

Investigación clínica en España: retos y oportunidades

Ramón Hernández Molina, Cardiólogo
Experto en Investigación Clínica.
RESAM "Virgen del Carmen" DIAPER

Palabras clave: Investigación clínica, farmacología.

Metas Tecnológicas relacionadas:
MT 0.1.; MT 0.3.

La fase clínica constituye la culminación del desarrollo científico de cualquier molécula, obtenida de forma natural o artificial, que se pretenda utilizar en el futuro como medicamento, tanto de uso humano como de uso animal. Todo el proceso de investigación clínica está basado en la consecución de la evidencia científica, es decir, se trata de evaluar de manera reglada, verificable y reproducible cualquier hecho científico relacionado con la experimentación de la sustancia desarrollo, también llamada sustancia problema.

El desarrollo clínico de una molécula, sustancia natural o procedimiento constará de unas fases prefijadas que se denominan fase preclínica, y fase clínica. La fase preclínica está dividida a su vez en fase A y fase B. La fase A se encarga de conseguir la evidencia científica en el entorno molecular y tisular. La fase B se encarga de trasladar el modelo molecular a los animales en los cuales se evaluará la seguridad y eficacia de la sustancia problema. Es en la fase clínica cuando se traslada toda la información recopilada en la fase preclínica (A y B) a la experimentación en el ser humano. Consta a su vez de cuatro fases: fase I, con voluntarios sanos donde se evalúa la biodisponibilidad, fase II del desarrollo temprano de la aplicación terapéutica, fase III de desarrollo avanzado de la aplicación terapéutica

y finalmente fase IV de recopilación de datos de farmacovigilancia una vez comercializado el fármaco.

Es por tanto imprescindible la correcta realización del desarrollo clínico de cualquier fármaco o procedimiento terapéutico, siempre basado en criterios de evidencia clínica, para poder poner a disposición de la población en general un nuevo compuesto para su uso clínico. Es tan importante la correcta realización de la fase clínica del desarrollo de un compuesto, que incluso ya comercializado un fármaco, se ha tenido en ocasiones que retirar éste del mercado debido a la aparición de efectos adversos en grupos poblacionales determinados o en la generalidad de la población.

Situación de la investigación clínica en España año 2013

En España la investigación clínica se desarrolla fundamentalmente en dos ámbitos. Un ámbito privado que corresponde en su mayoría a los laboratorios farmacéuticos; los cuales constan en su mayoría de unidades de investigación clínica que se encargan del desarrollo científico de sus moléculas. Sus líneas de investigación están lógicamente dedicadas a los fármacos de su propiedad, pudiendo adaptarse o no a las necesidades generales de la población española, puesto que dependen de decisiones puramente empresariales. De hecho, existe un tipo especial de fármacos cuyo desarrollo también es especial, denominados fármacos huérfanos; se trata de aquellos fármacos sin interés comercial pero que son necesarios para la terapia de determinadas enfermedades raras. Dentro del ámbito privado de investigación existe la iniciativa de investigadores o grupos de investigación, los cuales generalmente por una precariedad económica se ven abocados a ceder las líneas de investigación a laboratorios farmacéuticos.

En lo que corresponde a la investigación pública, últimamente se han desarrollado en España centros públicos de investigación como el CNIO¹ y el CNIC², con los cuales se pretende impulsar la investigación de calidad dentro del ámbito estatal. Por otra parte se han establecido redes de investigación de centros públicos

a través de la plataforma CAIBER³, para el desarrollo de líneas de financiación tipo FIS. Como ejemplo de ello se encuentra el grupo RECAVA⁴. No obstante, todos y cada uno de los proyectos que se están desarrollando en el área clínica, deben regirse por criterios de evidencia científica y por tanto deben seguir las fases clínicas anteriormente expuestas de manera fiable, reproducible y verificable.

Una vez culminado el desarrollo clínico, los procedimientos regulatorios en España están afectados por la normativa nacional y europea. El ámbito de decisión nacional está centralizado en la agencia del medicamento, que evalúa el dossier clínico de cada fármaco y emite su decisión de aprobación para el uso terapéutico humano de acuerdo a la normativa establecida. El procedimiento europeo se basa en una aprobación centralizada mediante el sometimiento de un dossier científico a la agencia europea del medicamento (EMA); la cual emite un dictamen de aprobación para los países miembros. Existe un tercer procedimiento que es el de reconocimiento mutuo, mediante el cual una aprobación local en un país puede someterse a la aprobación en un segundo o tercer país de acuerdo al dossier aprobado en el país de referencia.

Actualmente en España la investigación clínica está pasando por una situación de precariedad e inestabilidad. Por un lado, la crisis que nos afecta globalmente ha condicionado enormemente las líneas de financiación de los proyectos en marcha. Por lo tanto, es necesario más que nunca que los proyectos con posibilidades de financiación sean proyectos útiles, rigurosos y con un desarrollo científico realmente de calidad. No se trata de que un ensayo clínico siempre sea exitoso, sino de que ese ensayo sea realmente de utilidad porque el dato que se obtiene de él es un dato consistente científicamente. No se puede realizar una actividad científica en la cual no se hayan seguido todos los pasos que exige la evidencia científica. Por tanto, nunca podremos avanzar desde la fase

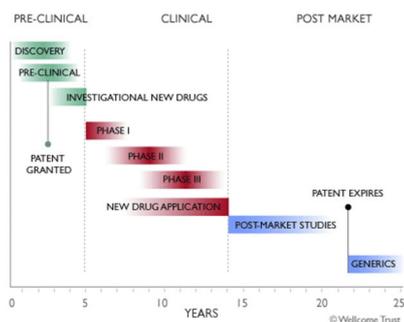


Fig. 1. Fases de investigación clínica. (Fuente: Wellcome Trust).

