
Ensayos clínicos y grupos de presión

Cristina Avendaño Solà

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital "Clínica Puerta de Hierro". Madrid

Introducción

Clásicamente se ha considerado que los protagonistas principales del diseño de los ensayos clínicos con nuevos medicamentos son las autoridades sanitarias y las compañías farmacéuticas. Las primeras establecen los requisitos para que los fármacos demuestren, mediante ensayos clínicos, la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos y evalúan los resultados de tales ensayos. Las segundas son las responsables de prácticamente la totalidad de la investigación y desarrollo de nuevos productos y, por tanto, las responsables de diseñar y realizar los ensayos clínicos así como de analizar y presentar los resultados. Un tercer protagonista fundamental es el médico investigador que va a llevar a cabo el ensayo clínico con sus pacientes, enmarcado en su práctica asistencial habitual y según el estado actual del conocimiento sobre la enfermedad y su tratamiento. Finalmente, intervienen también los Comités Éticos de Investigación Clínica. Tanto los investigadores como los comités discrepan a veces de planteamientos previamente consensuados entre la industria farmacéutica y las autoridades reguladoras (algunos ejemplos actuales de conflicto son el uso de placebo en depresión y esquizofrenia o el caso de la necesidad de biopsias óseas en los ensayos con medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis).

En los últimos tiempos están apareciendo otros agentes en este escenario. Existe una creciente demanda de realizar ensayos clínicos independientes para resolver dudas sobre el mejor abordaje terapéutico en determinadas situaciones, no necesariamente enfocados a un fármaco concreto y no necesariamente del interés de las compañías farmacéuticas. Así, diversas organizaciones y sociedades científicas aparecen como responsables del diseño y realización de ensayos clínicos relevantes en cáncer (EORTC) o en enfermedades cardiovasculares.

Y, finalmente, han surgido con fuerza las organizaciones de consumidores y los grupos de pacientes.

Las organizaciones de consumidores y los grupos de pacientes representan intereses bastante distintos. Podríamos decir que las primeras ven el medicamento como un riesgo, y su preocupación es que los medicamentos que se autorizan se utilicen correctamente y que se proporcione a los usuarios la suficiente información al respecto. Por el contrario, los grupos de pacientes ven el medicamento como una posible solución y su preocupación es el acceso pronto y amplio a la medicación, estando dispuestos a correr el riesgo con un fármaco ineficaz y tóxico ante la mínima posibilidad de que mejore su pronóstico.

En nuestra memoria reciente están los casos de varios fármacos para enfermedades graves, en cuyo registro ha influido sin duda la presión de las asociaciones de pacientes. A raíz de estos casos (beta interferón para esclerosis múltiple, riluzol para esclerosis amiotrófica, tacrina y donepezilo para la enfermedad de Alzheimer y algunos otros) se ha planteado la siguiente situación "perversa": enfermedad grave incapacitante o mortal para la que se empieza a investigar un nuevo fármaco. Se dispone de los resultados preliminares de un ensayo clínico en fase II, a corto plazo, utilizando únicamente variables subrogadas, pero que aporta promesas de eficacia. En ese momento, los resultados se presentan en un congreso internacional, los medios de comunicación se hacen eco del descubrimiento y, acto seguido, empieza una demanda creciente por parte de los pacientes. Los enfermos y sus familiares, organizados en asociaciones, pueden presionar de forma eficaz en el ámbito político. En esta presión interviene también la compañía farmacéutica y la opinión pública general, informada a través de los medios, y de ordinario dispuesta a que los pacientes graves puedan disponer de una medicación que se presume eficaz, sin trabas burocráticas y a poder

ser de forma gratuita. Finalmente, el fármaco se aprueba, con unos datos poco robustos sobre su eficacia y seguridad, y ya no es posible privar a los pacientes de tal fármaco, a veces incluso a grupos de pacientes menos seleccionados que los incluidos en los ensayos clínicos, y, por tanto, con aún menos garantías de eficacia. Llegados a este punto, la realización de posteriores ensayos clínicos confirmatorios de eficacia se convierte en bastante complicada. Ahí radica la perversidad de la situación, que nos instala en unos gastos económicos importantes debidos a un producto que aporta beneficios marginales y de relevancia dudosa o desconocida y que además condiciona de forma importante toda la investigación subsiguiente.

