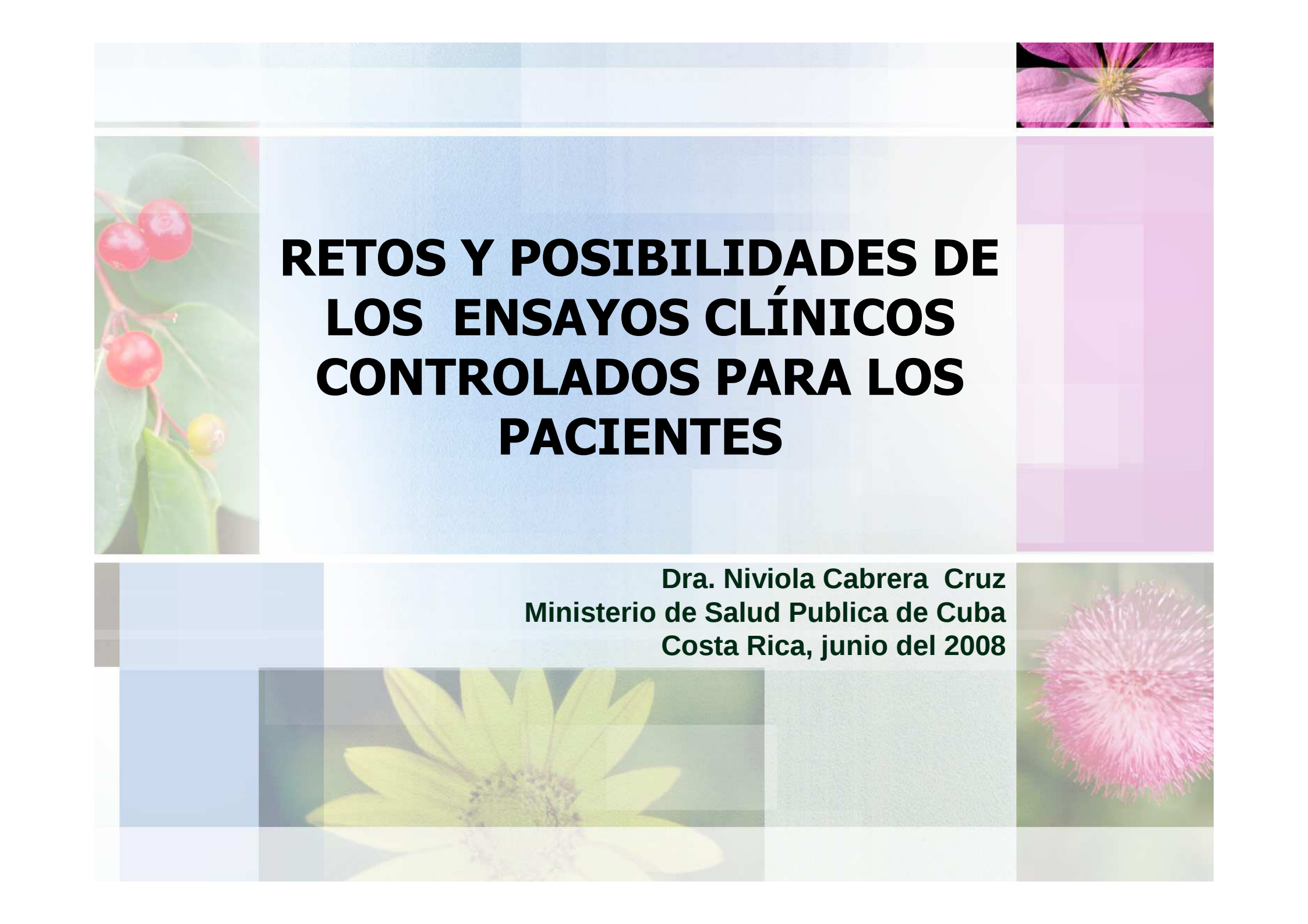




RETOS Y POSIBILIDADES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS PARA LOS PACIENTES

Dra. Niviola Cabrera Cruz
Ministerio de Salud Pública de Cuba
Costa Rica, junio del 2008

ANTECEDENTES



PRÁCTICA MÉDICA EN LOS SIGLOS XVII Y XVIII

- El cirujano completaba la triada de práctica clínica en esa época
- Trataba todo lo que afectaba la superficie del cuerpo, gran desarrollo de las habilidades manuales, trataba fracturas, aplicaba emplastos y cremas, removía tumores y realizaba sangrías.



David Teniers II, "Surgeon treating a peasant's foot" siglo XVII

Una de las muchas imágenes de cirujanos trabajando con su clientela de las clases bajas. El cirujano aplica una limpieza de un pie enfermo con sus instrumentos



ANTECEDENTES



PRÁCTICA MÉDICA EN EL SIGLO XIX y XX

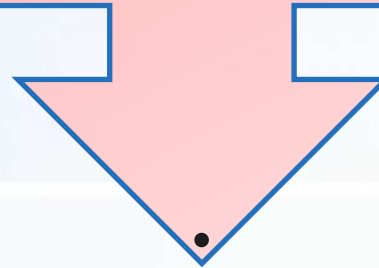
- Primera mitad del siglo XX: predominaba el “criterio de experto” y la experiencia anecdótica al momento de tomar una decisión terapéutica frente a un paciente.
- La creación de grupos de expertos y la publicación de los resultados de la experiencia, sobre todo en estudios de casos o pequeñas series sentaban las pautas en la mayoría **sin una verdadera “evidencia” o prueba** una gran parte de las veces.



PRÁCTICA MÉDICA EN EL SIGLO XX



- Desarrollo de la Industria farmacéutica
 - Aparición de nuevos fármacos “milagrosos”,
- Nuevos y aplastantes descubrimientos



Cambio sustancial de la práctica médica y de los factores que influyen en la misma.



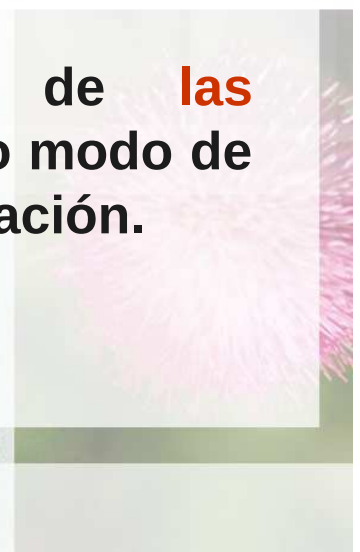
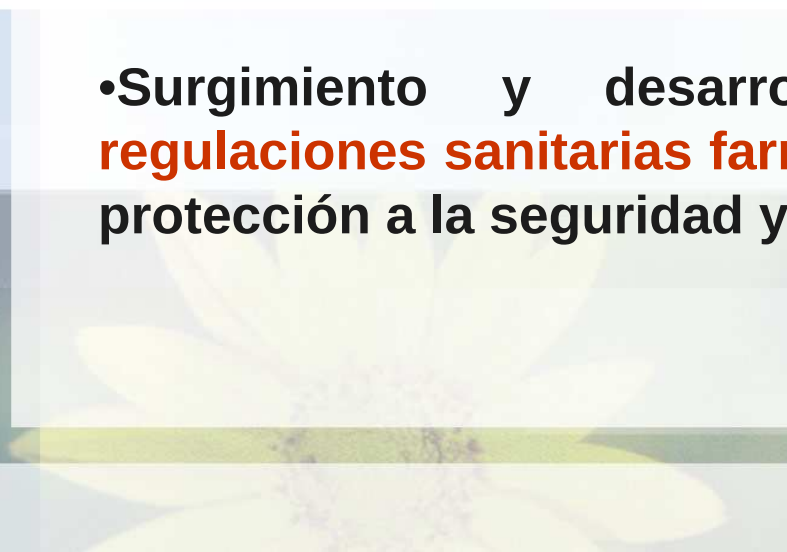
PRÁCTICA MÉDICA EN EL SIGLO XX



