

## Monografía

# Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos

Gil Alfonso Magos Guerrero,<sup>1</sup> Marte Lorenzana-Jiménez<sup>1</sup><sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

## Introducción

A principios del siglo XIX en nuestro país, los fármacos disponibles para la terapéutica, se encontraban en preparaciones crudas de plantas, animales o minerales. Posteriormente, debido al desarrollo de la experimentación fisiológica, y de la química medicinal en países Europeos, el aislamiento, purificación e identificación de componentes activos de viejas preparaciones, así como la síntesis de nuevos fármacos, se hizo posible. El avance de la farmacología, favorecido por el desarrollo de métodos de experimentación, no sólo permitió distinguir los principios activos de preparaciones que contenían mezclas complejas de sustancias, sino también permitió determinar cómo éstos producen sus efectos en los organismos vivos. Paralelamente, la intensa investigación desarrollada dentro de la industria farmacéutica, originó la proliferación de medicamentos nuevos. Un mayor número de enfermedades se beneficiaron con la introducción de estos productos. Sin embargo, muchos de ellos carecían de investigación clínica sistematizada, y la aparición de efectos adversos severos, como la focomelia producida por la talidomida en 1962, obligó a los gobiernos a emitir normas y reglamentos que protegieran al ser humano de los efectos tóxicos propios de todo fármaco. Esto permitió la creación de Comités de Ética y de Investigación que vigilara el desarrollo de la investigación clínica en humanos.

Debido a los adelantos de la Biología Molecular, la investigación farmacológica actual, ha mostrado importantes y novedosos avances. Nuevos medicamentos son constantemente adicionados al arsenal terapéutico. En esta monografía resumimos los aspectos generales académicos, de regulación y éticos, que todo medicamento nuevo debe satisfacer para probar su seguridad y eficacia, con el propósito de favorecer su disponibilidad y venta.

## La farmacología clínica

Es la disciplina médica que estudia la farmacodinamia y la farmacocinética de los fármacos en humanos, incluyendo sus efectos terapéuticos y adversos, así como los riesgos que acompañan su empleo. La farmacología clínica es el puente entre las ciencias básicas y la terapéutica clínica; el farma-

cólogo clínico es el responsable de realizar los estudios que evidencian la seguridad y la eficacia de los fármacos en la especie humana.

## Solicitud para estudiar un nuevo fármaco en humanos

Cuando un compuesto satisface las pruebas farmacológicas, toxicológicas y bioquímicas realizadas durante la investigación preclínica, el patrocinador del estudio del nuevo fármaco, presenta ante las agencias regulatorias como la Secretaría de Salud en México, a través de COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios), la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, la EMEA (European Medicines Agency) en la Comunidad Europea; la MHLW (Ministry of Health, Labour and Welfare) en Japón, un expediente (dossier en inglés) que describe completamente y con detalle los resultados de los estudios preclínicos. Dicho documento tiene como propósito obtener la aprobación gubernamental para realizar los ensayos clínicos con el nuevo fármaco.

De ser aprobado por la agencia regulatoria correspondiente a la jurisdicción en donde se valora el expediente, le asignan al nuevo fármaco una aplicación que por ejemplo en la FDA denominan IND (Investigational New Drug Application) que autoriza al patrocinador, generalmente una compañía farmacéutica, a realizar los estudios clínicos.

El término de «nuevo fármaco» se utiliza en las siguientes situaciones: a) cuando se trata de un fármaco que no se ha utilizado en humanos para el tratamiento de enfermedades, b) combinaciones de fármacos ya aprobados, c) fármacos ya aprobados pero que requieren evaluación en otro tipo de enfermedad y por último d) para una nueva forma de dosificación de un fármaco aprobado previamente.

