

Proceso de investigación, desarrollo y aprobación de un fármaco

A) Investigación de un fármaco

1. Investigación: definición y características
2. Condiciones necesarias para realizar una investigación

B) Desarrollo de un fármaco

1. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos
2. El papel del paciente en los ensayos clínicos
 - a) Aspectos legales
 - b) Aspectos éticos: protección de los derechos de los pacientes
 - c) Consentimiento informado
 - d) Evolución del riesgo/beneficio

C) Aprobación de un fármaco

1. Introducción
2. Aprobación de nuevos fármacos por parte de la FDA
3. Aprobación de nuevos fármacos en la Unión Europea
 - a) Procedimientos de autorización
 - b) Cómo se evalúan y autorizan los medicamentos en España

A) Investigación de un fármaco

1. Investigación: definición y características

Históricamente, el descubrimiento de muchos medicamentos ha sido casual. Sin conocer el origen de la mayoría de las enfermedades, las personas han contado siempre con remedios tradicionales, la mayoría productos naturales que, por el método del ensayo y error, lograban poner remedio a un mal o enfermedad.

Hoy las cosas han cambiado y tanto el descubrimiento de nuevos fármacos como su desarrollo, se han convertido en un proceso largo y complejo.

La investigación, que comienza cuando algo no se comprende, implica reflexión y requiere la recopilación y análisis de datos para llegar a decisiones basadas en pruebas verdaderas. En sentido estricto, la investigación es una sistemática y refinada técnica de pensar que emplea herramientas, instrumentos y procedimientos especiales para obtener la solución más adecuada a un problema.

De forma general, la investigación reúne las siguientes características:

1. Se ciñe a un problema
2. Es una labor original (no hecha hasta ahora)
3. Se basa en una actividad mental de curiosidad
4. Requiere un espíritu abierto o crítico
5. Se basa en el supuesto de que todo está sometido a leyes y a un orden
6. Su objetivo es el descubrimiento de leyes y generalizaciones
7. Es un estudio causa-efecto
8. Se basa en medidas cuantificables
9. Implica una técnica consciente

Cuando se trata de la investigación de un fármaco, el proceso de desarrollo es largo y costoso ya que tiene que demostrar, a lo largo de sus distintas fases, que el nuevo medicamento reúne los requisitos de eficacia, seguridad y calidad exigidos para su comercialización y administración en personas.

2. Condiciones necesarias para realizar una investigación

Para poder llevar a cabo trabajos de investigación suelen ser necesarios los siguientes elementos:

-Personal: toda investigación requiere personal cualificado de acuerdo con el estudio que se pretende realizar. El investigador debe reunir una serie de cualidades, entre otras, debe tener paciencia, voluntad, minuciosidad y fijeza, así como sentirse estimulado durante el desarrollo de la investigación, sentimiento que generalmente surge de la relación con otros investigadores y del trabajo en equipo.

-Infraestructura: material e instalaciones adecuadas para llevar a cabo la investigación. Su número y características dependerán del tipo de investigación que vaya a hacerse.

-Fuentes de información: cualquier trabajo de investigación exige el conocimiento y el estudio de las publicaciones que se hayan realizado hasta el momento sobre el tema.

-Medios económicos: para llevar a cabo una investigación de calidad es necesario contar con fuentes de financiación que sustenten el desarrollo del proyecto. Históricamente, el origen de esta financiación ha recaído en la industria farmacéutica, en organismos dependientes del Estado como el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) o las Universidades, entre otros, en fundaciones privadas y en los hospitales.

-Ambiente investigador: conviene que el lugar donde se realiza la investigación tenga, además de la estructura necesaria, un ambiente de trabajo que permita mantener motivado al profesional que realiza la investigación, aumentando su eficacia y productividad.

B) Desarrollo de un fármaco

1. Las fases en el desarrollo de nuevos medicamentos

Desde que una compañía comienza a investigar una molécula innovadora hasta que el medicamento llega al mercado, pueden transcurrir entre 10 y 15 años.

