

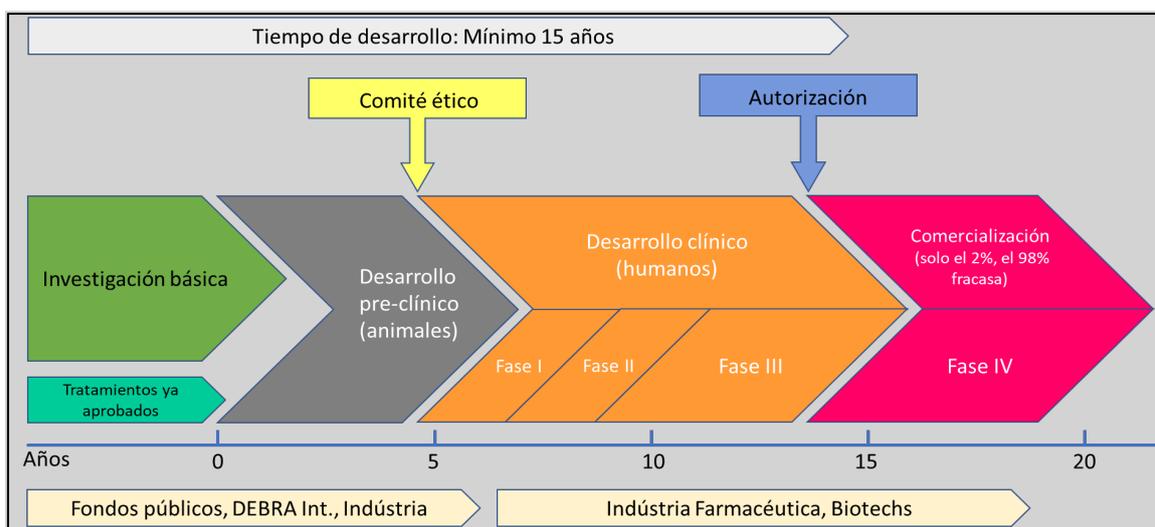
I.

Ensayos clínicos e investigación en EB en España

Este documento quiere hacer más cercanos algunos conceptos relacionados con investigación y ensayos clínicos. También dar a conocer los grupos de investigación que están investigando la EB en España, así como informar de los ensayos clínicos que actualmente están aún en desarrollo en nuestro país.

El proceso de investigación y los ensayos clínicos

Como sabéis, nuestra Asociación siempre ha apostado por la investigación y el desarrollo científico. Esta parte del documento intentará explicar y poner en perspectiva el proceso de desarrollo de la Investigación y los ensayos clínicos: ¿qué se estudia en cada fase?, ¿cuánto tiempo conlleva?, ¿qué inversión se necesita?, etc.



Adaptación figura DEBRA Internacional (Sandra Eder)

Con el gráfico que se muestra se quiere reflejar las distintas fases en la investigación y el orden en el que se llevan a cabo. Como se destaca en la barra superior gris y la línea temporal, el proceso de investigación y los ensayos clínicos no son algo que se desarrolle rápido.

Al ver publicada una noticia o un artículo, muchas personas os preguntáis cuánto tiempo pasará para poder iniciar un ensayo clínico o para que esa terapia esté disponible. Desde la Asociación queremos ser claros y no dar falsas esperanzas. Así pues, y sin ánimo de desanimar, este proceso suele llevar mucho tiempo, muchos años (mínimo 15 años según datos de DEBRA Internacional). Hasta puede ser que ese descubrimiento no siga adelante en las siguientes fases (os explicamos las razones a continuación).

Pero siempre hay que mirar las cosas desde todos los prismas. Cada experimento fallido, cada protocolo que requiere meses o años para perfeccionarlo, etc, son granitos de arena y más

conocimiento que el personal científico y clínico aporta para avanzar hacia nuevos tratamientos. O puede que algún día, una cura para la EB.

En el proceso de investigación y desarrollo de un fármaco o terapia, hay que diferenciar 4 fases:

1. Investigación básica o Fase de descubrimiento.
2. Desarrollo Preclínico (animales).
3. Desarrollo clínico (humanos). Autorización y comercialización.