- ***El ensayo clínico controlado*** crea un verdadero hito en la historia de la terapéutica y en la aplicación científica de una droga, al intentar la demostración de la eficacia de la misma.

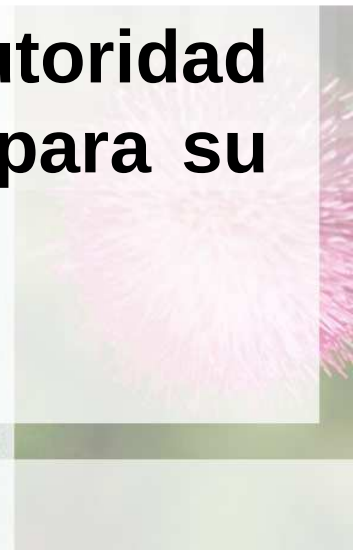
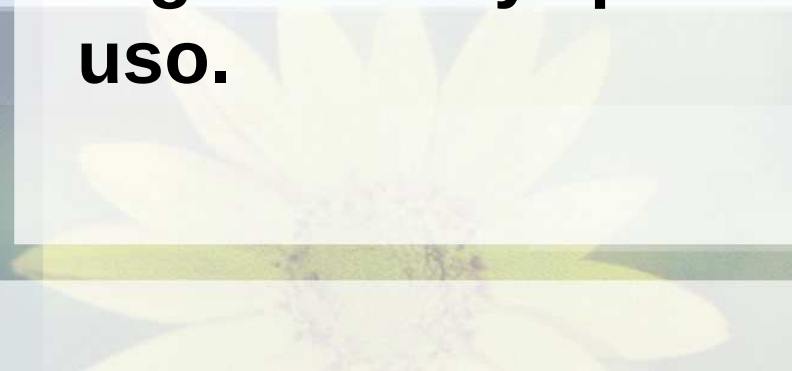
- El descalabro ocurrido con varios fármacos usados de forma precoz y sin suficiente evidencia de su eficacia y de su seguridad conduce a otro verdadero hito en la terapéutica:

- Surgimiento y desarrollo acelerado de **las regulaciones sanitarias farmacéuticas** como modo de protección a la seguridad y salud de la población.

