub-fases a) y b) dependiendo del estadio de la investigación.

d) Fase IV

Se realizan sólo en las indicaciones aprobadas para el medicamento y su objetivo es ampliar la base de datos de seguridad y eficacia enrolando un número alto de pacientes.

También en los estudios de Fase IV se agregan análisis farmacoeconómicos y son utilizados muchas veces para la evaluación del medicamento en el “mundo real” bajo las normas habituales de atención de los pacientes.

2) Nuevos diseños de estudios clínicos y evaluaciones de eficacia para decidir la continuación del programa de desarrollo

El proceso de desarrollo del medicamento, tal como he expresado previamente es largo y costoso.

Nuevos diseños clínicos se han implementado con el propósito de reducir los tiempos del proceso de desarrollo sin menoscabar la evaluación de la eficacia y la seguridad del medicamento.

Los diseños adaptativos utilizan los datos acumulativos y que se están generando a medida que los estudios avanzan, esto permite modificar los aspectos del estudio sin poner en riesgo la validez de los datos del estudio.

La adaptación puede incluir análisis de futilidad, recalcu del tamaño de la muestra, asignación de tratamientos, hipótesis (análisis no inferior vs superior), etc.

El modelo “clásico” es un modelo rígido que avanza de fase una vez que la fase anterior haya concluido, por ejemplo de Fase II a III y no permite “aprender”

durante el desarrollo clínico, en cambio los modelos adaptativos progresan a medida que los datos se van generando y mediante los análisis interinos nos permite tomar conocimientos mientras transcurre el proceso y re direccionarlo en base a los mismos.

Los modelos adaptativos son complejos, requieren siempre de un reporte interino, usualmente utilizan un modelo “bayesiano” de análisis estadístico. Su implementación requiere contar con una organización con adecuados recursos técnicos y humanos. Es imprescindible la discusión con las agencias regulatorias antes de su implementación.

Recientemente se ha reportado que el costo del fracaso del desarrollo del medicamento representa el 20% del CAGR (“Compound anual growth rate”), mientras que el costo del medicamento representa el 5 %, por lo tanto es importante disminuir el costo de la “falla” del medicamento identificando variables que permitan inferir la eficacia del medicamento en forma temprana de manera tal que un proyecto pueda ser interrumpido tempranamente reduciendo el costo de la “falla”.

Los estudios POC (Proof of concept) son estudios en Fase II en reducido número de pacientes, estos estudios proveen evidencia para que en base a ella se pueda tomar decisión de proseguir con el desarrollo de la molécula en estudio (Go”/no Go”)

Más recientemente dos conceptos se han utilizado, el PoM(Proof of mechanism) y el ESOE (Early Signal of Efficacy), ambas evaluaciones pueden ser incluidas en los estudios clínicos en sus estadios iniciales antes de progresar un estudio POC.

a) PoM (Proof of mechanism)

El PoM debe ser definido teniendo 3 pilares fundamentales: 1) adecuada exposición al sitio de acción del “target”, 2) demostración de la interacción con el receptor o la enzima y 3) demostración biológica expresada a través, por ejemplo, del efecto farmacológico.

