

# Análisis crítico de ensayos clínicos oncológicos.

Lorena Torres Valle<sup>1, a</sup>, María Isabel Pérez<sup>2</sup>

1. Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España. 2. CABYC S.L.

a. lortorval@hotmail.com

**Palabras clave:** ensayos clínicos; monitor de ensayos clínicos; mieloma múltiple; claritromicina

## Resumen

Los ensayos clínicos son la respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de los nuevos medicamentos. Proporcionan un método controlado, objetivo y reproducible para medir los efectos de un tratamiento sobre la salud. Los ensayos clínicos han evolucionado, tanto metodológica como éticamente, hasta convertirse en procesos muy estructurados, estrictamente reglamentados y profesionalizados en ambos aspectos. En España el Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, establece la obligación de aplicar las normas de Buenas Prácticas Clínicas a la planificación, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos que se realicen en España. En el campo de la oncología, el incremento de la investigación básica y clínica ha permitido grandes avances en el tratamiento contra el cáncer. Actualmente se están realizando numerosos ensayos clínicos en este campo. Uno de los más prometedores es un ensayo fase III, realizado en España y Estados Unidos, que pretende demostrar la eficacia del tratamiento combinado de claritromicina junto con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple. Este ensayo se basa en los prometedores resultados de la fase II, que obtuvo respuestas profundas y significativas con un 90,3% de respuesta objetiva y una tasa de respuesta completa del 38,9%.

**Cita:** Torres Valle, Lorena; Pérez, María Isabel (2016) Análisis crítico de ensayos clínicos oncológicos. *Dianas* 5 (2): e20160903. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e20160903](http://www3.uah.es/dianas?e20160903)  
<http://www3.uah.es/dianas?e20160903>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

**Copyright:** © Torres-Valle L, Pérez MI. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## Introducción

Para la realización de un análisis crítico de ensayos clínicos oncológicos, es preciso conocer el papel de dichos ensayos en el desarrollo de un nuevo fármaco y la legislación vigente.

### Papel de los ensayos clínicos en el desarrollo de los fármacos

El desarrollo de un nuevo medicamento está marcado por dos grandes fases: la preclínica y la clínica. Todo comienza con una patología médica a la que se piensa que se puede hacer frente mediante un medicamento. En la fase preclínica se trata de identificar y validar dianas terapéuticas para actuar sobre ellas mediante ensayos *in vitro*. Si todo funciona bien se pasa al siguiente nivel, los ensayos *in vivo*, que implican ensayos con animales, ratas, ratones, perros y monos principalmente. En este nivel se prueba la toxicidad del futuro fármaco, la farmacocinética (la absorción del fármaco, distribución, metabolismo, excreción y potenciales interacciones fármaco-fármaco) y la farmacodinamia (mecanismos de acción y la relación entre los niveles de fármacos y la respuesta clínica). Para acabar la fase preclínica y antes de pasar a ensayos en humanos, se realizan estudios de estabilidad y escalado para obtener grandes cantidades de medicamento químicamente estable [1].

Si un fármaco es considerado prometedor en los estudios preclínicos, se inician las fases clínicas que constituyen el tema central de este trabajo. En la actualidad, los ensayos clínicos o fases clínicas en el desarrollo de un fármaco son procesos muy estructurados, estrictamente reglamentados y profesionalizados. Desde una perspectiva científica, se trata de una investigación rigurosa, ya que no solo sus resultados determinan la posibilidad de aprobación de comercialización de un fármaco, sino que, además implica a seres humanos como sujeto de estudio. Esta combinación de investigación científica con implicaciones legales y éticas hace que se emplee una terminología propia del campo que se irá introduciendo a medida que aparece en el texto [2].

La primera figura que encontramos al comenzar un ensayo clínico es la del patrocinador o patrocinador-investigador del medicamento. Este patrocinador suele ser una empresa farmacéutica y es quien presenta una solicitud de nuevo fármaco en investigación. Tras la aprobación de esta solicitud por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS), el fármaco pasa a estudiarse en la fase clínica de la investigación, mediante ensayos clínicos. En esta fase se pretende demostrar los efectos clínicos, la seguridad y la eficacia del fármaco en sujetos humanos [3].

Los ensayos clínicos constan de tres fases muy definidas (Figura 1):

**Fase I. Ensayos de “escalada de dosis” o “farmacología humana”:** Son la primera instancia en la que el nuevo agente de investigación se estudia en los seres humanos y, por lo general, se llevan a cabo en un pequeño número de voluntarios sanos. La intención es atestiguar la seguridad del medicamento, además de la mejor forma de administración y la dosis libre de toxicidad.

**Fase II. Ensayos exploratorios “terapéutica”:** son generalmente más grandes que los estudios de fase I, y se llevan a cabo en un pequeño número de voluntarios que tienen la enfermedad de interés. Están diseñados para poner a prueba la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinamia, pero también pueden ser diseñados para responder a las preguntas esenciales para la planificación de los ensayos de fase III, incluyendo la determinación de las dosis óptimas, frecuencias de dosis y criterios de valoración.

**Fase III. Ensayos de “confirmación terapéutica” o “eficacia comparativa”:** Esta etapa de evaluación de medicamentos se lleva a cabo en una población con la enfermedad de interés más grande y más diversa que en los ensayos fase II, entre 300 a 3000 pacientes. Comúnmente, estos ensayos pretenden demostrar la eficacia del nuevo fármaco comparándolo con la mejor terapia existente para la patología de interés o con placebo de no existir una terapia adecuada.