## Investigación en humanos

No obstante, para que el «nuevo fármaco» cumpla eficientemente con las normas regulatorias de investigación preclínica y obtenga la aplicación IND, la presentación de reacciones adversas en la primera fase de investigación clínica desafortunadamente no se pueden prevenir, porque manifestaciones clínicas como somnolencia, tinnitus o confusión mental, en-

tre muchas otras, no son fácilmente reconocidas en los estudios preclínicos con animales. De hecho, se estima que alrededor de la mitad de los efectos indeseables producidos por la administración de fármacos, se identifican sólo durante los ensayos clínicos en humanos. Además, diferencias entre las especies *per se* repercuten cualitativa y cuantitativamente en la farmacodinamia y/o farmacocinética de los fármacos, por lo que los estudios en animales deben por ley realizarse, pero no son extrapolables a los seres humanos. Nadie puede certificar que un «nuevo fármaco» estará exento de producir reacciones adversas, sin embargo, la exigencia de estudios preclínicos y la evaluación cuidadosa del expediente del nuevo fármaco, permitirá identificar potenciales riesgos de toxicidad para prevenirlos. Sin embargo, la investigación en sujetos humanos es insustituible cuando se pretende obtener evidencias sobre la seguridad y eficacia clínica de los nuevos fármacos para tratar una patología definida.

### El consentimiento informado

Antes de que un nuevo fármaco sea investigado en humanos, la ley señala que se requiere de un documento conocido como consentimiento informado, donde el sujeto o sus representantes autorizan su participación. Los elementos básicos del consentimiento informado incluyen: a) una clara explicación de los propósitos del estudio; b) los procedimientos a seguir, incluyendo los experimentales; c) la descripción de los riesgos y los beneficios anticipados; d) la revelación de procedimientos alternativos apropiados que pudieran ser una ventaja para el sujeto durante el estudio. Por ley se debe ofrecer al participante una clara respuesta a todas sus preguntas, en particular a las que conciernen con los procedimientos empleados, y comunicarle que tiene la libertad para consentir los estudios o abandonar su participación en cualquier momento del proyecto. Éstas y otras normas que actualmente rigen la investigación clínica, aparecen como resultado de las atrocidades cometidas en pro de la ciencia antes, durante y después de la Segunda Guerra Mundial. El Código de Núremberg, la declaración de Helsinki y la Conferencia Internacional de Armonización son documentos internacionales que puntualizan los principios generales, en esencia de carácter ético, que toda persona relacionada con la investigación clínica debe conocer.

### Fases del estudio clínico de un fármaco nuevo

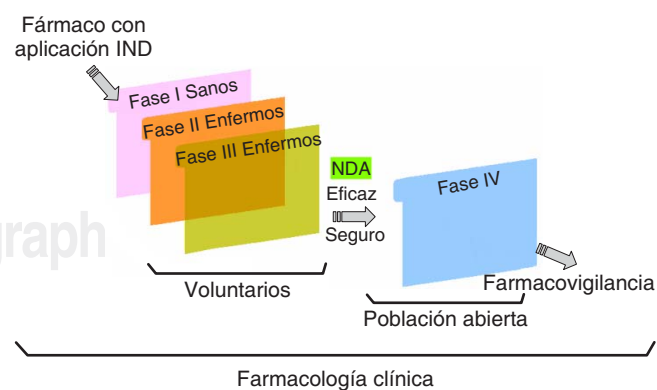
Cuando un fármaco nuevo posee la autorización gubernamental para su investigación en humanos, se inicia el estudio clínico a través de las fases de investigación señaladas en la figura 1 y descritas a continuación.

**Fase I.** Los estudios son realizados principalmente en un pequeño grupo de voluntarios sanos (20-80), por investi-

gadores capaces de evaluar datos farmacológicos y toxicológicos. Los objetivos principales de esta fase son: a) revisar la seguridad al valorar la presencia de efectos dañinos, b) la tolerabilidad al establecer los límites probables de valores de dosis clínicas seguras y c) la farmacocinética al valorar la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco en estudio. En ocasiones en esta fase, las pruebas son realizadas en voluntarios enfermos, sobre todo cuando se espera toxicidad del fármaco, como ocurre con los agentes antineoplásicos, y no es ético exponer a voluntarios sanos a efectos tóxicos predecibles. En la fase I las pruebas no son ciegas, es decir tanto los sujetos en estudio como los investigadores conocen el medicamento que se está administrando.