En cualquier caso, los pacientes están intervinendo últimamente en muchos aspectos de la investigación clínica y del registro de medicamentos, más allá de este ejemplo citado. A continuación vamos a comentar algunas circunstancias concretas.

Influencia sobre la determinación de líneas de investigación: el caso de las enfermedades poco frecuentes

La industria farmacéutica es la responsable del desarrollo de prácticamente todos los nuevos fármacos que alcanzan el mercado¹. Por ello, no es de extrañar que los esfuerzos de investigación y desarrollo farmacéuticos se centren en patologías comunes y/o crónicas, que podríamos llamar “rentables”: aquellas con mercado suficiente para permitir que la compañía farmacéutica recupere la inversión realizada y obtenga además beneficios. La otra cara de la moneda son las enfermedades que se ha dado en llamar “huérfanas”, precisamente por la falta de interés que pueden tener en ellas las compañías farmacéuticas. Se estima que el 10% de la patología humana la causan estas enfermedades poco frecuentes, de las que existen alrededor de 5.000 distintas². Además de las enfermedades poco frecuentes, en este cajón de las enfermedades “huérfanas” se incluyen también muchas enfermedades tropicales que, a pesar de su frecuencia, son propias de países pobres, por lo que de nuevo nos encontramos ante la previsión de que no se vayan a obtener suficientes beneficios tras la eventual comercialización del nuevo medicamento. Igualmente, las agencias públicas de financiación y los propios investigadores tienen tendencia a abandonar estas

enfermedades por el menor impacto que supone un incremento en su conocimiento si se compara con la relevancia de los avances en otras áreas (enfermedades cardiovasculares, cáncer,...). En EE.UU. existe desde hace años una asociación para el apoyo de pacientes y familiares de pacientes con enfermedades raras –la *National Organisation for Rare Diseases* (NORD)–, que ha logrado algunos avances considerables en el conocimiento y difusión de la información disponible acerca de estas enfermedades, primer paso importante para la atención de los pacientes. Pero, además, ha tenido su papel en la sensibilización de la opinión pública y de la Administración, la cual, entendiendo que estos pacientes tienen el mismo derecho que otros a que se investigue sobre sus posibilidades terapéuticas, asume la responsabilidad de incentivar a las compañías farmacéuticas para que inviertan en tales investigaciones. En Europa, tanto este movimiento como las acciones reguladoras apropiadas están despegando actualmente. Así, existen fondos asignados para la investigación en enfermedades huérfanas en Europa en el 5º programa marco de I+D y existe una propuesta de legislación para dotar de ventajas a las compañías farmacéuticas que investiguen en medicamentos huérfanos: exclusividad del mercado, exención de tasas, apoyo técnico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) y otros³. En cuanto a los pacientes, existía la *European Alliance of Genetic Support Groups* y ha nacido recientemente la más global EURORDIS, cuyas actividades en pro de la investigación en enfermedades raras son cruciales.

Aceleración de los trámites de registro de los medicamentos

El caso paradigmático fue el registro de la zidovudina (AZT) por la FDA en 1987. Entre junio y diciembre de 1985 se realizó la fase I, que incluyó a 33 pacientes. En febrero de 1986 se inició el primer estudio fase II que seleccionó de forma aleatoria a 300 pacientes y que se interrumpió en septiembre de ese mismo año al llegar a la diferencia de 19 muertes en el brazo placebo frente a una sola muerte en el brazo AZT. Una semana después, se autorizó el inicio de un protocolo de tratamiento que incluyó a 4.000 pacientes. Finalmente, en marzo de 1987, la FDA autorizó el AZT, en un tiempo récord de 107 días, en el que la propia FDA ha estimado que consumió el equivalente

a 8 años de trabajo de plantilla con un coste aproximado de 600.000 dólares. En esta aceleración del proceso, los grupos de pacientes con SIDA tuvieron sin ninguna duda, y como es por todos conocido, un papel decisivo.