En el proceso de investigación y desarrollo (I+D) de un fármaco, hay que diferenciar cuatro fases:

1. Fase de Descubrimiento
2. Fase Preclínica
3. Fase Clínica
4. Fase de Aprobación y Registro

1. **Fase de Descubrimiento:** el primer paso en el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos es identificar una necesidad médica para una enfermedad concreta.

El descubrimiento de un medicamento nuevo no es fácil, ya que se trata de un proceso largo y con una tasa de éxito muy baja. Aproximadamente, se estima que solo 250 de cada 10.000 moléculas de la etapa de investigación básica pasan a la fase de investigación preclínica.

Esta fase se divide, a su vez, en cuatro sub-fases:

1.1 Identificación de la diana terapéutica: las dianas terapéuticas son sustancias químicas asociadas a células o genes que se considera que pueden ser el origen de una enfermedad. La mayoría de las dianas seleccionadas en la actualidad suelen ser proteínas.

En esta fase se procede a la identificación de esas dianas terapéuticas y a la comprensión de cómo funcionan e influyen en una enfermedad específica.

Los científicos calculan que, hoy en día, existen aproximadamente 8.000 dianas terapéuticas caracterizadas.

1.2 Validación de la diana: el objetivo en esta fase es definir con mayor exactitud cuál es la relación entre la diana terapéutica y la enfermedad de interés.

Una vez que los científicos han identificado posibles dianas terapéuticas, tienen que validarlas. Lo primero que necesitan los investigadores es demostrar que la diana terapéutica interviene realmente en la enfermedad y si es fundamental para su desarrollo. Una vez demostrado este punto, el segundo paso es averiguar si puede fabricarse un fármaco seguro y eficaz contra dicha diana.

1.3 Identificación del compuesto líder: un compuesto líder es aquel que se considera que tiene potencial para tratar la enfermedad. Puede ser una estructura química, un compuesto natural, un péptido o un anticuerpo que se une a la diana terapéutica y tiene un efecto activador o inhibidor sobre ella.

A partir de la identificación del compuesto líder, ya se pueden desarrollar masivamente moléculas relacionadas, hasta obtener los candidatos con los que se trabajará en las fases de estudio preclínicas.

1.4 Validación del compuesto líder: en esta fase se comparan esos compuestos, de los que se cree que tienen potencial, para tratar la enfermedad con la intención de obtener información para seleccionar aquellos que potencialmente podrían convertirse en un medicamento seguro y efectivo.

Generalmente, los estudios de validación incluyen ensayos tanto in vivo –dentro de un organismo vivo- en animales, como in vitro –llevados a cabo en el laboratorio, fuera de un organismo vivo, dentro de un sistema artificial (tubo de ensayo o similar)-.

2. Fase Preclínica: en esta fase se ensaya exhaustivamente el compuesto seleccionado en el laboratorio para evaluar la seguridad de su administración en humanos y su actividad biológica. Concretamente, lo que se pretende es averiguar cómo se distribuye o elimina el medicamento del organismo y conocer sus efectos, a distintas dosis, en diferentes órganos y sistemas, entre otros objetivos.

La fase preclínica incluye:

- Ensayos en organismos vivos (in vivo) y en células o tejidos (in vitro).
- Formulación del medicamento para uso en pruebas clínicas (CMC).
- Estudios sobre farmacología y toxicología, cuyos resultados tienen que ser entregados a las agencias reguladoras correspondientes que serán las que autoricen la puesta en marcha de los ensayos clínicos en humanos (en el caso de España, a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS).

Para aprobar el desarrollo de un fármaco, es necesario hacer una serie de pruebas, que son de diferentes tipos en función de varios factores:

- Del tipo de medicamento: existen regulaciones diferentes para los medicamentos dependiendo de si son de origen químico, biológico, biotecnológico...
- Del tipo de pacientes: hay grupos poblacionales para los cuales se exigen requisitos especiales: mujeres embarazadas, niños, ancianos...
- Del tipo de enfermedades: algunas enfermedades, como por ejemplo las oncológicas, exigen requisitos especiales.
- De la distribución geográfica: cada territorio depende de diferentes agencias regulatorias.