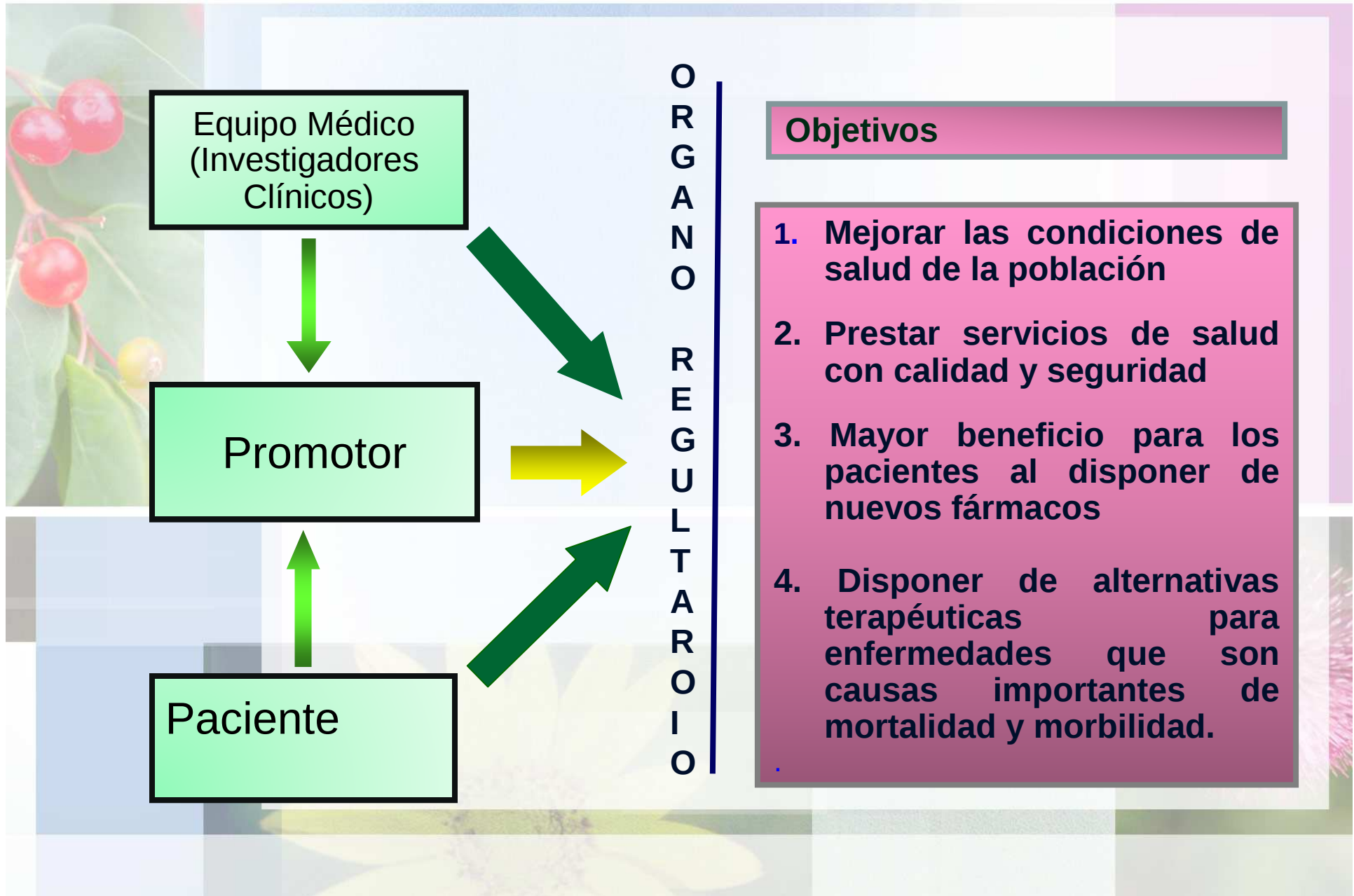


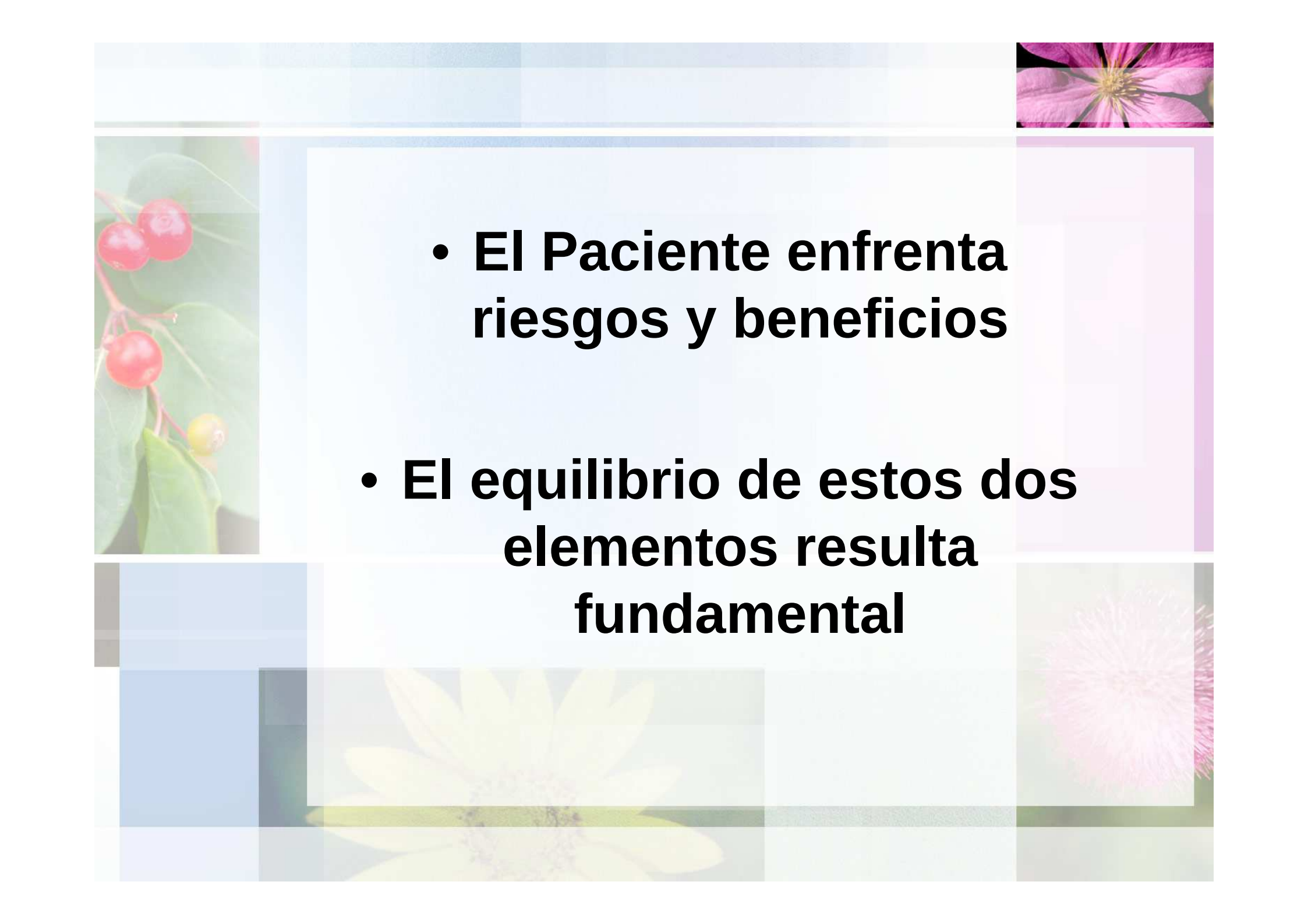


- El ensayo clínico controlado constituye el *patrón de oro* para evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco o terapéutica.
- La introducción de una nueva terapéutica no se puede realizar hasta tanto se apruebe por la autoridad reguladora y quede registrado para su uso.



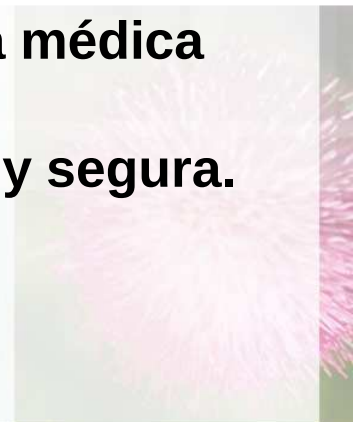
Componentes del Proceso



- 
- **El Paciente enfrenta riesgos y beneficios**
 - **El equilibrio de estos dos elementos resulta fundamental**



- El paciente enfrenta retos frente a la investigación clínica y específicamente frente a la evaluación de un nuevo producto
 - Se deben tener en cuenta requerimientos éticos, científicos y metodológicos en el diseño y ejecución del estudio.
 - La terapéutica que recibe en la práctica médica está condicionada por las evidencias acumuladas para considerarla efectiva y segura.





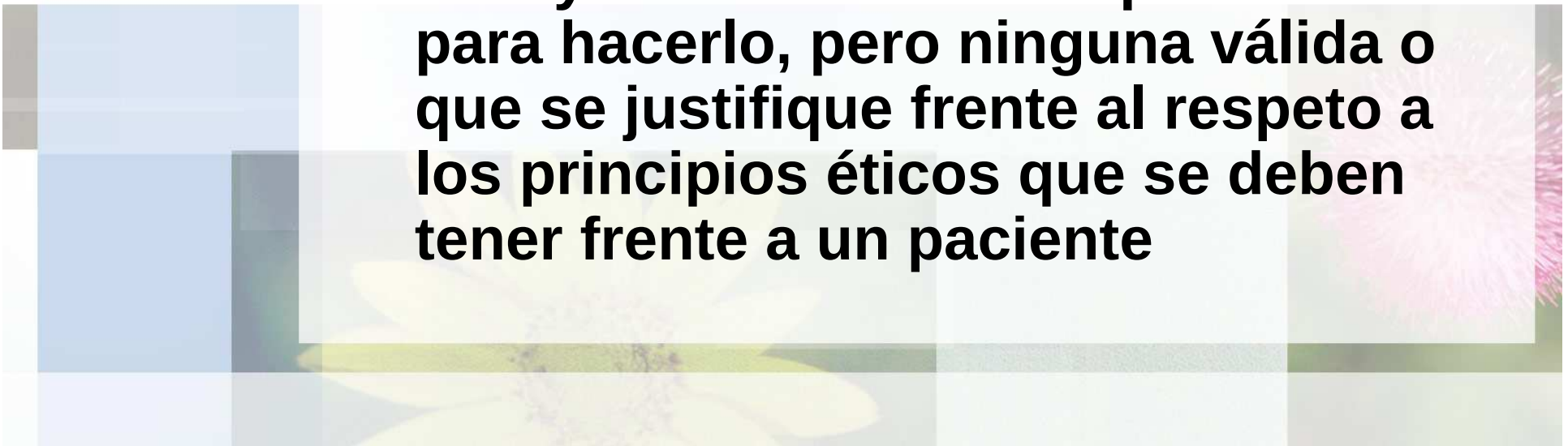
- **Constituye una amenaza para un paciente su participación en una investigación en humanos que evalúe a través de una ensayo clínico controlado una nueva intervención?**