Dado que los ensayos de fase III son, por lo general, en no más 3000 sujetos, se pone de manifiesto la importancia de un seguimiento post-autorización o ensayo de fase IV. Son estudios observacionales realizados sobre medicamentos aprobados para identificar las reacciones adversas menos comunes y evaluar la eficacia y seguridad en otras poblaciones marcadamente diferentes de la población original del estudio. Aproximadamente, el 20% de los medicamentos adquieren advertencias graves o “black box warning” después de la comercialización y el 4% son finalmente retirados por razones de seguridad [1-3].

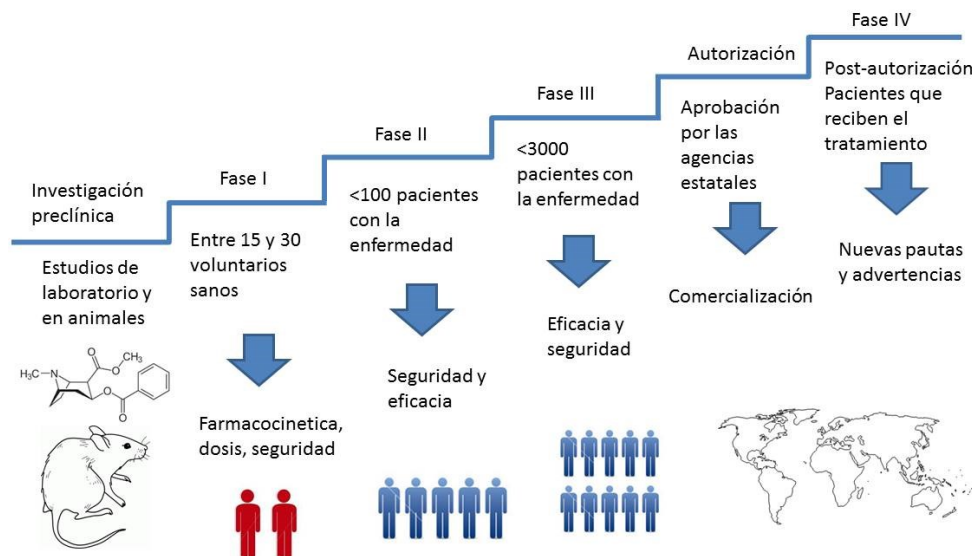


Figura 1.-. Etapas en el proceso de descubrimiento de fármacos. El descubrimiento de un fármaco comienza con la identificación, y validación en modelos in vitro e in vivo, de moléculas capaces de actuar sobre dianas terapéuticas de interés. Si el nuevo fármaco cumple las pruebas toxicológicas pasa a las fases clínicas donde se asegurará la seguridad y eficacia. Los pocos candidatos (4-7%) que progresen en todas las fases clínicas, serán aprobados para su comercialización por las agencias regulatorias estatales y pasarán a un seguimiento observacional [1-3].

#### Antecedentes de los ensayos clínicos y legislación actual RD 1090/2015

La historia de los ensayos clínicos, exceptuando algunas anécdotas anteriores, comienza en 1753, cuando Lind publica el “Tratado del escorbuto”, donde demostró la eficacia de los cítricos frente a esta enfermedad, tras probar distintos remedios en 12 pacientes. No fue hasta 1947 cuando se realizó el primer ensayo clínico que hoy aceptaríamos como tal. Lo llevó a cabo el British Medical Council y su objetivo fue probar la eficacia de la estreptomina en pacientes tuberculosos. Desde entonces se ha desarrollado enormemente la metodología de los ensayos clínicos y se ha buscado incrementar la seguridad durante el desarrollo del ensayo y en su posterior comercialización. Un punto de inflexión en la autorización de un nuevo fármaco fue el caso de la talidomida en los años sesenta, comercializada como sedante para la hiperémesis gravídica o náuseas del embarazo. Hasta entonces, las agencias reguladoras otorgaban la autorización de comercialización con dossieres mínimos sobre eficacia y apenas se incluía la seguridad. Esto permitió la comercialización de los dos enantiómeros de la talidomida, el R con capacidad sedante y el S con efectos teratogénos, sin prever que pudieran producir miles de casos de malformaciones en los

bebés cuyas madres habían tomado el medicamento. Como resultado, se aprobaron reformas a las pruebas clínicas con medicamento, y a partir de entonces, las pruebas requeridas para la autorización de un medicamento son más complejas y amplias [3].

Paralelamente a la dimensión metodológica y reguladora, se desarrolló la ética de la investigación clínica. El primer consentimiento informado por escrito del que se tiene constancia es de 1900. Sin embargo, durante el siglo XX se llevaron a cabo ensayos clínicos violando cualquier consideración ética, siendo un triste ejemplo la experimentación médica penal en los campos de concentración nazi. Todo ello llevó a la formulación en 1949 del código de Nuremberg, que estableció la necesidad de que se informara al paciente y se le pidiera consentimiento; sin embargo, éste tardaría en generalizarse. La primera declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial se hizo en 1964, pero aún entonces, y a pesar de la importancia que se daba al consentimiento informado, éste estaba ausente o viciado en muchas ocasiones como se puso de manifiesto en la década de los setenta con el caso Tuskegee, una investigación que duró décadas y en la cual centenares de pacientes de sífilis permanecieron sin tratar después de la aparición de la penicilina. Esta violación de los derechos de los pacientes llevó al nacimiento de los comités éticos de investigación y a la publicación en 1979 del informe Belmont, cuya definición de principios como el respeto a las personas, consentimiento informado, evaluación de riesgos y beneficios, le convierten en un pilar fundamental de la evaluación ética de protocolos [3].

