



# ENSAYOS CLÍNICOS COMO FUENTE DE INNOVACIÓN EN EL SECTOR FARMACÉUTICO

En el dinámico y siempre cambiante mundo farmacéutico, la innovación es clave para avanzar hacia un futuro más saludable, centrado en el tratamiento y la cura de enfermedades.

FRAN FERNÁNDEZ CAMPOS,  
Doctor en Farmacia y Director de I+D en Labiana .

Dentro de los medicamentos innovadores, pueden destacarse, medicamentos con un principio activo completamente nuevo o medicamentos basados en principios activos ya conocidos, pero que se desarrollan con nuevas formulaciones para mejorar sus propiedades (por ejemplo, mejorar la absorción, disminuir la incidencia de efectos adversos, mejorar la estabilidad del producto, facilitar la administración etc.)

En ambos casos, especialmente en el caso de los medicamentos con nuevos principios activos, es un proceso largo y costoso. Existen múltiples estudios que tienen que realizarse con carácter previo a la autorización del medicamento por parte de las Agencias Reguladoras, destacando entre ellos los estudios clínicos. Se estima que entre el 0,01 y 0,02% de los compuestos sintetizados en el laboratorio llega a salir al mercado y que solo el 10% de los medicamentos que entran en fases clínicas llegan a ser comercializados.

## Las cuatro fases de los estudios clínicos

Los estudios clínicos se realizan con personas y a grandes rasgos se puede clasificar en cuatro fases. Los

estudios clínicos en fase I se llevan a cabo en voluntarios sanos, normalmente en grupos de menos de 50 individuos.

En estos estudios se suelen evaluar los rangos de dosis para establecer la dosis máxima tolerada, la farmacocinética y la farmacodinamia.

Por su parte, los estudios clínicos de fase II son estudios exploratorios, que se llevan a cabo con un reducido número de pacientes (normalmente menos de 100). Se suelen estudiar los efectos terapéuticos, posibles regímenes de dosificación, interacción, relación dosis-respuesta, etc. Y se suelen llevar a cabo con placebo.

Los estudios clínicos fase III ya son estudios confirmatorios en pacientes. Se suelen llevar a cabo en un amplio número de individuos (más de 300) en diferentes centros (estudio multicéntrico). En estos se evalúa la eficacia y la seguridad del producto. Se suele usar placebo o un tratamiento comparador (normalmente el tratamiento gold-standard).

Por último, los estudios clínicos en fase IV se llevan a cabo post-autorización y en ellos se hace ya un seguimiento de los pacientes para evaluar los potenciales efectos adversos a largo plazo.



Estas fases clínicas pueden llegar a abarcar entre 6-7 años dentro del proceso de desarrollo de un nuevo medicamento (estimado a nivel global en 10-15 años). Los estudios clínicos de fase III, son los más largos y costosos, y pueden llegar a representar el 27% de la inversión de la industria farmacéutica. Esto es debido principalmente al alto número de pacientes necesarios para llevar a cabo el estudio, que depende de la variabilidad en la respuesta de la patología y la potencia predictiva del estudio. Cuanta mayor potencia predictiva del estudio y mayor variabilidad en la respuesta al tratamiento, mayor será también el número de individuos a ser incluidos en el estudio clínico, pues estos cálculos deben estar estadísticamente justificados.

### Requisitos, trámites y estrictos controles de calidad

Una vez definidos estos parámetros, se selecciona a los pacientes en los centros sanitarios donde se desarrolle el estudio clínico, que dependerá también de los médicos involucrados (no todos los centros sanitarios, ni todos los médicos, participan en todos los estudios clínicos). Además, para incluir a los participantes en los ensayos, estos tienen que cumplir una serie de requisitos de inclusión que van desde factores demográficos (sexo, edad...) hasta historial clínico previo (presencia de patologías concomitantes, estadio y características de la patología

a estudiar...), toma o no de otra medicación, etc. Este es un factor que puede retrasar el reclutamiento de los pacientes.

Igualmente, a esto se suma, el tipo y frecuencia de la patología. Por ejemplo, en el caso de las enfermedades raras (definidas como 5 casos por cada 10.000 habitantes, según el Registro Estatal de Enfermedades Raras), los periodos de reclutamiento se hacen todavía más tediosos. De forma adicional, se tiene que tener en cuenta el número de brazos del estudio clínico. Es decir, el número de grupos que reciben un tratamiento específico, objeto de estudio y el placebo. El placebo consiste en una medicación que no tiene la sustancia activa, pero que es indistinguible del medicamento objeto de estudio, en términos de forma, color, sabor y olor. De esta manera, el paciente no sabe si está tomando la medicación o el placebo (en caso de estudios 'simple ciego'), o ni el paciente ni el investigador saben lo que está tomando (estudios 'doble ciego') o ni el paciente, ni el investigador, ni el evaluador de los datos sabe lo que está tomando (estudios 'triple ciego'). De esta forma se elimina cualquier sesgo subjetivo, asegurando la integridad del estudio clínico. Finalmente, se puede incluir un tercer brazo, que suele ser el tratamiento estándar que se usa para la patología y así evaluar si la nueva medicación es igual o más eficaz que el tratamiento convencional.