3. Fase Clínica: esta fase es necesaria para saber cómo actúa el medicamento en las personas y para averiguar si se trata de un medicamento adecuado y eficaz en el tratamiento de la enfermedad, con un perfil de seguridad adecuado.

-Investigational New Drug (IND): llegado este punto, toda la información obtenida hasta el momento se somete a las agencias reguladoras correspondientes antes de realizar los ensayos clínicos del nuevo fármaco en humanos: resultados preclínicos, estructura química, modo de actuación, toxicidad y efectos secundarios de los ensayos hechos en animales...

Además, los investigadores deben hacer una descripción detallada de la planificación de los futuros ensayos clínicos en humanos: número de participantes previstos, centros implicados, criterios de selección de pacientes, medidas de seguridad y eficacia, etc.

Cuando se trata de medicamentos dirigidos a personas, además de la autorización de la AEMPS, los ensayos clínicos requieren la supervisión de comités éticos de investigación clínica, que tienen la misión de garantizar el respeto a los derechos y el bienestar de los pacientes.

-FASE I: en esta fase, que puede durar aproximadamente entre 6 meses y un año, se llevan a cabo los primeros estudios en seres humanos, que se hacen para demostrar la seguridad del compuesto y para guiar hacia la pauta de administración óptima en estudios posteriores.

En cada ensayo realizado en esta fase suelen participar entre 20 y 100 sujetos voluntarios sanos y/o pacientes.

-FASE II: el objetivo de los ensayos que se realizan en esta fase es la búsqueda de dosis adecuadas y obtener los primeros datos sobre la eficacia del medicamento. En ellos participan entre 100 y 300 pacientes y son estudios terapéuticos exploratorios.

-FASE III: estos ensayos, que se llevan a cabo en más de mil pacientes y que suelen durar entre tres y seis años, evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en condiciones de uso habituales y en comparación con los tratamientos ya disponibles para esa indicación concreta. Se trata de estudios terapéuticos de confirmación.

Los resultados obtenidos en los estudios llevados a cabo en la Fase III proporcionan la base para la aprobación del fármaco.

4. **Fase de Aprobación y Registro:** en esta fase se lleva a cabo la solicitud, a las agencias reguladoras competentes, de la autorización para la comercialización del fármaco. El informe, que puede llegar a tener más de 120.000 páginas, ha de contener toda la información recopilada a lo largo de todo el proceso de investigación y desarrollo del medicamento y debe demostrar que el nuevo fármaco tendrá el efecto deseado.

Una vez autorizado el fármaco, se llevan a cabo los ensayos en fase IV, que se realizan después de su comercialización para estudiar su efectividad y seguridad en la utilización clínica diaria y otras cuestiones sobre el uso de fármacos en condiciones reales de práctica clínica, así como condiciones de uso distintas de las autorizadas como, por ejemplo, nuevas indicaciones.

El porqué de estos estudios está en el hecho de que, aunque el producto se haya estudiado ya sobre grupos de pacientes relativamente grandes en las fases clínicas, cuando sale al mercado, su uso se expande a muchos miles de pacientes de todo el mundo, muy diferentes entre sí, y a una variedad de condiciones y de posibles interacciones como no se ha dado previamente.

Se lleva a cabo, por tanto, un seguimiento detallado de las incidencias que el producto pueda generar, para modificar la información relativa a las recomendaciones de uso o, incluso, para retirar el fármaco del mercado en el caso de que sea necesario.