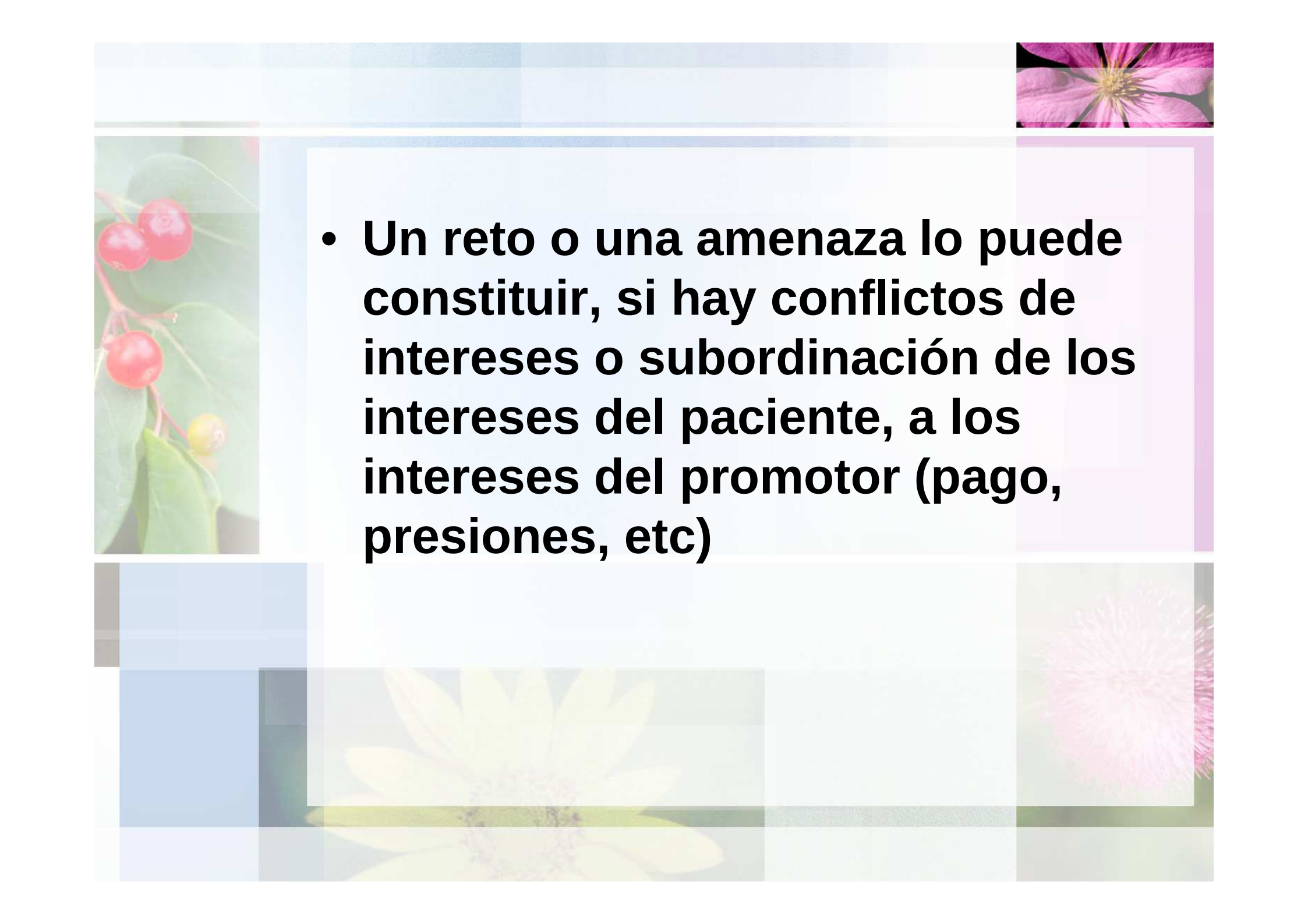
- **Definitamente NO lo es. Salvo que NO se sigan las normas establecidas.**



..... Sin embargo,

- **Es mucho mas riesgoso ser tratado o sometido a una intervención, que a pesar de no disponer de evidencias suficientes se aplica fuera de un ensayo clínico con múltiples excusas para hacerlo, pero ninguna válida o que se justifique frente al respeto a los principios éticos que se deben tener frente a un paciente**



- 
- **Un reto o una amenaza lo puede constituir, si hay conflictos de intereses o subordinación de los intereses del paciente, a los intereses del promotor (pago, presiones, etc)**

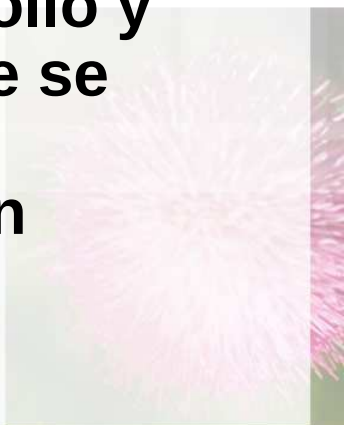
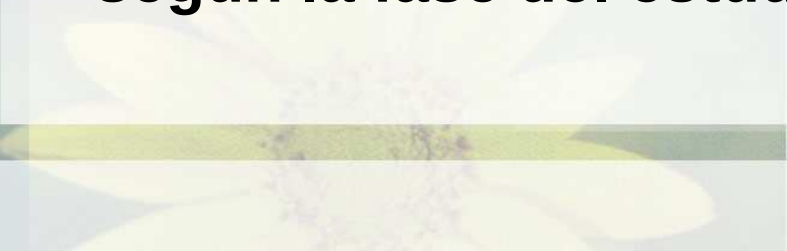


- **Por lo tanto, si el paciente se somete a todos los requerimientos de un ensayo clínico, con las normas que lo rigen (Buenas Practicas Clínicas) y con la metodología, fundamento científico y rigor ético, en lugar de ser una “amenaza” es una oportunidad....**





Por qué ?

- El ensayo clínico se realiza con los mejores estándares de diagnóstico, evaluación y tratamiento concomitante o de comparación.
 - La evaluación de un nuevo fármaco se realiza en diferentes fases de desarrollo y se tiene en cuenta las evidencias que se disponen hasta el momento para la selección del paciente y su condición según la fase del estudio.
- 
- 

Cómo y cuándo llega a la práctica clínica un nuevo producto farmacéutico ?