2.La investigación básica o fase de descubrimiento

Cuando alguien nos habla de investigación básica, de lo costosa que es económicamente, y el tiempo que se necesita para ver los frutos de sus resultados, a veces solemos pensar “¿...y esto, para qué?”. Al ser una investigación destinada a ampliar el conocimiento científico sin perseguir una aplicación práctica, cuesta ver su utilidad. Sin embargo, será el fundamento de cualquier otra ciencia y técnica más aplicada. Es decir, no se podrían desarrollar ensayos clínicos en humanos sin antes tener evidencias científicas. Esto lo da la investigación básica junto con los estudios en animales (preclínicos). Como bien se sabe, no se empieza la casa por el tejado.

Si el desarrollo de nuevo conocimiento científico es un proceso largo y con una tasa de éxito muy baja, el descubrimiento de un nuevo fármaco o terapia lo es aún más. Se estima que solo 250 de cada 10.000 compuestos de la etapa de investigación básica pasan a la fase de investigación preclínica (animales). Y solo el 2% de fármacos son aprobados y comercializados.

3. Desarrollo preclínico (animales)

Una vez descubierto un nuevo compuesto o una nueva terapia que puede ser eficaz para el tratamiento de una enfermedad, no se prueba en humanos directamente. Primero se analizan los efectos y posible toxicidad en organismos vivos como son los ratones o el pez cebra. Los organismos reguladores como la EMA (Agencia Europea del Medicamento) o la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) exigen que antes de hacer ensayos clínicos en personas, el compuesto o terapia haya pasado esta fase de prueba en animales.

Muchas veces, las expectativas para tratar una enfermedad con ese compuesto o terapia se desmoronan cuando se prueban en organismos vivos (experimentos *in vivo*). Muchas veces, el potencial fármaco o bien no funciona, o es tóxico, o no llega al tejido dónde debería actuar, o simplemente el sistema inmune del animal lo destruye. De ahí la importancia de esta fase, ya que experimentos muy prometedores *in vitro* (en sistemas artificiales), prueban no ser efectivos o bien son tóxicos cuando los testas en un organismo vivo. Y esta fase evita que estas reacciones se den en seres humanos.

Cuando algo no funciona en la fase preclínica, hay que seguir investigando para encontrar lo que falla, o bien volver a empezar para encontrar un nuevo compuesto. De ahí que sea tan costoso económicamente y se tarde tanto en ver los frutos de esta fase de investigación.

Existe la posibilidad de acortar tiempo y costes en estas fases con el llamado “reposicionamiento”. En este caso, se cogen medicamentos ya aprobados para cierta enfermedad y se intenta demostrar la eficacia para otra enfermedad distinta en organismos vivos (estudios preclínicos). Puesto que ya ha pasado todas las fases y se conocen datos sobre toxicidad, entre otros, las entidades reguladoras permiten acortar el proceso.

4. Desarrollo clínico (humanos). Autorización y comercialización.

Los ensayos clínicos son el centro de todos los avances médicos ya que estudian cómo actúa (si funciona y si es seguro) un potencial fármaco o terapia en las personas.

Antes de empezar un ensayo clínico, las agencias reguladoras estudian todos los resultados obtenidos durante las fases de investigación y preclínica. Además, se debe presentar una descripción detallada y la planificación del futuro ensayo clínico (protocolo). Toda esta información tendrá que ser autorizada por la AEMPS, pero también será supervisada por comités éticos de investigación clínica. Estos garantizarán el respeto de los derechos y el bienestar de los pacientes.

También se hará el reclutamiento de los pacientes voluntarios/as. Estos tendrán que reunir unas condiciones llamadas criterios, para poder participar. Estos criterios incluyen factores como la edad, sexo, tipo de enfermedad, etc, así como otros criterios médicos. Estas condiciones, llamados criterios de inclusión y exclusión, sirven para identificar a las personas adecuadas para que el personal clínico e investigador pueda encontrar la información nueva que necesitan.

Si el/la paciente decide participar en el ensayo clínico, deberá firmar el consentimiento informado que describe en detalle todos los pasos que se van a seguir (protocolo). También describe los riesgos que pueden ocurrir si se sigue ese protocolo de investigación. Este documento no es un contrato, por lo que los/las voluntarios/as tienen la libertad de salir del ensayo en cualquier momento.