La guía de Buena Práctica Clínica (BPC), que incluye los principios éticos y los derechos conseguidos a lo largo de la historia (Código Nuremberg, Informe Belmont y Declaración de Helsinki), se publica en 1996 con el fin de proporcionar una norma única para la Unión Europea, Japón y los Estados Unidos para facilitar la aceptación mutua de los datos clínicos obtenidos. Es una norma internacional de calidad ética y científica que define un conjunto de procedimientos para llevar a cabo los ensayos clínicos bajo los más estrictos principios éticos y garantizar la credibilidad de los resultados, con el fin de proteger a los sujetos participantes en un ensayo clínico [4]. Su cumplimiento no es obligatorio pero sí implica una garantía pública de protección de los derechos, (seguridad, integridad y confidencialidad) de los pacientes que participan en la investigación, así como de que los datos obtenidos poseen la veracidad científica necesaria para ser aceptados por las autoridades reguladoras tanto nacionales como internacionales [3].

Los abusos y tragedias históricas ponen de manifiesto la importancia de una sólida legislación que regule el desarrollo de un fármaco. Actualmente, el Reglamento Europeo Nº 536/2014 establece el marco legal bajo el que los Estados miembros deberán aplicar las BPC [6]. Esta norma se ha complementado en el ordenamiento jurídico español con el Real Decreto 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos y se establece la obligación de aplicar las normas de las BPC a la planificación, realización y comunicación de los ensayos clínicos realizados en España [5].

## Ensayos clínicos oncológicos

La Oncología es un campo de la medicina dedicado a diagnosticar el cáncer y desarrollar tratamientos contra éste. Para demostrar la eficacia de nuevos métodos contra el cáncer se necesita un potente desarrollo de la investigación clínica. Sin embargo, los ensayos clínicos oncológicos cursan con algunas excepciones frente a los ensayos clínicos del resto de patologías. Un principio terapéutico que sería inaceptable en otras áreas de la medicina y que es considerado básico en oncología es aceptar que la dosis activa de un fármaco antineoplásico está cercana a la que produce efectos tóxicos, de forma que, cuando un paciente tolera un fármaco se incrementa su dosis, esperando que aunque se genere algo de toxicidad pueda también incrementarse la actividad antitumoral. Es decir, se aceptan riesgos mucho más altos que en el resto de fármacos porque sus posibles beneficios marcarían, en gran medida, la diferencia con los tratamientos actuales. Por ello, uno de los objetivos principales de estos estudios es establecer la máxima dosis tolerada (MDT) o mayor dosis que producirá un efecto tóxico tolerable. Debido a esta estrecha ventana terapéutica, los ensayos clínicos en fase I con fármacos antineoplásicos difieren de los ensayos de otros fármacos, ya que, los pacientes no son voluntarios sanos, sino pacientes con cualquier tipo de tumor avanzado refractario a tratamientos convencionales [7].

### Mieloma múltiple

El incremento de la investigación básica y clínica ha permitido el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer. En este texto se explicará el desarrollo de la fase II de uno de los ensayos clínicos más prometedores frente al mieloma múltiple, cuyos resultados han justificado la puesta en marcha de la fase III del ensayo, en la cual me encuentro trabajando actualmente.

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia fatal de etiología desconocida caracterizada por la proliferación incontrolada de células plasmáticas monoclonales. Suele afectar predominantemente a personas de edad avanzada, con una media en el momento del diagnóstico de 69 años. En España, su incidencia anual en adultos es de 40 nuevos casos por millón de habitantes y año, cifra que representa el 1% de todos los cánceres y el 10% de las neoplasias malignas hematológicas [8].

En el mieloma múltiple las células plasmáticas producen grandes cantidades de una inmunoglobulina (Ig) monoclonal que pueden detectarse en sangre y orina. Estas Ig en exceso interfieren en diversas propiedades de la sangre, en el normal funcionamiento de los riñones, y favorecen el desarrollo de infecciones (ya que no se producen el resto de Ig). Además, las células plasmáticas malignas se multiplican y acumulan en la médula ósea, pudiendo llegar a lesionarla, hecho que comporta dolores óseos y posibles fracturas, y a desplazar a las células normales de la médula, produciendo citopenias y desequilibrios de la formación y resorción ósea [9].

Durante las dos últimas décadas, el paradigma del tratamiento para el MM ha cambiado con el uso de trasplante autólogo de células madre (ASCT) y nuevas opciones terapéuticas que incluyen inhibidores del proteasoma (IPs) y fármacos inmunomoduladores (IMiDs). La incorporación de nuevos fármacos, en particular la talidomida, lenalidomida y bortezomib, ha dado lugar a una prolongación significativa de la supervivencia global (SG) en pacientes recién diagnosticados y con recaída, siendo la esperanza de vida actual de 24 a 30 meses e incluso de 45 a 60 meses en los pacientes con trasplante de células madre. A pesar de estos avances, la resistencia a la terapia adquirida o intrínseca conduce a una eventual recaída y desenlaces fatales en gran mayoría de los pacientes [9].