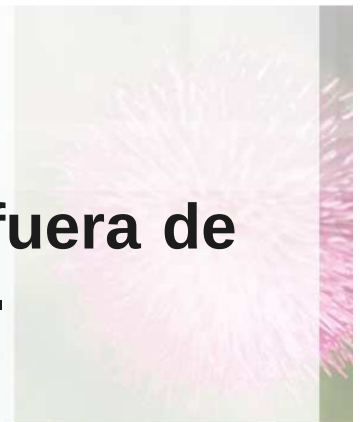


PRIMER GRUPO:

- Productos farmacéuticos que transcurren su evaluación por la ruta clásica:
 - Fase I/II/III Registro/ Autorización de uso en Práctica Médica/Fase IV.

SEGUNDO GRUPO:

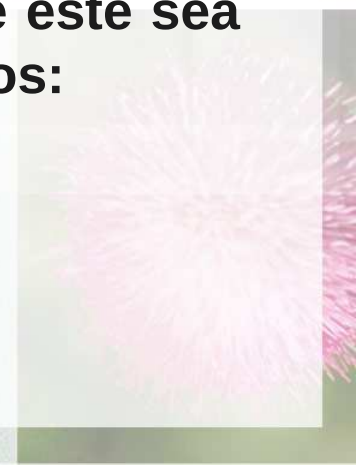
- En productos en que se acorta el proceso clásico de las fases o se trata de acelerar el proceso:
 - Integrar Fases I/II, II/III
 - Diseños adaptativos
- Uso “compasivo” (compasional) o fuera de ensayos clínico y antes del registro.



En el segundo grupo



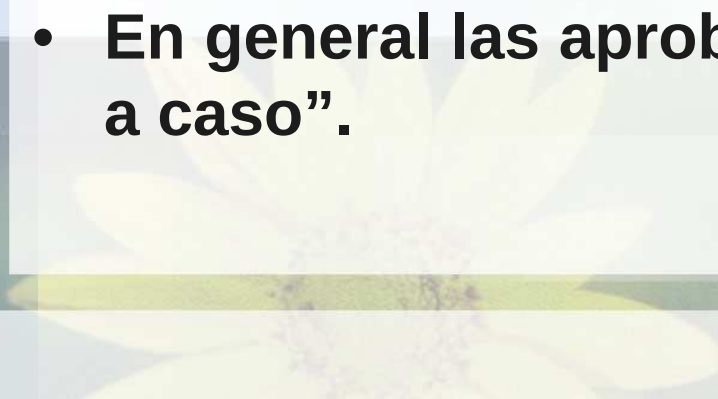
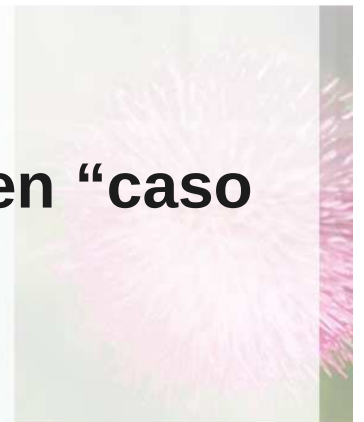
- **Cuándo se introduce precozmente un producto terapéutico en la práctica médica ?**
 - En enfermedades con peligro para la vida existen variantes para hacer llegar los beneficios de un nuevo fármaco lo antes posible:
 - Las Regulaciones Sanitarias en diferentes regiones y países lo están teniendo en cuenta para que este sea un proceso ordenado y no arbitrario. Ejemplos:
 - ❖ Uso compasional
 - ❖ “Critical path” (FDA)



USO COMPASIONAL O COMPASIVO



- Es un término empleado para el uso de terapéuticas que están en fase de experimentación y que aun no está aprobado su uso por la agencia reguladora.
- Este procedimiento se usa en pacientes muy enfermos y que no tienen otra opción terapéutica.
- En general las aprobaciones se hacen “caso a caso”.



En la Unión Europea:



GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF MEDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO ARTICLE 83 OF REGULATION (EC) No 726/2004



- Según el artículo 6 de la Directiva 2001/83/EC se requiere que un producto farmacéutico este autorizado antes de ser comercializado en la Comunidad. Medicamentos no autorizados solo se podrán utilizar a través de un protocolo de ensayo clínico autorizado.
- **Opción terapéutica para pacientes que padecen una enfermedad para la cual no existe una alternativa terapéutica autorizada o que por alguna razón no puede entrar en el ensayo clínico, se considerará a través del programa de uso compasional o compasivo.**
- El Programa de uso compasional facilita la disponibilidad de productos médicos prometedores que aun se encuentran en fases tempranas del proceso de desarrollo de una droga.

En Estados Unidos (FDA)



“Non-Protocol Access to Experimental Agents”

- El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos facilita el uso de agentes anticancerosos en experimentación a pacientes con cáncer a través de un programa de Ensayos Clínicos
- Existen condiciones para hacer una **excepción especial** de acceso a los pacientes con cáncer de un producto aun en fase de desarrollo
- El proceso de excepción especial (conocido también como **uso compasional**) (**“Compassionate Use”** or **“Compassionate Exception”**) es el procedimiento que autoriza el uso de un producto en experimentación fuera de un protocolo de ensayo clínico

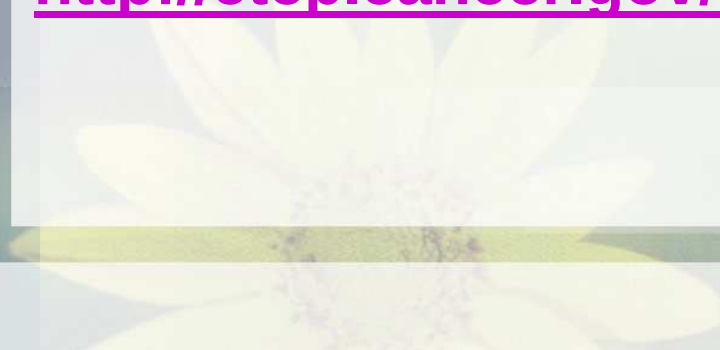


“Non-Protocol Access to Experimental Agents”



- Deben presentarse **evidencias considerables** para demostrar la actividad del producto que se solicita.
- El Proceso de excepción especial facilita también el uso del producto en pacientes que estaban incluidos en ensayos clínicos, que mostraron beneficios pero que ya no pueden continuar por alguna razón en el estudio.

http://ctep.cancer.gov/handbook/hndbk_18.htm



“Critical path initiative” (FDA)



- La iniciativa para la ruta crítica es un esfuerzo de la FDA para estimular y facilitar la modernización de la Ciencia en el desarrollo, evaluación y producción de los nuevos productos.
- Fue lanzada en Marzo del 2004 con la edición de un informe relacionado con la innovación, los retos y oportunidades en la ruta crítica, de un nuevo producto médico.