2. El papel del paciente en los ensayos clínicos

Las propias características de la investigación clínica y la importancia de sus resultados hacen que los ensayos clínicos se lleven a cabo teniendo en cuenta una serie de aspectos legales y éticos, entre otros:

a) Aspectos legales

Las fuentes legislativas que regulan los ensayos clínicos pueden ser específicas (nacionales o comunitarias) o relacionadas con este tipo de estudios, como, por ejemplo, la legislación referente a la regulación de datos de carácter personal.

En la actualidad, los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos se regulan por el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

Por otro lado, en España la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), que es la agencia estatal adscrita al Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, es el organismo que garantiza a los ciudadanos y a los profesionales sanitarios la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios que se comercializan en España.

La AEMPS protege la salud pública a través de la autorización previa, el registro y control de la investigación, fabricación y comercialización de los medicamentos, desde su investigación hasta su uso.

Entre las actividades que desarrolla, destacan:

- La evaluación y autorización de medicamentos de uso humano y veterinario.
- La autorización de ensayos clínicos con medicamentos y la autorización de investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- El seguimiento continuo de la seguridad y calidad de los medicamentos una vez comercializados.
- Las actuaciones de autorización o registro, así como la inspección de los laboratorios farmacéuticos y de los fabricantes de principios activos.
- La supervisión del suministro y el abastecimiento de los medicamentos a la sociedad.
- La certificación, control y vigilancia de los productos sanitarios.
- La lucha contra los medicamentos, productos sanitarios y cosméticos ilegales y falsificados.

b) Aspectos éticos: protección de los derechos de los pacientes

Los ensayos clínicos deben llevarse a cabo siempre respetando los derechos fundamentales de las personas y de acuerdo con las bases fijadas por la Asamblea Médica Mundial en la Declaración de Helsinki (1964) (y sus posteriores revisiones), que hace referencia, a aspectos como la necesidad de que la población que participa en la investigación se beneficie de sus resultados, a la obligación de publicar los resultados negativos de la investigación y a la transparencia sobre las fuentes de financiación, entre otros.

Por eso, antes de comenzar la investigación clínica de un nuevo medicamento hay que valorar si el beneficio colectivo potencial de la investigación compensa el riesgo que supone esa investigación para las personas implicadas en ella, entre otros aspectos.

Esa necesidad de proteger a las personas ha llevado al desarrollo de una serie de recomendaciones a seguir durante el proceso de investigación y desarrollo de un fármaco:

- Respeto por las personas, que se traduce en que participen en la investigación voluntariamente y estén adecuadamente informados.

- Asegurar el bienestar de las personas que participan, es decir, no causando daño, extremando los posibles beneficios de la investigación y minimizando los posibles riesgos.

- Todos los sujetos participantes en la investigación tienen las mismas oportunidades de recibir el tratamiento que se está ensayando como de no recibirlo. La selección de pacientes es aleatoria.

c) Consentimiento informado

El paciente que voluntariamente participe en un ensayo clínico deberá expresar su consentimiento antes de someterse a cualquier prueba. Ese consentimiento tiene que expresarse libremente, preferiblemente por escrito y después de haber sido informado por los profesionales sanitarios de los beneficios y los riesgos a los que se expone participando en la investigación y haber comprendido esta información.

El consentimiento informado consta de tres elementos:

- Información veraz sobre la investigación.

- Información expresada en un lenguaje comprensible para el paciente y con tiempo suficiente para la toma de decisiones.

- Voluntariedad por parte del paciente a la hora de expresar su conformidad.

En los casos en los que el consentimiento informado no se dé por escrito, la información, necesariamente ante testigos, se dará en un lenguaje claro y sencillo por parte del investigador y dejará opción a hacer preguntas al respecto.

El investigador debe describir los posibles efectos adversos previsibles y los beneficios que se esperan, tanto para el paciente que participará en el ensayo como para los demás pacientes. Asimismo, debe aclarar al sujeto participante que podrá salir voluntariamente del proceso cuando lo desee, entre otros detalles.

d) Evaluación del riesgo/beneficio

La evaluación de los riesgos y los beneficios de la investigación requiere la puesta en orden de los datos más relevantes del proyecto.