**Fase II.** Cuando en la fase I son obtenidos resultados confiables, por primera vez el fármaco es estudiado en pacientes con una enfermedad determinada a tratar. Los estudios de fase II en su mayoría, son estudios experimentales aleatorizados y tienen como propósito valorar la eficacia del fármaco nuevo en la enfermedad para la cual es diseñado. En esta fase, el fármaco es administrado a un número relativamente reducido de pacientes con la enfermedad (20-80), revisión cuidadosa de personal calificado para determinar la eficacia y seguridad del fármaco. En esta fase, el clínico necesita estar familiarizado con la patología que se está tratando, y diseña con frecuencia un estudio ciego en donde los pacientes desconocen el tratamiento. Además del grupo que recibe el fármaco nuevo, se incluye otro grupo que recibe el fármaco de referencia (control positivo). Probablemente esta fase es la prueba más crucial en el desarrollo y evaluación de un fármaco nuevo. La decisión para proceder con ensayos clínicos en grandes poblaciones, se toma en esta fase que emplea un número limitado de pacientes. La carencia de eficacia clínica es una razón común para continuar el estudio.

**Fase III.** Los estudios de la fase I y II proveen información razonable para discontinuar o continuar con el desarrollo del nuevo fármaco. Si esto último fuera el caso, el



**Figura 1.** Las 4 fases secuenciales reconocidas en los estudios clínicos de nuevos fármacos.

patrocinador se reúne con personal de las agencias regulatorias y discuten los planes para la fase III. En esta fase, los ensayos clínicos controlados son conducidos por investigadores calificados que controlan una gran población de pacientes, con el propósito de obtener datos que sustenten o no la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco con respecto a un fármaco de referencia. Más de 150 clínicos pueden participar y supervisarán a más de 1,000 a 3,000 pacientes, por esta razón los ensayos que se diseñan tratan de disminuir los errores ocasionados por el sesgo de ambos. En consecuencia se diseñan estudios doble ciego y cruzado. Estos estudios son difíciles de organizar y extremadamente costosos, y a menudo duran de 2 a 10 años con un promedio de cinco, particularmente si el tratamiento es diseñado para retardar la progresión de una enfermedad crónica. Algunas reacciones adversas pueden observarse por primera vez en esta fase, como por ejemplo los efectos tóxicos producidos por procesos inmunológicos. El proceso completo de los ensayos clínicos se realiza apegado a guías internacionales publicadas por la Conferencia Internacional de Armonización por sus siglas en inglés (ICH) International Conference on Harmonization, en las cuales se logra un acuerdo sobre una buena práctica clínica. Estas guías contienen una mezcla de políticas, principios y procedimientos con calidad ética y científica internacional, para diseñar, dirigir, registrar e informar acerca de estudios clínicos. Su cumplimiento en los estudios de investigación clínica aseguran que los derechos, seguridad, métodos de colección de datos, registro de información, la documentación y el análisis estadístico están bien soportados, pero sobre todo son creíbles. Por esta razón las agencias regulatorias las toman como guías para normar y regular los estudios clínicos. Las guías de las buenas prácticas clínicas mantienen las normas unificadas entre la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos por las autoridades reguladoras en esas jurisdicciones. Con este código ético, científico y regulatorio se anticipa la protección del ser humano.

Cuando el patrocinador está convencido de que los datos obtenidos en la fase III justifican aprobar el fármaco como eficaz y seguro para el uso propuesto, solicita una aplicación de un nuevo fármaco en Estados Unidos; es la FDA quien aprueba y otorga la aplicación NDA (por sus siglas en inglés New Drug Application). El expediente para la aplicación NDA contiene una extensa y detallada compilación de datos preclínicos y clínicos que han sido colectados desde el descubrimiento del nuevo fármaco.