“Critical path initiative” (FDA)



- **Identifica las razones científicas para la disminución de productos médico farmacéuticos innovadores sometidos a aprobación, puesto a la luz de los avances de las Ciencias Biomédicas y con cierta frustración desde la perspectiva de la Salud Pública.**
- **Insta al uso de las herramientas científicas actuales en la evaluación de los fármacos (por ej. Test in vitro, modelación por computación, biomarcadores y el desarrollo de diseños innovadores de los ensayos clínicos) todo esto para predecir seguridad, eficacia y efectividad en el menor tiempo posible.**



FASES DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

Fase I Seguridad y Tolerancia

Fase II Eficacia inicial

Fase III Confirmación de la eficacia

Registro Sanitario

Fase IV Efectividad

tempranas

tardías

SEGURIDAD

DESARROLLO CLÍNICO:



FASE II

➤ Para dar mayor validez interna y poder detectar el Potencial terapéutico se estudia en:

- En poblaciones homogéneas de pacientes
- con criterios mas estrictos de inclusión y exclusión
- Menor número de pacientes que en la Fase III

➤ POR QUE?

Para exponer a la menor cantidad de pacientes a un tratamiento en que aún no se dispone de evidencia clínica fuerte



DESARROLLO CLÍNICO:



FASE II

- Pueden usarse variables subrogadas para medir el efecto y explorar la eficacia
- Estas variables no necesariamente son relevantes desde el punto de vista clínico pero contribuyen a tomar la decisión a mas corto plazo.
- De acuerdo a sus resultados se continúa a la otra fase o se descarta el fármaco



DESARROLLO CLÍNICO:



FASE III: OBJETIVOS

- Comprobar y confirmar la eficacia terapéutica
- Conocer la seguridad del fármaco en mayor población
- *Estudios pivotes* para el registro sanitario:
- A partir de sus resultados:



**SE PRESENTA LA SOLICITUD DE
REGISTRO SANITARIO**

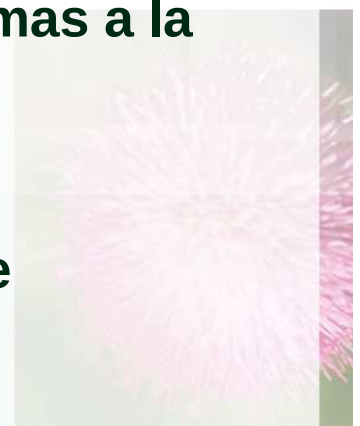


DESARROLLO CLÍNICO:



FASE III

- Estudios comparativos, controlados, aleatorizados,
- Población heterogénea
- Grandes muestras de población
- Criterios mas flexibles de inclusión y exclusión
 - Para que sus resultados se parezcan mas a la población futura a tratar
- Mayor validez externa
 - Para que los resultados de eficacia se acerquen mas a la efectividad



DESARROLLO CLÍNICO:



FASES IV

OBJETIVOS :

- Optimizar y evaluar el uso terapéutico
- Permiten conocer mejor
 - El perfil de seguridad de un producto
 - La eficacia en condiciones de la práctica médica o en su uso habitual.
- Ampliar la información disponible de los estudios Fase III
- Evaluar la efectividad
- Evaluar el impacto en los indicadores de salud



IMPACTO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

- **En el registro y comercialización del producto**
- **En la solución de los problemas de salud (mortalidad, morbilidad y calidad de vida)**
- **En la calidad de la atención médica**
- **En la formación de los recursos humanos**
- **En la protección y seguridad de los pacientes**

....EN LA CALIDAD DE LA ATENCIÓN MÉDICA



- **Mejor conocimiento de la enfermedad, su evolución y de los mejores estándares para el diagnóstico y evaluación**
- **Uso de los mejores patrones de manejo de la enfermedad.**
- **Se introducen mejores opciones de tratamientos concomitantes y convencionales (grupo control)**
- **Calidad de la información primaria (historia clínica y resultados de complementarios)**
- **Cumplimiento de estándares de calidad en los laboratorios, farmacia y archivo.**







• Los estándares éticos y científicos para la realización de la investigación biomédica con seres humanos han sido desarrollado y establecidos en guías internacionales. Ellas son:

- Declaración de Helsinki, las Guías CIOMS y las guías ICH y OMS para las Buenas Prácticas Clínicas**

- La adherencia a estas guías así como a las legislaciones nacionales y otras regulaciones o instrumentos, contribuye a asegurar que se promueva la dignidad, los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes de la investigación clínica y que la información que se deriva de ella sea fidedigna y confiable



• Los principales aspectos éticos de la investigación con seres humanos recogidos en estos documentos se relacionan con:

• Comités de ética de la investigación

• Consentimiento informado



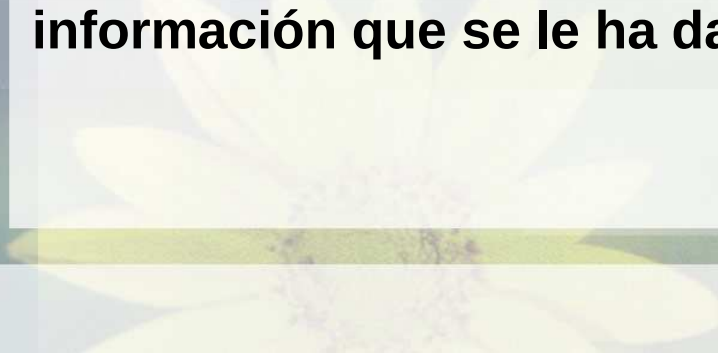


Comités de ética de la investigación:

- **Según las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, el rol de los comités de ética de la investigación constituye un capítulo fundamental para asegurar la protección y beneficio de los seres humanos así como la verdadera utilidad de los resultados.**

Consentimiento Informado:

- **Es el procedimiento que garantiza que el sujeto ha expresado voluntariamente su intención de participar en el ensayo clínico, después de haber comprendido la información que se le ha dado.**



En Cuba ...



- Una gran parte de los productos están dirigidos al Cáncer, a Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas.
- Se realizan estudios de extensión para asegurar el uso adecuado y evaluar impacto así como seguridad a largo plazo y en mayor población.
- Los resultados de los ensayos clínicos una vez concluidos y registrado el producto e indicación, se discuten y analiza en diferentes escenarios (Grupos Nacionales, Formulario Nacional)



En Cuba ...



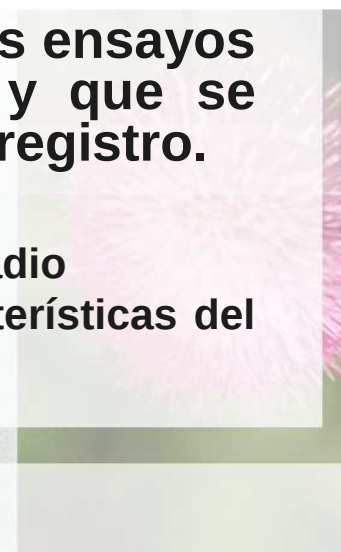
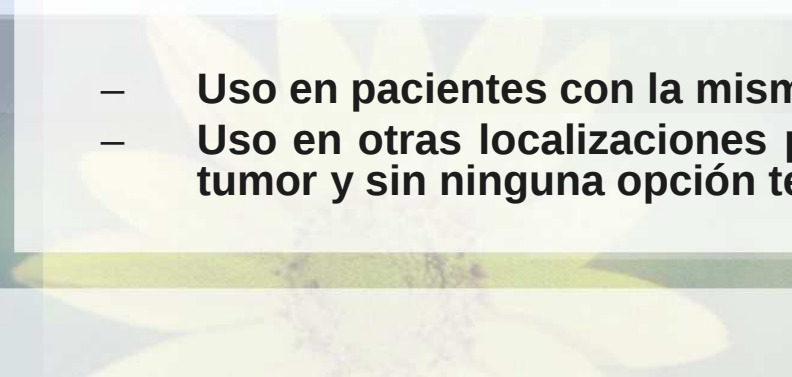
- Algunos de estos productos han requerido aplicar variantes de uso temprano en la práctica médica:

1. **Producto con Registro condicionado a la realización de Fase III**

- Uso fuera del ensayo clínico en aquellos pacientes que no tienen criterios para ensayo clínico y no tienen otra opción terapéutica.