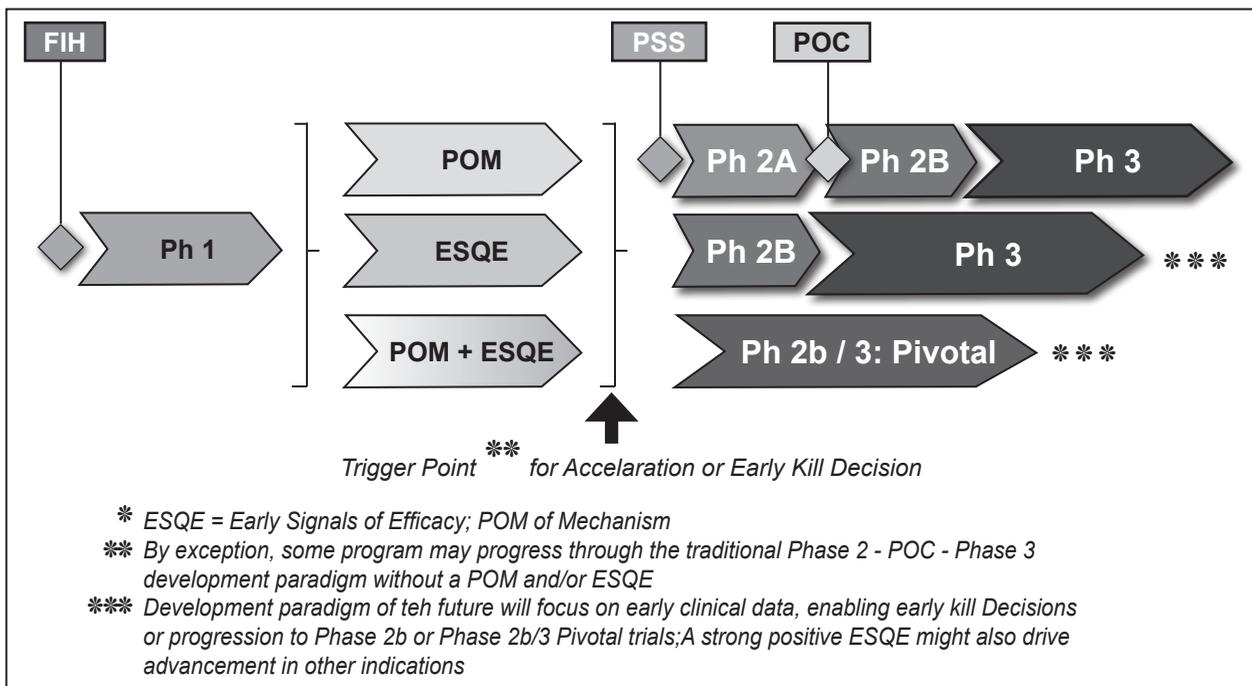
Son estudios en Fase I en general en voluntarios sanos y tiene como objetivo ser un puente entre los datos obtenidos en los modelos animales y los humanos.

b) ESOE (Early Signal of Efficacy)

Los ESOE son robustos datos de eficacia basados en relevantes puntos de evaluación (“endpoints”) o basados en puntos finales subrogantes (“surrogate endpoints”).

Los estudios son en Fase Ib/IIa, cortos, en pocos sitios y con pocos pacientes. Tienen un diseño simple y exploran los potenciales puntos de evaluación que se usarán en los estudios de Fase II (Estudios POC).

Figura 3: POM, ESOE y POC estudios aplicados a modelo clásico y adaptativo



3) Los “targets” para optimizar los tiempos en el estudio clínico

Es importante identificar cuáles son los “target” del estudio clínico que nos permite mediante la optimización de los mismos acelerar los tiempos de la realización del mismo. Ellos son 4: a) el protocolo: un correcto diseño del estudio evitando la necesidad de enmiendas y su óptima ejecución son esenciales para obtener datos de calidad en el menor tiempo posible, b) la selección de países y centros participantes, c) la identificación, enrolamiento y retención de los pacientes y d) los datos: la generación y captura de los mismos de manera eficiente, permite la correcta interpretación evitando la generación de “bias” en los resultados.

Extenderé mi discusión sobre dos de los 4 targets mencionados: la selección de los centros y países participantes y la identificación, enrolamiento y retención de los pacientes.

A) Selección de los centros y países

Una buena selección de los países y centros participantes nos permite tener un enrolamiento de pacientes rápido, pero sobre toda las cosas la seguridad de que los pacientes reciban el cuidado que se requiere en un estudio con una droga experimental.

Al mismo tiempo la generación de datos ciertos y una conducción del estudio cuidada y responsable por parte del Investigador evitan complicaciones en la interpretación final de los resultados y retrasos en el programa.

Para la selección de los países, además de los criterios de selección basados en la historia natural de la enfermedad (mayor prevalencia de la enfermedad en ciertas regiones), otros criterios son tenidos en cuenta como la experiencia de los investigadores del país para conducir estudios clínicos, aspectos regulatorios, el “standard of care”, los comités de ética y las normas para el acceso al medicamento luego de finalizado el estudio.