Todas las administraciones que autorizan nuevos medicamentos tienen previsto un trámite acelerado para estos casos de enfermedades graves en las que el nuevo medicamento puede aportar un beneficio relevante. Es evidente que los sistemas políticos de nuestro mundo son tremendamente sensibles a estas demandas de la sociedad, que no aceptaría que ocurrieran muertes que pudieran haber sido evitadas. Así, la FDA reglamentó en 1991 su “*fast track*” o la EMEA desarrolló en 1996 su “*accelerated approval*”⁴.

En cualquier caso, estamos asistiendo a un cambio mucho más profundo y relevante que la mera reducción del tiempo que se invierte en el proceso de autorización de un medicamento por parte de las autoridades sanitarias. Me refiero a la minoración de los datos necesarios para alcanzar dicha autorización, como veremos a continuación.

Aprobación de nuevos medicamentos con datos incompletos sobre su eficacia y seguridad

Desde hace ya algunos años, los medicamentos dirigidos a enfermedades graves en las que se necesitan nuevas y mejores armas terapéuticas (cáncer, SIDA,...) se registran con datos preliminares de eficacia y seguridad, tras lo que clásicamente se ha considerado la fase II. Esto implica que los ensayos fase III o confirmatorios se realizan con el producto ya comercializado, lo que tiene implicaciones, entre otras cosas, en el diseño posible de los ensayos, que a menudo ya no puede ser el que sería más eficiente para la demostración de la eficacia del producto⁵.

Esta comercialización precoz de los medicamentos es un hecho en el que sin ninguna duda han intervenido e intervienen las asociaciones de pacientes, y se trata de un arma de doble filo, puesto que frente al beneficio inmediato para algunos pacientes al obtener una medicación que no sería posible de otro modo, nos encontramos con varias desventajas. Entre ellas, el desconocimiento de la relevancia real de esa terapéutica, que se hubiera conocido midiendo variables clínicamente relevantes y a más largo plazo. Seguramente este desconocimiento se irá arrastrando, puesto

que ya no será posible realizar ensayos controlados.

Uno de los casos paradigmáticos puede ser el registro del interferón beta-1b para la esclerosis múltiple. Este producto vio aprobada su comercialización basándose en datos de eficacia provenientes de 124 pacientes en los que se demostraba una disminución de la frecuencia y severidad de los ataques sin alterar la progresión de la incapacidad. Adicionalmente se había objetivado una disminución de las lesiones según resonancia nuclear magnética, variable subrogada no validada. Se han vivido situaciones muy similares con varios antineoplásicos del grupo de los taxoides y otros.

La figura administrativa en el registro europeo que permite esta situación es la de la autorización en circunstancias excepcionales, según el art. 13.2 del reglamento 2309/93 y 4G del anexo a la Directiva 75/318. Se trata de una autorización basada en un expediente que no dispone de los datos completos sobre calidad, eficacia y seguridad. Esta modalidad de autorización contempla que se reevaluará la relación beneficio-riesgo al cabo de un plazo, generalmente al año, tras presentar los resultados de los estudios acordados en la misma autorización.

En el caso del interferón beta-1b, la cantidad y naturaleza de los datos que se consideraron pendientes en la autorización inicial⁶ dan idea de lo poco robusto de la misma.

En nuestro país, la aprobación de este compuesto fue también un ejemplo de la capacidad de presión de los pacientes y de la sensibilidad política a tales presiones. En diciembre de 1994, tras una reunión de la Asociación Española de Esclerosis Múltiple y la DGFP, se aprobó un protocolo de uso del producto que contemplaba su suministro a cargo del Sistema Nacional de Salud, como medicación extranjera, a todos aquellos pacientes que un comité de expertos creado a tal efecto considerara apropiado. Y esto sucedió recién recibido el expediente en la Unión Europea para su evaluación y registro centralizado y, por tanto, sin que todavía hubiera ninguna opinión técnica al respecto ni española ni europea.