Para el investigador, esta evaluación implica una valoración de si la investigación está correctamente diseñada. Para el Comité Ético de Investigación Clínica, en cambio, es una herramienta para determinar si el riesgo al que se expondrán los pacientes está justificado. A los futuros participantes les podrá ayudar a decidir si participan o no en la investigación.

C) Aprobación de un fármaco

1. Introducción

Ningún medicamento puede comercializarse en España sin la autorización previa de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) o de la Comisión Europea.

Dicha autorización se concede cuando el fármaco cumple los requisitos de calidad, seguridad y eficacia, pero queda sometido a una supervisión constante de las novedades en materia de riesgos y nuevos usos, de modo que en cualquier momento puede revisarse este permiso.

2. Aprobación de nuevos fármacos por parte de la FDA

En Estados Unidos, todos los fármacos de venta con receta son sometidos a un proceso exhaustivo de revisión y aprobación por parte de la FDA (Food and Drug Administration) antes de poder ser recetados.

Desde que se llevan a cabo las pruebas iniciales de un fármaco hasta que es aprobado por la FDA pueden pasar entre 8 y 10 años, a excepción de algunos fármacos que se desarrollan para el tratamiento de enfermedades graves o que presentan un riesgo para la vida de los pacientes y para las cuales no existe un tratamiento todavía. Estos fármacos pueden seguir un proceso de aprobación más corto.

Para que la FDA apruebe un fármaco, los pasos a seguir son:

-Pruebas iniciales: una vez descubierto el posible fármaco, el primer paso es someterlo a estudios de laboratorio para comprobar cómo interactúa con células vivas (farmacología) y si el fármaco podría ser tóxico para las células (toxicología).

-Pruebas en animales: si los resultados de las pruebas en el laboratorio son satisfactorios, el fármaco puede ser probado en animales para averiguar qué efectos secundarios puede tener y para proporcionar información sobre su eficacia en el tratamiento de la enfermedad que se supone que debe tratar. Es decir, el siguiente paso es comprobar la seguridad y eficacia del fármaco.

-Solicitud de nuevo fármaco en investigación (Investigational New Drug, IND): si los resultados siguen siendo alentadores, los investigadores deben presentar una solicitud de IND a la FDA en la que se resuma la información resultante de las pruebas en el laboratorio y de las pruebas en animales. La solicitud debe incluir, además, una propuesta para empezar a hacer ensayos clínicos en personas.

-Ensayos clínicos: si el equipo de la FDA aprueba la solicitud de IND, pueden empezar a llevarse a cabo los ensayos clínicos con participantes humanos.

-Solicitud de nuevo fármaco (New Drug Application, NDA): una vez que se han completado los ensayos clínicos, el siguiente paso es presentar una solicitud para la aprobación del nuevo fármaco para su comercialización en Estados Unidos. La FDA revisa las solicitudes de los fármacos que son muy importantes en el plazo de 6 meses, pero lo normal es que tarde unos 10 meses en revisarlas (cuando se trata de fármacos estándares).

Si la FDA decide aprobar el fármaco, se redacta su ficha técnica oficial, con la descripción de la enfermedad que puede tratar dicho fármaco, así como sus efectos secundarios conocidos y las advertencias relacionadas con el producto.

- Monitorización posterior a la comercialización: una vez aprobado el fármaco, es posible que su ficha técnica tenga que ser actualizada con nuevos datos sobre sus efectos secundarios. Se requiere por eso, que los promotores que han llevado a cabo la investigación presenten información actualizada sobre la seguridad del fármaco. En este punto, los médicos y pacientes también pueden proporcionar esa información a la FDA y, si fuera necesario, si el fármaco causara efectos secundarios más graves de los esperados, se procedería a la retirada del fármaco.