El mieloma es todavía una neoplasia incurable y conseguir un intervalo inicial, prolongado y libre de enfermedad antes de la recidiva es importante para prolongar la supervivencia del paciente y mejorar su calidad de vida. En la actualidad todavía existe una necesidad de nuevos y eficaces tratamientos de inducción para que los pacientes recién diagnosticados de MM puedan lograr este objetivo [8-9].

Los estudios actuales con más relevancia para el tratamiento de MM son los que combinan diferentes fármacos con acciones sinérgicas para obtener mejores resultados. Uno de los proyectos más prometedores es el que combina Lenalidomida y Dexametasona con Claritromicina. Este tratamiento se basa en el efecto inmunomodulador de claritromicina, la actividad antimieloma, inmunomoduladora y antiangiogénica de lenalidomida, y las propiedades sinérgicas de dexametasona [10].

### Dexametasona

La dexametasona es un esteroide adrenocortical sintético utilizado principalmente por sus potentes efectos antiinflamatorios. Además, modifica la respuesta inmune ante diversos estímulos y posee un efecto antiproliferativo que ha demostrado inducir apoptosis en las células de mieloma. Su acción se basa en la inhibición de citoquinas pro-inflamatorias necesarias para mantener la progresión y supervivencia de las células del sistema inmune. En el tratamiento del MM, la dexametasona se utiliza ampliamente como agente de primera línea además de en recaídas [11].

### Claritromicina

La claritromicina es un antibiótico semisintético del grupo de los macrólidos indicado para el tratamiento de las infecciones leves a moderadas. Los estudios preclínicos demostraron que la claritromicina posee un efecto inmunomodulador y puede tener propiedades antineoplásicas mediadas en parte por la supresión de la Interleucina-6 y otras citoquinas. La claritromicina también demostró modular la vida media sérica de varios corticoides, por lo tanto, la administración concomitante de claritromicina con corticoides puede aumentar el tiempo total de exposición al corticoide [10].

### Lenalidomida y tratamientos combinados

Los primeros tratamientos sinérgicos que combinaban claritromicina, dexametasona y talidomida obtuvieron grandes resultados en comparación con los resultados sin claritromicina. Se ha buscado reproducir estos resultados disminuyendo los efectos adversos. Por ello, los tratamientos actuales sustituyen la talidomida por uno de sus análogos, la lenalidomida, que es más potente y mejor tolerado. La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador con propiedades antiangiogénicas y antineoplásicas eficaz en el tratamiento del MM. La lenalidomida inhibe la secreción de una serie de citoquinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ , las interleucinas IL-1b y IL-6 y el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocíticos (GM-SCF) [10-11].

Actualmente se encuentra en desarrollo un ensayo clínico en fase III en España y Estados Unidos para probar la acción sinérgica de estos tres medicamentos frente a la terapia convencional en pacientes con MM. La justificación de este estudio se basa en los prometedores resultados obtenidos en la fase II.

## Desarrollo de un ensayo clínico y funciones de un monitor

Las partes implicadas en un ensayo clínico son, por un lado el promotor del ensayo, persona física, empresa u organismo que diseña, solicita, gestiona y financia el ensayo clínico. El promotor es el responsable último de garantizar que la realización del ensayo y los datos generados se ajustan a la guía de BPC, y será, en última instancia, el responsable legal de dicho ensayo. Por otro lado, el centro hospitalario donde se desarrolle el ensayo clínico, formado por el equipo investigador y su equipo

colaborador integrado por diferentes servicios hospitalarios como el servicio de enfermería, farmacia, radiología o anatomía patológica. Estos investigadores son los encargados de llevar a cabo el reclutamiento de pacientes, la dispensación de la medicación y la recogida de muestras biológicas (Guía BPC, 5.18.4 [4]).

Existe una tercera figura, el monitor de ensayos clínicos (Clinical Research Associate CRA), que sirve de intermediario entre el promotor, al cual representa, y los investigadores. El monitor debe ser un profesional capacitado ya que, se encargará del seguimiento directo de la realización del ensayo (RD 1090/2015, Art. 2, f [5]). Por lo tanto, para monitorizar un ensayo adecuadamente, el monitor debe tener conocimiento científico y/o clínico, siendo habitual que desempeñen este tipo de trabajo licenciados en Ciencias de la Salud [12].

Como ya se ha mencionado, el monitor de ensayos clínicos es designado por el promotor, aunque no siempre pertenece al mismo, pudiendo ser contratada la actividad de monitorización a una entidad externa denominada “organización de investigación por contrato (Contract Research Organization, CRO)” (RD 1090/2015, Art. 2, g [5]). La complejidad y el costo de la investigación clínica han llevado a la creación de estas empresas para supervisar los ensayos. Son organizaciones comerciales que llevan a cabo diversas funciones que el promotor les delega, aunque, la última responsabilidad sobre la calidad e integridad de los datos siempre recae sobre el promotor (Guía BPC, 5.2.1 [4]).