Las agencias regulatorias requieren muestras del fármaco en estudio, el etiquetado y el inserto del envase que lo acompañará en todos los embarques a médicos y farmacias. Todo ello para satisfacer las normas de manufactura, y proveer al público las guías aprobadas por las agencias regulatorias sobre cómo utilizar el nuevo medicamento.

**Fase IV.** La responsabilidad del patrocinador y de las agencias regulatorias sobre el medicamento aprobado, no termina con la comercialización y venta del producto, sino que continúa durante todo el periodo de su uso clínico. Aunque no hay una definición aceptada sobre la fase IV, este término comúnmente se aplica a todos los aspectos de investigación que son posteriores al otorgamiento de la aplicación NDA, y a la disponibilidad del nuevo fármaco para su extenso uso clínico en población abierta. Durante esta fase, las solicitudes del patrocinador de que la eficacia y seguridad del nuevo medicamento aparezcan en folletos en inglés (brochures) y anuncios, son revisadas y aprobadas por las agencias regulatorias. Pero más importante, esta fase se refiere a la vigilancia continua de la seguridad del nuevo medicamento en las condiciones reales de uso en un gran número de pacientes. Es de gran importancia que el patrocinador informe a las agencias regulatorias cada 3 meses, durante el primer año, cada 6 meses durante el segundo y posteriormente cada año, sobre los estudios clínicos realizados con el nuevo medicamento, sobre la cantidad de medicamento distribuido y anuncios de los mismos, sobre los efectos colaterales, daños, reacciones alérgicas o tóxicas y fracasos que ha tenido el nuevo medicamento para ejercer su acción farmacológica esperada. También es importante señalar, que las publicaciones periódicas indizadas en el Med Line son la principal fuente de información clínica acerca de los nuevos medicamentos. Esta información puede incluir indicaciones, contraindicaciones o datos nuevos de toxicidad grave que debe ser reconocida no sólo por las compañías farmacéuticas y las agencias regulatorias, sino también por los clínicos que emplean el nuevo fármaco. El profesional de la medicina debe estar familiarizado con estas fuentes de información y capacitado para valorarlas. Toda la información recopilada por el patrocinador durante esta fase, debe ser transmitida a las agencias regulatorias, la Secretaría de Salud en la ciudad de México a través de COFEPRIS, tienen la responsabilidad de asegurar que los nuevos medicamentos son eficaces y seguros en el uso clínico cotidiano. El análisis de la presentación informada sobre la identificación de importantes efectos adversos (farmacovigilancia), puede limitar el uso del nuevo medicamento a un grupo de pacientes particulares, o definitivamente retirarlo del mercado.

Un resumen de la predominancia de algunos aspectos importantes que son cubiertos durante las diferentes fases de investigación clínica se presenta en la figura 2.

#### **Tiempo y costo de los estudios clínicos**

El tiempo que transcurre entre la presentación de una solicitud de patente, y la aprobación para la venta de un nuevo medicamento, puede ser hasta de 12 años y el costo asciende de 500 a 1,000 millones de dólares. Aun considerando que tanto el tiempo como el costo, puedan estar con-

cientemente *sobreestimados* por las compañías farmacéuticas para encarecer el precio del medicamento, ambos factores no dejan de ser determinantes para que una empresa decida investigar un mayor número de nuevos fármacos. El factor tiempo es fundamental debido a que la patente del fármaco en la mayor parte de los países tiene una vigencia de 20 años, durante los cuales la compañía farmacéutica tiene los derechos sobre la venta del medicamento. Cuando la patente expira, otras compañías que no han soportado el costo de la investigación clínica, son libres para manufacturar el fármaco y venderlo como producto genérico sin pagar regalías al propietario original de la patente. Los laboratorios productores de genéricos, solicitan a las agencias regulatorias de su jurisdicción, la aplicación de genéricos para colocarlos dentro del mercado. Uno de los requerimientos solicitados para que las agencias regulatorias aprueben la venta de dichos productos, es la realización de pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia. En México a este tipo de fármacos se les otorga la aplicación de genéricos inter-