Intervención de los pacientes en el diseño de ensayos clínicos

Quizá en ninguna enfermedad tanto como en el SIDA se pueda hablar de la participación de los pacientes en el diseño de los ensayos clínicos. Y no sólo hablamos del diseño de en-

sayos clínicos concretos, sino que hay que tener presente que los grupos de pacientes forman parte de los paneles de asesores de las compañías farmacéuticas y que participan, por tanto, de la estrategia global de desarrollo clínico de los fármacos antirretrovíricos.

Recientemente se ha llegado a un nuevo consenso en Europa sobre los requisitos actualmente exigibles para registrar un nuevo fármaco para el SIDA, y en dicho consenso han intervenido con voz propia las asociaciones de pacientes. El documento que está a punto de aprobar el Comité de Especialidades Farmacéuticas⁷ reconoce como méritos suficientes para justificar el registro de un fármaco la eficacia demostrada en base a variables subrogadas (CD4+ y disminución de la carga viral en ensayos de 24 semanas) y hace hincapié en que es inaceptable el uso de terapias subóptimas como control y en que debe facilitarse el pronto cambio a nuevas combinaciones de tratamientos en aquellos pacientes en los que no haya respuesta.

Acceso a la información sobre ensayos clínicos

De forma global, estamos asistiendo a una importante facilitación del acceso a un gran caudal de información y el área de los ensayos clínicos no es ajena a esto. Simplemente quiero mencionar dos hechos que a mi juicio tienen mucha relación con el tema que nos ocupa.

- Posibilidad de que los pacientes estén perfectamente informados de los medicamentos en investigación y de dónde se están reclutando participantes para determinados ensayos clínicos. Este hecho es común, aunque no exclusivo, de los enfermos de SIDA, que disponen de revistas propias de difusión de la información y de múltiples posibilidades de búsqueda dirigida a través de Internet. No hay duda de que esta disponibilidad de información da una impronta distinta a la relación médico-investigador/paciente.

DISCUSIÓN

J.M. MIRÓ: Desde la óptica de la práctica asistencial y como médico dedicado fundamentalmente al tratamiento de pacientes con sida, creo que el campo de los antirretrovirales constituye una situación especial, muy difícil de abordar y en ocasiones resbaladiza. La

- Por primera vez, las autoridades sanitarias hacen difusión de su informe de evaluación de los nuevos fármacos que acceden al mercado. Esta novedad ha sido introducida por la EMEA, que con sus *European Public Assessment Reports* (EPAR) sobre cada uno de los fármacos que autoriza, publica los datos que avalan cada una de sus decisiones científicas y los somete directamente al escrutinio público.

Después de todas estas consideraciones, creo que debemos aceptar que los grupos de consumidores y pacientes han entrado a formar parte, como un agente más, de los determinantes en el proceso de investigación y autorización de nuevos medicamentos y que, por ello, el diálogo y la colaboración con tales grupos, tanto por parte de las compañías farmacéuticas como por parte de las autoridades sanitarias, se está convirtiendo cada vez más en una actividad imprescindible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dal-Ré R. Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. *Med Clíin* (Barc) 1997; 108: 621-628.
2. Dal-Ré R, Avendaño C. La Unión Europea inicia su camino hacia los medicamentos huérfanos. *Med Clíin* (Barc) en prensa.
3. European Commission. Proposal for a European Parliament and Council regulation on orphan medicinal products. 3º borrador, 1997 (Orphan/EN-03).
4. European Medicines Evaluation Agency (EMA). Accelerated evaluation of products indicated for serious diseases (life threatening or heavy disabling diseases). CPMP/495/96
5. Koopmans PP. Registration of drugs for treating cancer and HIV infection: a plea to carry out phase III trials before admission to the market. *Br Med J* 1995; 310: 1305-1306.
6. European Medicines Evaluation Agency (EMA). European Public Assessment report (EPAR) on Betaferon (Interferon beta-1b). CPMP/590/95.
7. European Medicines Evaluation Agency (EMA). Points to consider in the assessment of anti-HIV medicinal products. CPMP/407/97.