Para la selección de los Investigadores, la calidad, experiencia y antecedentes previos del Investigador y su equipo son fundamentales pero otros factores son tenidos en cuenta como el número de pacientes potenciales para enrolar, los recursos humanos y técnicos del centro, los aspectos financieros y tiempos de ejecución

de los contratos con el Investigador y el centro participante.

Este proceso de selección usualmente lleva meses y es vital para el posterior éxito del estudio.

b) Selección, enrolamiento y retención de pacientes

Los estudios clínicos cuentan con criterios de selección de la población que pueden ser muy estrictos en determinados tipos de estudios, conocer bien estos criterios de selección es una obligación del Investigador principal y por extensión de su equipo de trabajo. La incorrecta selección del paciente para participar en el estudio pone en muchos casos en riesgo la seguridad del mismo, es por ello que el proceso de identificación debe ser llevado a cabo por personal capacitado con la estricta vigilancia y monitoreo del Investigador principal quien debe dar su autorización final para enrolar el paciente basado en los criterios de selección y siempre y cuando el paciente o sus responsables legales acepten participar del estudio.

La identificación de los pacientes suele ser un proceso complicado, la revisión de la base de datos del centro es el primer paso, actualmente algunos programas informáticos ayudan a la identificación de los pacientes cruzando los datos de la base de datos con los criterios de elegibilidad de los pacientes pero es el Investigador principal quien debe realizar un doble control sobre los mismos.

Otras técnicas permiten aumentar el número de potenciales pacientes, la divulgación del estudio (basado en regulaciones locales) en sociedades científicas y asociaciones de pacientes, por ejemplo, permite al centro tener pacientes “referidos” que podrían participar del estudio.

El proceso de la toma del consentimiento informado es un paso relevante, allí el Investigador debe explicar al paciente o sus responsables legales, en el caso de que se trate de un menor o de un paciente con capacidades limitadas, el objetivo del estudio, los procedimientos y fundamentalmente los riesgos de la participación en el mismo. Es un momento para las preguntas y respuestas, la información y educación del paciente permitirá una mejor selección del

mismo y al mismo tiempo mejorará la adherencia al estudio y la colaboración con el equipo de investigación.

Educación, información y diálogo son los pilares de una buena adherencia y participación del paciente, sin embargo hoy contamos con herramientas adicionales que mejoran la adherencia del paciente, los “Smartphone” están siendo muy utilizados hoy en día, por intermedio de ellos el paciente recibe información del estudio, recordatorio de citas de toma del medicamento pero también son utilizados para la toma de datos por ejemplo evaluación del dolor, el paciente puede completar la escala de dolor y enviarla en “tiempo real” al centro para su evaluación.

Esta tecnología se está utilizando con más frecuencia ya que la misma nos permite mejorar la adherencia de los pacientes, reducir las violaciones al protocolo, y evaluar los datos en “tiempo real”

Conclusión

El desarrollo de un nuevo medicamento es un proceso largo, costoso y generalmente plagado de fracasos, en este proceso participan un equipo multidisciplinario de biólogos, bioquímicos, químicos, estadísticos, expertos regulatorios, expertos en finanzas, expertos en comercialización de medicamentos, médicos, enfermeras, autoridades regulatorias y fundamentalmente pacientes a quienes debemos cuidar en todo este proceso.

Hoy en día nuevos diseños de estudios y parámetros de evaluación se utilizan para que, sin poner en peligro la seguridad y eficacia de los medicamentos, los médicos y pacientes puedan acceder a los mismos de la manera más rápida posible.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. Carlos A. Barclay. Metodología del Ensayo Clínico, 1999, p23-56. CEDEQUIFA
2. Morgan P. Can the flow of medicine be improved? Fundamental pharmacokinetic and pharmacological principles toward improving Phase II survival. Drug Discov. today 2011 Dec
3. Preskorn SH. The role of proof of concept (POC) studies in drug development using the EVP-6124 POC study as an example. J. Psychiatr. Pract 2014 Jan, 20(1) 59-60