5. Las distintas fases de los ensayos clínicos

- **Fase I:** En esta fase se administra por primera vez el fármaco a personas y se comprueba si el fármaco es seguro. Estos estudios sirven como guía para saber la vía y pauta de administración. Para ello se evaluarán los efectos secundarios, la tolerancia, la mejor forma de administración de la medicación y se determinarán dosis seguras. Normalmente suelen participar grupos reducidos de personas.
- **Fase II:** En esta fase se analiza si el fármaco funciona. Es decir, además de evaluar la seguridad, también se determinará su eficacia. Su duración es levemente más prolongada que los estudios de la Fase I. A veces se suelen hacer al mismo tiempo la Fase I/II.
- **Fase III:** En esta fase se verifican la seguridad y eficacia del fármaco. Si se da el caso, se compara con tratamientos ya disponibles para ver si es mejor. En esta fase, el fármaco

se prueba en un número más elevado de participantes. Si los resultados obtenidos en esta fase son suficientes y positivos, las agencias reguladoras de medicamentos pueden conceder la autorización del fármaco.

- **Fase de Aprobación y Registro:** se solicita a las agencias reguladoras la autorización para la comercialización. Los informes suelen ser muy largos y deben contener toda la información recopilada desde la fase de investigación.
- **Fase IV:** Una vez autorizado el fármaco y después de su comercialización, se hace un seguimiento detallado de los efectos que el fármaco pueda dar. De esta manera se sigue comprobando que el compuesto es seguro y eficaz. Esto se llama “farmacovigilancia”, y se creó para registrar la aparición de nuevas reacciones adversas por la presencia de nuevas variables como el uso prolongado, la interacción con otros fármacos o el uso en edad pediátrica.

6. Y una vez se ha finalizado en ensayo clínico, ¿qué pasa?

Cuando el ensayo clínico finaliza, el equipo clínico y de investigación analiza los datos y resultados y los prepara para darlos a conocer a la comunidad científica y a la población. La EMA (European Medicines Agency) es la organización responsable en Europa de velar por la seguridad y eficacia de los medicamentos. Esta exige que los resultados de los ensayos clínicos sean puestos a disposición del público en el espacio de un año tras el fin del ensayo. Lo mismo hace la FDA (Food and Drug Administration) en EEUU o la AEMPS en España. Sin embargo, hacer cumplir esta norma es complicado y a menudo cuesta obtener información sobre resultados de algunos ensayos clínicos ya completados.

Con los resultados, el equipo de investigación decidirá qué pasos tomar. Si el tratamiento no ha demostrado ser eficaz o seguro, se seguirá investigando en ese compuesto o terapia o bien se centrarán en uno nuevo. El 98% de los fármacos o tratamientos que se prueban en ensayos clínicos no llegan a la fase de autorización. Sin embargo, la información recabada en los estudios “fallidos” es muy útil para la comunidad científica y clínica y son parte del camino del desarrollo científico.

Participar en los ensayos clínicos ofrece la oportunidad de ayudar a la comunidad científica a desarrollar nuevos tratamientos para otras personas en el futuro. A su vez, pone a disposición la posibilidad de recibir un tratamiento nuevo que puede ayudar a mejorar la calidad de vida de la persona voluntaria.

Una vez ya se han completado con éxito las 3 fases de un ensayo clínico se pedirá la aprobación del fármaco a la EMA o la FDA. Si la decisión es favorable se entrará en el proceso de negociación de precio y reembolso que llevará a cabo la farmacéutica con cada país europeo. En esta negociación se decidirá si el fármaco pasa a ser financiado por el Sistema Nacional de Salud, y a qué precio.

Ensayos clínicos activos en España

Hoy en día, en España, hay **registrados 7 ensayos clínicos** dirigidos a personas con EB. Estos 7 ya han sido terminados o completados y actualmente no hay ningún ensayo clínico activo (pendiente de reclutar o de empezar) en España. Aun así, estad atentos/as a esta parte de la página web porqué iremos subiendo todas las novedades!

BIBLIOGRAFÍA

<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>

<https://clinicaltrials.gov/>

<https://foxtrialfinder.michaeljfox.org/es/understanding-clinical-trials/clinical-trials-101/>

<https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/los-ensayos-de-investigacion-clinica-y-usted-preguntas-y-respuestas/index.shtml>

https://www.msdsalud.es/Assets/docs/dossier_msds/proceso-aprobacion-farmaco.pdf

Si queréis más información, tenéis a vuestra disposición a Núria, nuestra doctora en biología, encargada de todo lo relacionado con investigación en DEBRA España.