cambiables y en los Estados Unidos la FDA otorga la aplicación ANDA (Abbreviated New Drug Application) a los genéricos que cumplen con los requerimientos. Ante esta competencia, la compañía farmacéutica patrocinadora protege legalmente su marca comercial por tiempo indefinido, y apuesta al impacto postmarketing que deja el nombre comercial del fármaco en los médicos y consumidores. En consecuencia, la industria farmacéutica invierte más en campañas de comercialización, dando a sus nuevos medicamentos nombres comerciales que se recuerden con facilidad, más que en la investigación de nuevos fármacos. En el siguiente cuadro se resumen los tipos de aplicaciones otorgados a los fármacos por la FDA.

### Fármacos «huérfanos»

Con este nombre se designa a los fármacos que se investigan para aplicarlos en el tratamiento de enfermedades poco frecuentes. La complejidad de la enfermedad tratada, y el limitado potencial de consumo que tendrá el fármaco huérfano, hacen difícil la investigación, el desarrollo y la venta de estos productos. Por tales motivos la FDA, mantiene una oficina que brinda especial asistencia y da concesiones a científicos interesados en desarrollar y obtener la aplicación de un nuevo fármaco huérfano.

### Presente y futuro de los nuevos fármacos

No obstante que ha mejorado la tecnología para valorar nuevos fármacos, y a pesar de los costos escalonados, el número de nuevos fármacos con aplicación NDA año con año ha declinado. Las causas de este hecho no han sido establecidas, y las especulaciones publicadas involucran a la industria farmacéutica y a las agencias regulatorias. Un punto de vista optimista, señala que los pocos fármacos aprobados para la venta, son mejores debido a que su desarrollo se apega estrictamente a las normas éticas, científicas y regulatorias que rigen los ensayos clínicos. Además, recientemente nuevos fármacos sintéticos se han desarrollado en nuevos blancos, y su aplicación clínica ha demostrado que tienen una mayor contribución en el cuidado de los pacientes. Ejemplo de ello son los inhibidores selectivos de la



**Figura 2.** Predominancia de algunas características generales en las tres fases de los estudios clínicos de un nuevo fármaco.

| Aplicación   | Significado de las siglas            | Fármaco                  |
|--------------|--------------------------------------|--------------------------|
| IND          | Investigational New Drug application | En investigación clínica |
| NDA          | New Drug Application                 | Nombre comercial®        |
| ANDA         | Abbreviated New Drug Application     | Genérico                 |
| OCD          | Over the Counter Drugs               | De venta libre           |
| Orphan Drugs | Fármaco huérfano                     | De uso limitado          |
| Supplements  | Suplementos                          | Adicionado               |

recaptura de serotonina o los anticuerpos monoclonales diseñados por ingeniería genética. Además, con el rápido desarrollo de la biología molecular, la genómica y la informática se tiene una alta expectativa de descubrir y desarrollar más y mejores fármacos. Se espera que en un futuro cercano la biotecnología, la robotización, la nanotecnología y el estudio del blanco farmacológico en los ensayos farmacológicos, impacten el desarrollo de nuevos medicamentos que serán mejores para el bienestar del ser humano.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Lic. Andi Espinoza Sánchez por su apoyo en el diseño de figuras.