Por otro lado, el número de pacientes que conformen estos grupos es lo que determinará el coste de los

estudios clínicos, que incluye no solo el tratamiento en experimentación, sino también el coste de las pruebas diagnósticas, estancias en centros sanitarios y especialmente el seguro médico que se tiene que pagar para que el paciente esté cubierto durante la duración del estudio. Además, deberán contar con la autorización de la Agencia Reguladora del medicamento, en el caso de España, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de los respectivos centros sanitarios.

Debido a la complejidad técnica y logística de los estudios clínicos, Europa recientemente ha desarrollado la plataforma CTIS (Clinical Trials Information System) para coordinar la evaluación de los estudios clínicos dentro del territorio europeo, con el fin de simplificar la gestión de los mismos. Tanto la AEMPS y CEIC velan por la seguridad de los pacientes que participan en los estudios clínicos, de acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964) y por el buen diseño para que se puedan tener datos precisos e íntegros, de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas (conocidas por sus siglas en inglés, GCP: Good Clinical Practices).

Del mismo modo, la medición utilizada en los estudios clínicos también se encuentra sometida a rigurosos controles de calidad bajo las Normas de Correcta Fabricación (conocidas por sus siglas en inglés, GMP: Good Manufacturing Practices) y deben ir acompañadas además de un dossier donde se describan las características del producto en estudio, conocido como IMPD (Investigational Medical Product Dossier). El laboratorio farmacéutico fabricante de la medicación clínica tiene que ser autorizado para tal fin por la AEMPS.

### Los ensayos clínicos, una tendencia de investigación en auge

Según Farmaindustria, alrededor del 80% de los estudios clínicos son promovidos por la industria farmacéutica, siendo España uno de los líderes europeos en el desarrollo de ensayos, con 930 estudios aprobados en 2024. El Registro Español de estudios clínicos (REec), base de datos de la AEMPS pública y abierta, tiene registrados más de 10.000 estudios desde el año 2013, lo que destaca el gran impacto de la investigación clínica en España. De estos estudios registrados en la plataforma, aproximadamente el 20% versan sobre la investigación de enfermedades raras, 24% sobre la investigación del cáncer y algo más de un 2% en terapias avanzadas (medicamentos basados en genes, células o tejidos). El 90% de estos últimos se ha registrado a partir de 2020, por lo que puede afirmarse que la investigación de este novedoso tipo de terapias está en auge en España.



A nivel global, de los más de 12.000 moléculas que se encuentran en alguna fase clínica, más de 5.000 de ellas tienen una indicación para oncología, seguida de unas 2.000 para enfermedades infecciosas y otras tantas para patológicas neurológicas y/o psiquiátricas, y en torno a unas 1.000 moléculas aplicadas a enfermedades autoinmunes, enfermedades endocrinas/metabólicas y patologías gastrointestinales.

En esta línea, y teniendo en cuenta los avances que está proporcionando al sector la irrupción de la inteligencia artificial y el machine learning, la investigación biofarmacéutica puede experimentar una gran aceleración y aumentar las probabilidades de éxito en el desarrollo de fármacos, acelerando los tiempos de desarrollo y permitiendo, por tanto, a los pacientes tener nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento de diversas patologías. En el campo de los estudios clínicos, uno de los puntos donde se estima que la inteligencia artificial puede ayudar, según diversos artículos publicados, es precisamente en la etapa de reclutamiento, uno de los principales cuellos de botella. Pero también puede ayudar en la optimización del propio estudio, la selección de las variables, la reducción del número de participantes necesarios, la predicción de potenciales efectos adversos o la eficacia del tratamiento.

Y es, cada vez más, la investigación requiere una colaboración multidisciplinar. Involucra a farmacéuticos, investigadores, médicos, otros profesionales de la salud, así como bioinformáticos e ingenieros, fomentando la colaboración y el intercambio de conocimientos entre diferentes disciplinas y ramas de la sanidad. En este camino cada vez más colaborativo, los ensayos clínicos son cruciales en la investigación en áreas con necesidades médicas no cubiertas, como las enfermedades raras y la medicina pediátrica, donde la innovación es especialmente necesaria.