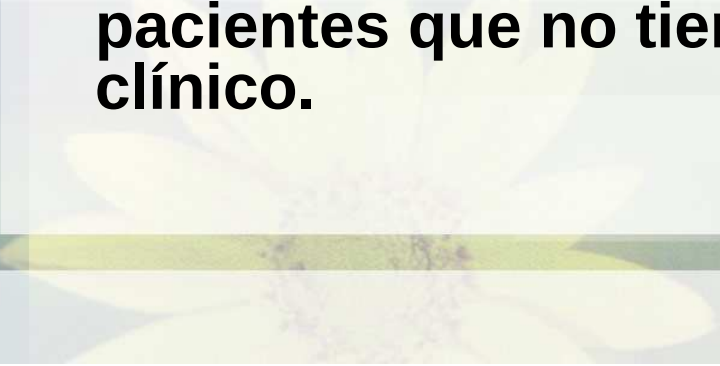
2. **Producto con resultados muy positivos en los ensayos clínicos en una localización de cáncer y que se encuentran en proceso de aprobación para registro.**

- Uso en pacientes con la misma localización y estadio
- Uso en otras localizaciones pero similares características del tumor y sin ninguna opción terapéutica





Experiencia cubana:

- 
- **Ensayos de extensión (fase IV):**
 - **Leucocin, Eritropoyetina, Interferón ganma,**
(uso protocolizado del producto para su extensión)
 - **Uso de productos o fármacos promisorios en pacientes con cáncer que no tienen alternativa de tratamiento: Ensayos tempranos (Fase I y II)**
 - **Uso compasivo o de acceso expandido en los pacientes que no tienen criterio para ensayo clínico.**
- 
- 

Productos Comerciales el Polo Científico



1981 – 1990

1. Anti-meningococcus bc vaccine
2. Heberon alfa rec.
3. Diagnostics

1991 – 2000

1. Meningitis vaccine
2. Hepatitis B vaccine
3. Heberkinasa
4. Heberon alfa r
5. Hebermin
6. Gavac
7. SUMA System
8. DIRAMIC
9. Hebertrans
10. Culture media
11. Policosanol
12. Trofin
13. Natural products
14. Neurodiagnostic systems
15. Anti-CD3 monoclonal antibody
16. Surfacen
17. Generics
18. Placenta derivatives
19. Neurological restoration services

2001 – 2007

1. Hib vaccine
2. Combined vaccines DPT-HB,
3. Combined DPT-HB-Hib
4. Meningitis vaccine
5. Hepatitis B vaccine
6. Meningococcus ACYW135 vaccine
7. HB Uniject vaccine
8. MAbs for cancer therapy
9. EPO (CIM, CIGB)
10. Products and equipment for Neurophysiology and Neuroinformatics
11. New diagnostic systems
12. Streptokinase Neurological restoration services
13. Leptospirae vaccine
14. MEN B vaccine
15. Salmonella vaccine
16. Tethanus Toxoid
17. GCSF
18. Allergens
19. Trofin
20. Interferon (liquid, w/o HSA)
21. Interferon (lyophilized, w/o HSA)
22. Interferon + ribavirine
23. Gamma Interferon
24. Interleukin-2
25. PPG-plus
26. Humanized anti EGF-receptor antibody
27. SUMA system
28. Agriculture products (GAVAC, Bionematicide)
29. EGF (parenteral)
30. Hebertrans
31. Culture media
32. New advanced generics
33. Cytostatics
34. Technology transfers
35. Placenta derivatives
36. EPO plus
37. Surfacen
38. EGF viscous solution

Polo Científico del oeste de la Habana



CNGM

CIGB

CIM

CENIC

I. FINLAY

IPK

CIE

11 de febrero 1991.

53 instituciones



Planta de Citostáticos

LITORAD

NOVATEC

CENPALAB

BioCen

CENSA



CIREN

AICA

ENSAYOS CLÍNICOS PLAN 2007

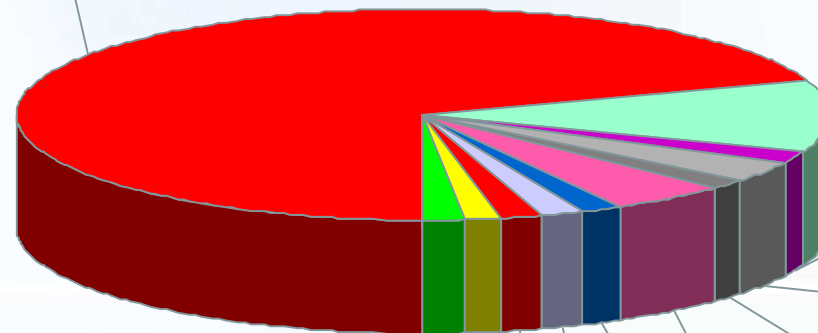
PROMOTORES Y PRODUCTOS



Ensayos Clínicos 64
Promotores 12
Productos Médicos 27

CIM; 44

(HR3 14)
 (N-GLYCOLIL 5)
 (1 E10 5)
 (EGF 4)
 (EPO 4)
 (N-ACETIL 4)
 (G-CSF 3)
 (14F7 2)
 (T1hT 2)
 (lor C5 1)



CIGB; 7

(IFN 2)
 (SKR-2)
 (CIGB-428 1)
 (G-CSF-1)
 (EGF-1)

Hemoderivados 1
 (Inmunoglobulina)

Las Praderas; 2
 (Migraprecol y
 Migramenstrual)

CIO; 1
 (Ozono)

CENSA; 3
 (Surfacén-2)
 CIKRON-1)

ATLAS; 1
 (Tamoxifeno)

POISE; 1
 (Metoprolol)

CRASH2; 1
 (Antifibrinolítico)

POLIFARMA; 1
 (IPA)

OTOZ; 1
 (Salbutamol)

RED NACIONAL DE ENSAYOS CLÍNICOS. DICIEMBRE 2007



Red Nacional de Ensayos Clínicos con productos para CANCER



- ✓ **CENCEC**
- ✓ **52 Hospitales**
- ✓ **13 Facultades y/o ISCM**
- ✓ **> 1000 Investigadores clínicos**