## Referencias

1. Antal J. Take-over of the risk-benefit by the clinical study subject and its regulation. *Orv Hetil* 2005; 146(26): 1399-404.
2. Anonymous. WMA 2000 Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2000; 284: 3043-45.
3. Atuah KN, Hughes D, Pirmohamed M. Clinical pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. *Drug Saf* 2004; 27(8): 535-54.
4. Bhattaram VA, Bonapace C, Chilukuri DM, Duan JZ, Garnett C, Gobburu JV, Jang SH, Kenna L, Lesko LJ, Madabushi R, Men Y, Powell JR, Qiu W, Ramchandani RP, Tornoe CW, Wang Y, Zheng JJ. Impact of pharmacometric reviews on new drug approval and labeling decisions—a survey of 31 new drug applications submitted between 2005 and 2006. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(2): 213-21.
5. Cahana A, Romagnoli S. Not all placebos are the same: a debate on the ethics of placebo use in clinical trials *versus* clinical practice. *J Anesth* 2007; 21(1): 102-5.
6. Castel JM, Figueras A, Vigo JM. The internet as a tool in clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(6): 787-90.
7. Chawla PS, Kochar MS. What's new in clinical pharmacology and therapeutics. *WMJ* 2006; 105(3): 24-9.
8. Dal-Re R, Costa J. Informing clinical trials participants about the results. *Med Clin* 2007; 128(10): 375-8.
9. Day S, Green S, Machin D. (eds). *Textbook of clinical Trials*. New York: John Wiley & Sons, 2004.
10. Dickson M, Gagnon JP. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3: 417-429.
11. DiMasi JA. New drug development in the United States from 1963 to 1999. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 286-296.
12. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004, 429: 464-468.
13. Giacinti L, Lopez M, Giordano A. Clinical trials. *Front Biosci* 2006; 11: 2918-23.
14. Gray JD, Danoff D, Shepherd AM. Clinical pharmacology education: looking into the future. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(2): 305-8.
15. Herman ZS. Progress and dilemma of contemporary clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43(1): 43-50.
16. Huang SM, Temple R, Throckmorton DC, Lesko LJ. Drug interaction studies: study design, data analysis, and implications for dosing and labeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81(2): 298-304.
17. Katz R. FDA: evidentiary standards for drug development and approval. *Neuro Rx*. 2004; 1(3): 307-16.
18. Knowles J, Gromo G. Target selection in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(1): 63-69.
19. Kuhlmann J. Clinical-pharmacological aspects to accelerate the development process from the preclinical to the clinical phase/ 2nd communication: promising strategies. *Arzneimittelforschung* 2004; 54(6): 307-13.
20. Lemaire F. Patient care versus research: does clinical research provide individual benefit to patients enrolled in trials?. *Curr Opin Crit Care* 2004; 10(6): 565-9.
21. Lesko LJ. Paving the critical path: how can clinical pharmacology help achieve the vision? *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(2): 170-7.
22. Moscucci M et al. Blinding, unblinding, and the placebo effects: An analysis of patients' guesses of treatment assignment in a double-blind clinical trial. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 43: 290.
23. Peck C. Preventing post marketing changes in recommended doses and marketing withdrawals. *Ernst Schering Res Found Worksho* 2007; (59): 209-16.
24. Reichert JM. Trends in development and approval times for new therapeutics in the United States. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 695-702.
25. Sakamoto J, Morita S. From translational research to a large randomized clinical trial: a long and strenuous way from bench to bedside. *Nagoya J Med Sci* 2007; 69(1-2): 9-16.
26. Shaughnessy M, Beidler SM, Gibbs K, Michael K. Confidentiality challenges and good clinical practices in human subjects research: striking a balance. *Top Stroke Rehabi* 2007; 14(2): 1-4.
27. Shulman, SR, Hewitt P, Manocchia M. Studies and inquiries into the FDA regulatory process: a historical review. *Drug Inf J* 1993; 29: 385.
28. World Medical Association Declaration of Helsinki (1996) [http://www.va.gov/over/docs/compendium\\_1/files Helsinki 96 htm](http://www.va.gov/over/docs/compendium_1/files_Helsinki_96.htm).

www.medigraphic.com

Disponible en versión completa en:

[www.medigraphic.com/fac-med](http://www.medigraphic.com/fac-med)