El seguimiento del ensayo clínico está muy bien definido y estructurado por el promotor, sin embargo, por parte del centro de realización del ensayo la organización es más laxa y permite la creación de diferentes figuras que llevarán a cabo la monitorización interna, como el “data manager” o “study coordinator”, encargados de facilitar la labor administrativa de recogida de datos a lo largo de la investigación [12].

El ensayo clínico siempre se desarrolla bajo la supervisión de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), organismo autónomo de España encargado de la evaluación y la autorización de productos sanitarios y cosméticos, y el Comité Ético de Investigación con Medicamento (CEIm) acreditado para emitir un dictamen en un estudio clínico con medicamentos. Ambos organismos serán los encargados de aprobar el comienzo del ensayo, teniendo en cuenta los aspectos metodológicos y científicos que soportan el ensayo, y por supuesto, los aspectos éticos que aseguran el cumplimiento de los códigos éticos incluidos en la legislación española [13].

El ensayo clínico de un medicamento comienza con la presentación del protocolo a la AEMPS y al CEIm, quienes deben evaluar la solicitud inicial y aprobar el inicio del ensayo o pedir aclaraciones o subsanaciones previas a dicha aprobación [13]. A continuación se pasará a la gestión del contrato, adaptando los requisitos del promotor y del centro de realización. Una vez consensuado, dicho contrato se firmará entre la Fundación Biomédica del centro, el promotor y el investigador principal y se emite la conformidad por parte de la Dirección del Centro. Desde ese momento se podrá abrir el centro y comenzar con el reclutamiento de pacientes (RD 1090/2015 Art.17, c [5]). La función principal de un monitor de ensayos clínicos en el comienzo de un ensayo consiste en la puesta en marcha, la tramitación del contrato y garantizar la idoneidad del centro y de los investigadores (requisitos adecuados en cuanto a personal, potencial de pacientes, instalaciones, disponibilidad de equipos y tiempo de realización) [12].

Antes de comenzar a incluir pacientes, es conveniente realizar una visita de inicio, con el investigador principal y su equipo colaborador, con el equipo de farmacia y los monitores internos. La función del monitor será garantizar que el investigador y sus colaboradores estén correctamente informados acerca del ensayo y de todos los procedimientos que a éste se refieran, haciendo hincapié en la importancia de la obtención del consentimiento informado, del cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión y de la notificación de los acontecimientos adversos graves, que debe realizarse en las primeras 24 horas desde su aparición. Además, se debe asegurar que el centro tenga todo el material necesario para comenzar el ensayo, incluyendo la medicación, el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y los procedimientos normalizados de trabajo. Estos últimos deberán ser establecidos por el monitor, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados de acuerdo con el protocolo, las BPC y el Real Decreto vigente. De este modo se garantiza que todo el ensayo se lleve a cabo de forma uniforme y homogénea [3,12].

Uno de los momentos más exigentes en el ensayo clínico es la inclusión de pacientes, dado que es esencial que el paciente tome la decisión de participar de forma libre y voluntaria sabiendo que tiene la posibilidad de retirarse en cualquier momento. Es el momento en el que el investigador explica en un lenguaje sencillo la enfermedad que el paciente padece, su evolución y las opciones de tratamiento, entre ellas la posibilidad de entrar en el ensayo clínico. El paciente debe conocer, además, que su participación es completamente confidencial y que sus datos se manejarán conforme a la Ley orgánica 15/1999 (RD 1090/2015 Art.4 [5]).

Una vez que el paciente otorgue su consentimiento, por escrito, fechado y firmado, comenzarán las pruebas de “screening” para comprobar si cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Una vez que pase este periodo de selección y sea reclutado para el ensayo, se le asignará un número de

identificación y comenzará con el tratamiento del grupo al que se le haya asignado. Los documentos en los que figure cualquier información del paciente no codificada deben quedar en custodia del centro [12].

Si ponemos como ejemplo el ensayo clínico de Fase II de mieloma múltiple del que hemos hablado, se reclutaron 72 pacientes con mieloma múltiple sintomático de nuevo diagnóstico sin tratamiento previo, con marcadores como la M-proteína de al menos 10 g / L, cadenas ligeras libres de suero de al menos 1 g / L, la excreción urinaria de proteína M de al menos 0,2 g / 24 horas. Se habían excluido previamente los pacientes con VIH-positivo, las mujeres embarazadas o en período de lactancia; los pacientes que se sabe que son VIH-positivo, aquéllos con infecciones activas y los pacientes con hipersensibilidad conocida a la claritromicina, la lenalidomida, la dexametasona o la talidomida.

Los 72 pacientes recibieron claritromicina, lenalidomida y dexametasona, llamado régimen BiRd, en ciclos de 28 días por vía oral. La dexametasona (40 mg) fue administrada semanalmente, la claritromicina (500 mg) fue administrada dos veces al día el ciclo completo y lenalidomida (25 mg) diariamente los días del 1 al 21 del ciclo (Figura 2). Se permitió los ajustes de dosis de acuerdo a los criterios de toxicidad descritos principalmente para la lenalidomida como efectos trombóticos o afección renal.

Los tratamientos profilácticos incluyen la aspirina (81 mg) una vez al día, omeprazol (20 mg) una vez al día y dos comprimidos de trimetoprima / sulfametoxazol (800/160 mg) 3 veces por semana [10].