gran presión que generalmente ejercen los pacientes y sus familiares conlleva, desde mi punto de vista, la necesidad de que las autoridades sanitarias aseguren el cumplimiento de los estudios requeridos antes de la autorización de dichas substancias. Más todavía si

se tiene en cuenta que muchas de las variables subrogadas que se utilizan para la valoración de su eficacia, como la carga viral, aportan información sobre la actividad del fármaco a muy corto plazo, mientras se desconoce qué puede pasar con su empleo continuado. Adicionalmente cabe destacar lo difícil que es controlar el cumplimiento de tratamientos múltiples, como sucede con el sida, lo que supone la ingesta de entre 10 y 20 cápsulas o comprimidos al día. No se dispone de estudios sobre dicho cumplimiento a medio y largo plazo, lo que puede repercutir tanto directamente en la eficacia del fármaco como en la aparición de resistencias y, al no existir tratamiento de rescate, facilitar la propagación de la infección con cepas resistentes. Desde la óptica de la toxicidad de los nuevos antirretrovirales, sólo se dispone de información sobre su empleo agudo, por lo que con el tiempo se están observando nuevos efectos indeseables e interacciones medicamentosas. Por ejemplo, se ha descrito recientemente la aparición de diabetes en pacientes que toman inhibidores de la proteasa. El tema de las interacciones adquiere especial interés en este grupo de pacientes que recibe gran número de sustancias y sobre su salud pueden incidir gravemente interacciones farmacológicas desconocidas. Por todas estas circunstancias, creo que se debe ser muy cauteloso a la hora de aprobar los fármacos antirretrovirales.

C. AVENDAÑO: Esa cautela en lo único que se puede convertir es en tutela de los ensayos clínicos, la mayoría de ellos con el fármaco comercializado, que habrá que realizar para responder a los interrogantes planteados. Todos estamos de acuerdo en que los datos con los que los antirretrovirales alcanzan el mercado son preliminares y que, por tanto, generan multitud de dudas. Evidentemente, muchas de estas dudas serán más difíciles de resolver cuando el fármaco está ya comercializado y más aún al tratarse de compuestos que se emplean en asociaciones múltiples. Ello implica la necesidad de desarrollar y agudizar el ingenio antes de la comercialización, puesto que será prácticamente imposible, para este tipo de enfermedades, esperar a disponer de todos los datos de eficacia y seguridad antes de que el fármaco alcance el mercado.

J.A. ARNAIZ: Querría abundar en el tema que ha comentado anteriormente Josep M^a Miró y, concretamente, respecto a las dudas que

los propios médicos tenemos sobre la eficacia de estos fármacos antirretrovirales. Partiendo de ello, creo que el ejercicio del principio de autonomía del paciente, que intenta conseguir el fármaco lo antes posible, se fundamentaría en una autonomía mal entendida. ¿Hasta qué punto esta autonomía del paciente es real, cuando incluso los investigadores dudan de la eficacia de dichos fármacos?

C. AVENDAÑO: La respuesta se basa en el tema de la percepción del riesgo. El riesgo que está dispuesto a asumir el que autoriza el fármaco, el que acepta un protocolo de ensayo clínico o el que participa como investigador son muy diferentes al riesgo que acepta un enfermo con este tipo de enfermedades.

M.V. CAMPS: Me gustaría saber su opinión sobre la información que reciben estos grupos de presión, cómo la consiguen y si es fiable. Al abordar el tema de la autonomía se ha comentado como algo que probablemente se atribuye excesivamente a las personas y que ahora, cuando hablamos de grupos de presión, parece que se les quiera adjudicar una todavía mayor autonomía de lo que es posible. Creo que ello está relacionado con ese flujo de información que parece conferir un grado de seguridad que tal vez no esté del todo fundamentada. En consecuencia, ¿qué papel cree que pueden jugar los medios de comunicación generales en la opinión de los grupos de presión?