3. Aprobación de nuevos fármacos en la Unión Europea

Existen varias modalidades para la aprobación y la autorización de comercialización de un medicamento en la Unión Europea, sin necesidad de realizar solicitudes independientes en cada país.

a) Procedimientos de autorización

Desde hace años, existen criterios comunes en la Unión Europea para la evaluación y autorización de un fármaco. Este hecho da lugar a la existencia de procedimientos de autorización de ámbito europeo y también a que los medicamentos puedan optar a una autorización nacional con validez para un solo país o a una autorización válida para más países dentro de la Unión Europea.

Procedimientos de autorización:

-Procedimiento nacional: en este caso, se presenta a la AEMPS el expediente con todos los datos de la investigación para que autorice la comercialización del medicamento en España.

-Procedimiento descentralizado: el solicitante presenta, de forma simultánea en varios países de la Unión Europea, una solicitud para la autorización de comercialización del fármaco. Así, las distintas agencias evalúan el medicamento de forma coordinada, actuando una de ellas como agencia de referencia y, al final del proceso, todas las agencias emiten una autorización idéntica, válida para su territorio.

-Procedimiento de reconocimiento mutuo: es el que se usa cuando un medicamento tiene ya una autorización de comercialización comunitaria. El titular de esa autorización, en este caso, puede presentar una solicitud de reconocimiento de la misma en otros Estados miembros de la Unión Europea, comunicándoselo tanto al Estado que le concedió la primera autorización como a la EMA (Agencia Europea del Medicamento).

-Procedimiento centralizado: el solicitante opta a una autorización para todos los Estados miembros de la Unión Europea al mismo tiempo. En este caso, el proceso administrativo recae sobre la EMA y las evaluaciones científicas son asumidas por dos Estados miembros, que envían sus informes a los demás.

Una vez que la EMA emite un dictamen positivo, la Comisión Europea es la encargada de conceder al solicitante la autorización de comercialización válida para toda la Unión Europea.

b) Cómo se evalúan y autorizan los medicamentos en España

Una vez superadas con éxito las etapas de investigación preclínica y clínica, para comercializar un medicamento es preciso solicitar, siguiendo el procedimiento que corresponda (nacional, descentralizado, de reconocimiento mutuo o centralizado) la autorización, aportando un informe completo que recoja todos los datos sobre la investigación y, en general, toda la documentación que demuestre el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para su autorización.

La AEMPS es quien revisa esa información y, cuando la evaluación es favorable, emite la autorización para la comercialización del fármaco en España, incluyendo las condiciones establecidas para su uso adecuado (dosis, contraindicaciones, precauciones...).

Esas condiciones quedan recogidas en la información sobre el uso del medicamento, dirigida a los profesionales sanitarios (a través de la ficha técnica) y a los pacientes (a través del prospecto del medicamento).

Resumiendo, la AEMPS desarrolla tres informes sobre el uso del medicamento: el informe público de evaluación, la ficha técnica y el prospecto.

-Informe público de evaluación: este documento recoge toda la información científica que ha sido valorada por la AEMPS para autorizar la comercialización del medicamento.

-Ficha técnica: es el documento que refleja las condiciones de uso autorizadas para el medicamento, tales como indicaciones, posología, efectos secundarios, contraindicaciones... Está dirigida a médicos y otros profesionales sanitarios.

-Prospecto: es la información escrita, dirigida al paciente o usuario, que acompaña al medicamento. Incluye su composición completa y las instrucciones para su uso y conservación. Además, refleja también los posibles efectos adversos del medicamento, contraindicaciones y sus interacciones.

El prospecto está redactado de forma comprensible y clara, para permitir que los pacientes y usuarios actúen de forma adecuada, cuando sea necesario con ayuda de los profesionales sanitarios.

El contenido que se proporciona en este documento es información general. En ningún caso debe sustituir ni la consulta, ni el tratamiento, ni las recomendaciones de tu médico.

Merck Sharp and Dohme de España. C/ Josefa Valcárcel, 38 - 28027 Madrid. Copyright © 2015 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. NOND-1117228-0050 (Creado: octubre 2020).