Figura 2.-. Esquema del régimen de tratamiento BiRd. Tratamiento antineoplásico basado en 40 mg de dexametasona los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo, 25 mg de lenalidomida diarios los días 1-21 de cada ciclo y 500 mg dos veces al día de claritromicina durante el ciclo entero. Tratamiento profiláctico basado en aspirina 81 mg y omeprazol 20mg al día el ciclo completo y 800/160mg de trimetoprima / sulfametoxazol dos veces al día, tres veces por semana [10].

El grueso del ensayo clínico será la monitorización o vigilancia del progreso de dicho ensayo clínico. Los objetivos de la monitorización son verificar que los derechos y bienestar de los sujetos humanos están protegidos, los datos obtenidos son exactos y la realización del ensayo está de acuerdo con el protocolo y las enmiendas aprobadas, con la BPC, los PNTs y con la normativa vigente [12].

La monitorización consiste en una revisión exhaustiva de los datos recogidos en el CRD (cuaderno de recogida de datos), y de los datos que aparecen en los documentos fuente (historia clínica, analíticas) que son origen de aquéllos. El CRD es un documento diseñado para registrar toda la información requerida por el protocolo concerniente a cada sujeto del estudio y podemos encontrarlo en formato electrónico o en papel. El monitor debe tener contacto frecuente con el equipo investigador para conocer el estado de reclutamiento y detectar de forma temprana cualquier problema. Además, realizará visitas periódicas donde revisará las historias clínicas de los pacientes, así como otros documentos fuente, y los verificará con el Cuaderno de Recogida de Datos, confirmando la elegibilidad de los pacientes [12].

Además el monitor deberá verificar el mantenimiento de los documentos esenciales para la realización de un ensayo clínico. Los documentos esenciales son aquellos documentos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y de la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las normas de Buena Práctica Clínica y con todos los requisitos legales pertinentes. Existen dos tipos de archivos que contienen dichos documentos esenciales:

- El archivo local del promotor que se divide en dos partes: la primera es donde se archivan los documentos generales del estudio (Trial Master File, TMF) y la segunda es la documentación específica de cada centro.

-El archivo del investigador que, además de contener los documentos originales pertinentes a dicho centro, debe archivar los datos confidenciales del paciente.

Ambos archivos se mantendrán durante 25 años después de la finalización del estudio clínico (R (EU) No 536/2014 Art.58 [6]).

Otra de las funciones principales llevadas a cabo durante la monitorización es comprobar el almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación. El monitor debe visitar con regularidad el almacenamiento de los medicamentos en investigación con el fin de verificar que el ambiente mantenga las condiciones idóneas de temperatura y humedad, que haya control sobre la medicación aún no dispensada y la devolución, y que exista medicación disponible para evitar desabastecimiento. Además es necesario archivar una copia de los albaranes de envío de medicación en el Archivo Central [3,12].

El monitor, además, deberá documentar las desviaciones y violaciones del protocolo. Cualquier incumplimiento del protocolo debe ser notificado y documentado. En el caso de que dicho incumplimiento ponga en riesgo la seguridad de los pacientes o la validez de los resultados se debe notificar inmediatamente y por escrito al responsable nacional o internacional del estudio, para que aplique las medidas correctoras necesarias, que pueden implicar la paralización del ensayo en el centro donde se haya producido [13].

Una vez que el paciente finaliza el tratamiento y el seguimiento, se terminará de monitorizar todos los datos recogidos en los CRDs para poder transmitirlos y que, de ese modo, se pueda cerrar la base de datos para realizar el análisis final de los resultados. Los monitores llevan a cabo la Visita Cierre del centro, en la que recogen todo el material proporcionado, reducen al máximo los documentos que deben permanecer durante un tiempo como archivo del investigador, recogen los CRDs, retiran la medicación sobrante o proceden a su destrucción, etc. Una vez finalizada la realización del ensayo clínico, el promotor notificará a las autoridades pertinentes en el plazo de 90 días el fin del estudio [12]. En caso de terminación anticipada, en el plazo de 15 días, se enviará un informe con los datos obtenidos hasta el momento de dicha conclusión anticipada, así como los motivos de ésta y, en su caso, las medidas adoptadas en relación con los sujetos participantes en el ensayo (RD 1090/2015, Art.30 [5]).

El monitor deberá presentar un informe al promotor después de cada visita, donde queden reflejados los requerimientos de ésta tales como la idoneidad de cada centro en el informe de la visita de selección, la formación del equipo investigador en todos los aspectos del protocolo en la visita de inicio, la verificación del cumplimiento del protocolo en las sucesivas visitas de monitorización, la verificación del mantenimiento de los documentos esenciales en el centro, el compromiso del investigador de conservar dichos documentos durante el tiempo establecido por el Real Decreto vigente y el recuento de la medicación en el informe final presentado al cierre del estudio (Guía BPC, 4.9 [4]).

Según el Real Decreto 223/2004, que regulaba los ensayos clínicos con medicamento en España, se exigía la presentación de un informe anual de los estudios cuya duración fuera superior a un año. Este informe anual servía para mantener informada a la AEMPS sobre el seguimiento y la seguridad del ensayo, y para valorar si la nueva información sobre el fármaco modifica la relación riesgo-beneficio del ensayo (RD 223/2004, Art.27 [14]). Con la entrada en vigor del nuevo Real Decreto por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamento, RD 1090/2015, el seguimiento del ensayo es continuado a través del Registro Español de ensayos clínicos (REec). Por ello, los informes anuales de seguimiento han pasado a un segundo plano, mientras que cobran especial importancia los informes anuales de seguridad, evaluados por la AEMPS y el CEIm (RD 1090/2015, Art.57 [5]).