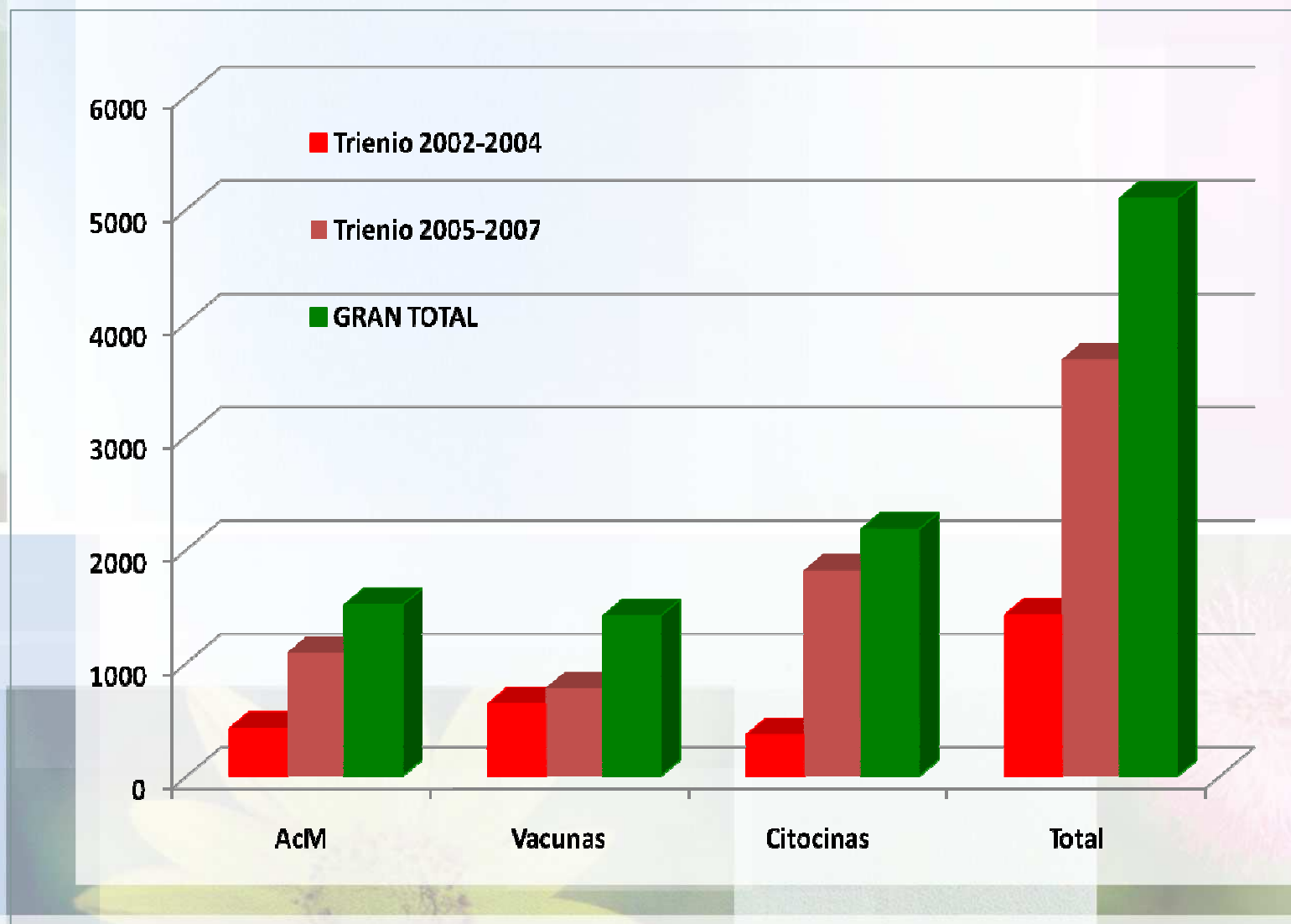


Línea de productos biotecnológicos para cáncer: 2005-2007



Producto	Obtención Molécula	Evaluación Pre-clínica	Ensayos clínicos (I)	Ensayos clínicos (II)	Ensayos clínicos (III)	Registro
1.Eritropoyetina humana recombinante (EPO)						
2.Factor Estimulador de Colonias (G-CSF)						
3.Anticuerpo humanizado anti-EGFR (hR3)						
4.Vacuna EGF						
5.Vacuna NGM3						
6.Vacuna 1E10						
7.Anticuerpo radioactivo hR3-Re188						
8.Péptido anti-tumoral CIGB-300						
9.Vacuna GnRH						
10.Vacuna HPV						
11.Anticuerpo radioactivo C5-Re188						
12.Anticuerpo radioactivo anti-CEA-I131						
13.Vacuna Her1						
14.Vacuna VEGF						
15.Anticuerpo humanizado anti-NGM3 (14F7)						
16.Anticuerpo recombinante anti-VEGF						
17.Péptido anti-tumoral CIGB-370						
18.Péptido anti-tumoral CIGB-552						

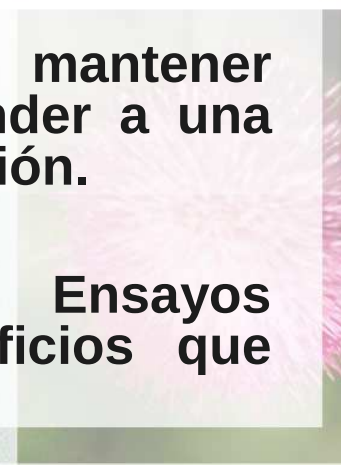
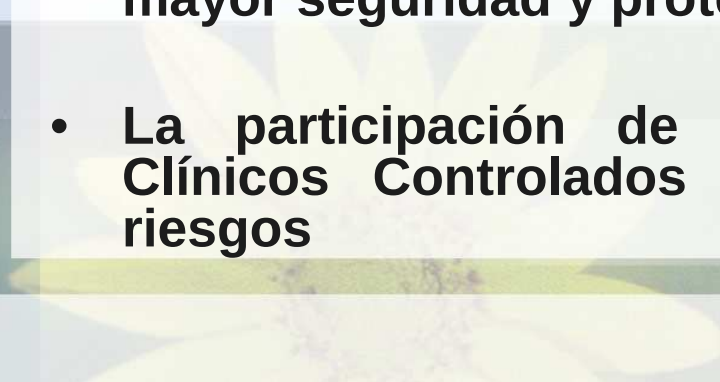
Los Ensayos Clínicos en el Programa de Control de Cáncer: Acumulado de Pacientes



CONCLUSIONES



- La ruta ideal para la introducción en la práctica médica de un nuevo fármaco parte de la integración de los principios analizados en este Encuentro acerca de:
 - Evaluación Clínica... Registro Sanitario... Práctica Medica (?)
 - Medicina Basada en las Pruebas (o evidencias)
 - Guías de Práctica Clínica
- La rigidez en ocasiones compite con el beneficio de los pacientes.
- Las regulaciones nacionales se deben mantener actualizadas pero a la vez deben responder a una mayor seguridad y protección de la población.
- La participación de los pacientes en Ensayos Clínicos Controlados ofrece mas beneficios que riesgos



Muchas gracias!!!!!!