C. AVENDAÑO: Desconozco cuál es en la actualidad la relación entre estos grupos y los medios de difusión generales, pero en cuanto a la obtención de la información creo que merece la pena comentar que se trata de comunidades intelectualmente preparadas y que sus redes de información parten de fuentes competentes. Es ilustrativo el hecho de que representantes de tales grupos formen parte de los paneles de asesores de compañías farmacéuticas.

F. DE ANDRÉS: Contrariamente a lo comentado por Josep M^a Miró, creo que en algunas ocasiones los grupos de presión pueden tener más razón que la que se les otorga. Siempre es más fácil exigir que se cumplan ciegamente todos los requisitos para la comercialización de los medicamentos. Sin embargo, ante situaciones de duda sobre la eficacia o algunos aspectos de la toxicidad de un fármaco urgentemente necesario, podría ser más apropiado reconocer las dudas y, de forma excepcional, autorizar su salida al

mercado. Seguramente el requisito clave sea la transparencia, siempre manteniendo la cautela necesaria. Podrían ponerse ejemplos de medicamentos que han sido aprobados bajo circunstancias excepcionales de cuya eficacia seguimos dudando. Tal vez el haberlos aprobado (con duda transparente) acabe considerándose un error. Pero, posiblemente, en otros casos acabemos felicitándonos aunque de entrada parezca que nos hemos precipitado. Sirvan de ejemplo los inhibidores de la proteasa (aprobados más "precipitadamente" en EE.UU. que en Europa), gracias a los cuales, y según la opinión de muchos especialistas en sida, se ha reducido tanto la mortalidad como la morbilidad en los pacientes de la citada enfermedad. Aplazar su aprobación hasta cumplimentar el último requisito habría sido, probablemente, irresponsable e injusto para los pacientes.

J.M. MIRÓ: Sólo quisiera comentar lo importante que en estos casos es transmitir una adecuada información. A ello puede contribuir tanto la existencia de representantes de los grupos de presión en los distintos comités, como la concienciación del propio colectivo de médicos que tratamos a estos pacientes. A este respecto, y después de recientes congresos en Hamburgo y en EE.UU., se percibe una actitud mucho más conservadora por parte de los profesionales ante la rápida aprobación de nuevos tratamientos antirretrovirales. Existen muchos interrogantes sobre la eficacia y la toxicidad de los fármacos y, en base a ello y en función de las posibilidades de cumplimiento por parte del paciente, en ocasiones el tratamiento puede supo-

ner una opción que podríamos calificar de subóptima. El paciente no siempre entiende esta situación y, a menudo, exige lo que está indicado y aprobado. La dificultad en la relación médico-paciente que ello genera creo que podría obviarse, como ha mencionado M^a Victoria Camps, asegurando la máxima información a todos los niveles. Si el paciente supiera que la rápida aprobación de un fármaco nos conduce a un mundo desconocido a largo plazo, ello podría contrarrestar ciertas actitudes agresivas contra la sociedad, las autoridades sanitarias o el médico en particular que le atiende.

C. AVENDAÑO: Las propias autoridades sanitarias son muy explícitas en cuanto al diseño de los ensayos clínicos que se deben realizar durante la que se podría denominar fase III de postcomercialización. Es decir, no sólo se anima a los promotores para que informen, si no que se establecen unas recomendaciones muy estrictas sobre los estudios de interacciones, de cinética, etc. que deben llevarse a cabo y dentro de unos plazos determinados.

O. VILARROYA: Por alusión explícita a los medios de comunicación y su papel en la divulgación de la información y también implícita por la posterior presentación donde comentaré el tema de la democratización de la información experta, me gustaría añadir que, en realidad, más que consumidores de dicha información, los grupos de pacientes se han convertido últimamente en una fuente de información para los medios de comunicación. La democratización de la información científica, a la cual pueden acceder por múltiples medios, ha producido este cambio tan espectacular.