## Tratamiento de datos y resultados

Una vez finalizado el estudio, se pasa al análisis bioestadístico de los resultados. El promotor está obligado a publicar estos resultados, tanto si son positivos como si son negativos. Es preferible que se publiquen en revistas científicas, aunque algunos promotores los divulgan en Internet, en su página Web o a través de plataformas, como por ejemplo: ClinicalTrials.gov, Plos Hub for Clinical trial, la biblioteca Cochrane Plus Iberoamericano, etc... [12].

En el caso que estamos tratando, el objetivo es evaluar la eficacia de un tratamiento para mieloma múltiple suplementado con claritromicina. Para ello, las variables del estudio serán la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta objetiva, que podrá ser completa o parcial, según criterios del "International Myeloma Working Group (IMWG)" y la supervivencia global. Estas variables se valorarán según criterios bioquímicos que definen la enfermedad, por ejemplo, se considera que un paciente con mieloma múltiple responde al tratamiento si hay un descenso del 50% o superior de paraproteína (componente monoclonal) en suero y orina. Otros parámetros bioquímicos de interés son el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea, la proporción de cadenas ligeras libres en suero, la excreción de proteína de Bence-Jones y el desarrollo o aparición de lesiones óseas líticas (plasmocitomas) [15].

En este ensayo de fase II para el tratamiento de MM sintomático, la nueva combinación de claritromicina, lenalidomida y dexametasona (llamado régimen BiRd) mostró un 90,3% de respuesta objetiva, con una tasa de respuesta completa del 38,9%. Se obtuvieron respuestas profundas y significativas, el 73,6% de los pacientes lograron al menos una muy buena respuesta parcial. Además de un análisis individual de los datos, se realizó un análisis retrospectivo de casos pareados, comparando con los resultados obtenidos en las investigaciones de Rajkumar et al., quienes, contemporáneamente a este estudio de fase II, realizaron un estudio paralelo con un régimen de lenalidomida y dexametasona. Los resultados mostraron que la adición de claritromicina a lenalidomida y dexametasona aumentó significativamente ( $P < 0.05$ ) las tasas de respuesta objetiva (90,3% vs 79,1%) las tasas de respuesta parcial alta (73,6% vs 38%) y el porcentaje de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (38,9% vs 6%) (Tabla 1) [12, 16].

Tasa de respuesta	% Rajkumar et al, (N=34)	% BiRd (N=72)
Respuesta completa	6	38,9
Respuesta casi completa	NA	13,9
Muy buena respuesta parcial	32	20,8
Respuesta parcial	53	16,7
Respuesta menor	6	5,6
Ninguna respuesta	3	0
Pacientes no evaluables	NA	4,2
Respuesta objetiva	91	90,3

Tabla 1.- Comparación de las tasas de respuesta de dos regímenes de tratamiento, el estudiado por Rajkumar et al., lenalidomida y dexametasona, y el BiRd, lenalidomida, dexametasona y claritromicina. Ante similares resultados de respuesta objetiva, la adición de claritromicina muestra mejores tasas de respuesta completa y alta respuesta parcial (que incluye la respuesta casi completa, buena y parcial) [12, 16].

En cuanto a la utilización de lenalidomida en lugar de talidomida, la tasa de respuesta completa de esta última junto con dexametasona y claritromicina es del 13%, frente al 38,9% obtenido con la lenalidomida en las mismas condiciones. En comparación con otros regímenes de tratamientos actuales para MM, el régimen BiRd también mostró tasas de respuesta completa superiores, por ejemplo el régimen melphalan, prednisona y talidomida tiene una respuesta completa media del 15% [16].

En un estudio de fase II, uno de los objetivos principales, además de la eficacia, es demostrar la seguridad del nuevo tratamiento. Para ello se analiza la aparición de acontecimientos adversos o incidencias perjudiciales para la salud de un paciente en un ensayo clínico al que se ha administrado un medicamento, aunque no tengan necesariamente una relación causal con dicho tratamiento [15].

El régimen BiRd es eficaz con efectos secundarios manejables en el tratamiento de mieloma múltiple sintomático, recién diagnosticado. Las toxicidades hematológicas fueron los efectos secundarios más comunes, como neutropenia (19,4%), anemia (13,8%), y trombocitopenia (22,2%). Estas citopenias hicieron necesario que el 14% de los pacientes recibieran transfusiones de glóbulos rojos y el 6% recibieran transfusiones de plaquetas. Debido a la mielosupresión, el 45% de los pacientes recibieron eritropoyetina y el 17% recibió factor estimulante de colonias. Los adversos no hematológicos más comunes fueron miopatía (11,1%), erupción cutánea (5,6%), absceso diverticular (5,6%), hipocalcemia (4,2%), temblor (4,2%) y trombosis (9,7%) [16]. Estos efectos adversos llevaron a la reducción de dosis tanto de lenalidomida por los efectos hematológicos como de dexametasona y claritromicina por efectos secundarios no hematológicos, principalmente digestivos [10].