¹ Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

² Centro Nacional de Investigaciones.

³ Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red.

⁴ Red Temática de Investigación Cooperativa en Enfermedades Cardiovasculares.

clínica correspondiente sin obtener los datos fiables de seguridad y eficacia que son necesarios en la fase previa. Esto, que es el ABC de las operaciones clínicas, generalmente no se sigue con rigurosidad debido a un deficiente conocimiento de las normas regulatorias de las operaciones clínicas que afecta a los grupos de trabajo en investigación. En aquellas agencias estatales en las que sí se aplican criterios de evidencia científica el problema es un problema de alteración de las líneas de financiación por decisiones de diversa índole que incluyen también decisiones políticas.

Oportunidades de actuación en investigación clínica en España

En España, en la actualidad existe un gran campo de desarrollo de investigación clínica. Por un lado la excelencia de los centros sanitarios que existen en nuestro país obliga a la implicación de los mismos en proyectos de investigación clínica de calidad. No se trata sólo de aplicar conceptos como la investigación translacional, sino de desarrollar realmente unidades de investigación que sean capaces de competir en igualdad de profesionalidad con las unidades que tradicionalmente se encuentran en los laboratorios farmacéuticos y empresas de investigación, puesto que estos laboratorios y empresas de investigación ya han demostrado de manera reiterada que se adecuan a un concepto básico en el desarrollo de la investigación clínica: las buenas prácticas clínicas. Estas prácticas normalizadas y armonizadas son las normas que hacen que el desarrollo de un proyecto de investigación responda a la evidencia científica, y por tanto que sus datos sean consistentes de acuerdo a esta evidencia. Solamente en esta situación es cuando los datos obtenidos son útiles y por tanto se pueden usar para avanzar en el proyecto.

Existe una figura muy conocida dentro del ámbito de la industria farmacéutica, que es el auditor, tanto interno como externo. Las auditorías periódicas de los ensayos clínicos de la industria permiten la comprobación eficiente de la calidad del ensayo clínico de referencia y, por tanto, asegurar la eficacia del dato obtenido. Una auditoría periódica en cualquier

línea de investigación, que desafortunadamente ahora mismo no se realiza, nos permitiría asegurar la calidad de los datos y por tanto el correcto uso y la financiación aportada para el desarrollo del proyecto. Como ejemplo práctico podemos hablar de un ensayo fase III cuyo coste independientemente del coste asistencial es de 400.000 € sólo en labores de monitorización y regulatorias, cuyos datos no se pueden utilizar porque hay una incongruencia en el protocolo del estudio en las pruebas que se contienen. Si hiciéramos una extrapolación de este tipo de datos a otros proyectos de investigación en curso con financiación pública comprobaremos fácilmente que un porcentaje amplio de estos ensayos deben ser desechados en cuanto a su utilidad científica por falta de calidad o incongruencia de datos.

Por otra parte sería fundamental una correcta coordinación del desarrollo de cada uno de los proyectos para evitar falta de reclutamiento de pacientes, retraso en este reclutamiento, falta de criterios de reclutamiento, dificultad de recopilación de datos, inconsistencia de los datos o déficit del cálculo de la desviación típica del estudio correspondiente que harán que estos estudios insuficientemente coordinados no puedan ser verdaderamente útiles en la evidencia.

Además, es fundamental promover las líneas de investigación no sólo nacionales, sino internacionales. La existencia de una aprobación centralizada europea y de fondos de financiación específicos europeos obliga a que se estimule y se desarrollen los grupos cooperativos internacionales, sobre todo en aquellos campos de especial interés para el tratamiento de patologías generales de la población europea. Por tanto, este es un mecanismo sumamente útil de potenciación de las líneas de investigación, de normalización del gasto público dedicado a la investigación, la armonización de procedimientos, y fundamentalmente para reforzar la evidencia científica del dato obtenido.

Oportunidad en el ámbito de la defensa nacional

Existe un decalaje tradicional en nuestras estructuras de Defensa que hace que se establezca una apuesta

decidida en el desarrollo de las actividades de I+D que puedan tener una utilidad validada en las áreas de interés estratégico que componen los diferentes sistemas. Este impulso constante de las actividades de I+D en el ámbito de la Defensa en España hace que exista un sistema establecido de normas regulatorias aplicables a diferentes sistemas. Pero también esta especial organización es claramente ampliable al ámbito de las operaciones clínicas ya que existe una red organizada de centros hospitalarios militares de Defensa que, por sus estándares de calidad asistencial, por acreditación docente, por sus antecedentes históricos en investigación preclínica y por su funcionamiento sinérgico, los

Buenas prácticas Clínicas (GCP)

Un estándar en el diseño, realización, monitorización, auditoría, registro de datos, análisis y reporte de los Ensayos Clínicos, que proporciona la certeza de que los resultados de los datos y reportes obtenidos de los mismos son creíbles y veraces, y que los derechos, integridad y confidencialidad de los sujetos del ensayo se ha protegido en su totalidad

hacen particularmente idóneos para establecer una estructura organizada y sistematizada de operaciones en ensayos clínicos que permita coordinar, organizar, gestionar y sistematizar toda la constelación de actividades clínicas que, en forma de ensayo o proyecto científico, pueden llevarse a cabo mediante su aglutinación y conducción a través de esta nueva estructura. Ésta deberá nutrirse con profesionales debidamente cualificados que garanticen la independencia de criterio y la adecuación a estándares regulatorios y de calidad que permitan la proyección nacional e internacional de nuestros centros sanitarios de Defensa en el ámbito exclusivo de la investigación clínica de calidad.