La incorporación de claritromicina en el régimen de lenalidomida y dexametasona permite una mayor respuesta completa en comparación con lenalidomida y dexametasona. La persistencia de algunas complicaciones relacionadas con los corticosteroides sugiere que la adición de claritromicina aumenta el efecto de corticosteroides y por lo tanto podría aumentar tanto la respuesta como la toxicidad [10].

## Discusión y conclusiones

El ensayo clínico de fase II con claritromicina, lenalidomida y dexametasona abre un prometedor camino en la mejora del tratamiento del mieloma múltiple. Estos resultados deben ser confirmados mediante estudios de fase III que demuestren la superioridad del tratamiento suplementado con claritromicina en términos de supervivencia y seguridad. Esta conclusión se puede generalizar a toda la investigación clínica, pues demuestra que los ensayos clínicos son fundamentales e indispensables para el avance de la industria farmacéutica, que culmina con la comercialización de fármacos eficaces y seguros para la población.



De la existencia de cientos de enfermedades que aún hoy en día no tienen tratamiento decisivo, surge la necesidad de buscar nuevos medicamentos para conseguir paliarlas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Los ensayos clínicos son la respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de estos nuevos medicamentos que recibirán los pacientes, proporcionando un método controlado, objetivo y reproducible para medir los efectos de un tratamiento sobre la salud y así permitir establecer deducciones con objetividad. Esta reflexión cobra especial relevancia actualmente, tras la insólita catástrofe ocurrida en Francia en un ensayo clínico fase I, que ha causado la muerte de uno de los voluntarios sanos. Este triste hecho ha llevado a las corrientes más críticas a cuestionar la investigación en humanos. Por ello, como después de cada catástrofe, se debe recapacitar sobre la seguridad que rodea el suceso y plantear si la legislación es la correcta en materia de seguridad.

No debemos olvidar que los ensayos clínicos son la única forma de asegurar que el avance farmacéutico es seguro para la población que recibirá el futuro fármaco. La realidad es que en los ensayos clínicos se asumen ciertos riesgos que pueden causar inseguridad en la sociedad. El rol de “espécimen de laboratorio” que juegan los participantes de un ensayo clínico es aún tema de controversia. Para dar respuesta a todas estas inquietudes, existe una firme legislación que asegura, por un lado, una justificación científica del ensayo, ya que, si no va a suponer ningún avance o beneficio para las personas que sufren esa patología no tiene sentido asumir los riesgos de un ensayo clínico, y por otro lado, la legislación asegura un tratamiento ético absoluto por el que se salvaguarde el anonimato de los pacientes, la voluntariedad en su decisión de participar y su libertad para abandonar el estudio sin perjuicio alguno (Guía BPC, 2 [4]).

España ha sido el primer país europeo en incorporar el nuevo Reglamento (EU) No 536/2014 en su legislación mediante el Real Decreto 1090/2015 por el que se regulan los ensayos clínicos. Con este nuevo Reglamento Europeo se pretende simplificar procedimientos y reducir los plazos administrativos tanto para la autorización del ensayo clínico como para la aprobación de las modificaciones, con el fin de ser más competitivos (R (EU) No 536/2014 Art.20 [6]). A partir de mayo de 2016, toda solicitud será presentada a través del Portal Único Europeo y las evaluaciones se realizarán en dos partes:

- Parte I: Evaluación conjunta realizada por los Estados miembros donde se vaya a llevar a cabo el ensayo clínico.
- Parte II: Evaluación independiente de cada Estado miembro, emitiendo cada uno un informe (RD 1090/2015, Art.20 [5]).

En España, el antiguo Real Decreto 223/2004 exigía solicitar la aprobación de los Comités Éticos de todos los centros donde se realizara el estudio. Gracias a la aplicación de la normativa europea, con el nuevo Real Decreto 1090/2015, sólo se precisa la aprobación de un Comité Ético. De esta forma, se agiliza la puesta en marcha del estudio (R (EU) No 536/2014 Art.9 [6]). Además, el nuevo Reglamento Europeo regula la composición del Comité Ético de Investigación con Medicamento (CEIm), que se encarga de velar por el cumplimiento de las directrices éticas siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas. Con el fin de garantizar la independencia, la transparencia y una correcta evaluación del ensayo clínico, los CEIm deben estar constituidos por un número razonables de personas, que han de estar cualificadas mediante formación adicional; no han de tener un conflicto de intereses, ni financieros ni personales, que puedan afectar a su imparcialidad y han de ser independientes del promotor y de los investigadores implicados. Estas personas presentarán anualmente una declaración de intereses económicos y, al menos una de ellas, ha de ser una persona lega en la materia (Guía BPC, 3.2 [4]).

Finalmente, uno de los puntos más novedosos de este Reglamento es la búsqueda de una mayor transparencia, para lo cual, se establece la creación de una Base de Datos en la que se recoja toda la información relevante del ensayo clínico. Con esta Base de Datos de acceso público, se pretende agilizar y facilitar el flujo de información entre promotores y Estados miembros. Entre la información recogida se encuentra el protocolo del ensayo, un resumen en un lenguaje dirigido a personas legas en la materia, el informe y la fecha de inicio y fin de la selección de sujetos (R (EU) No 536/2014 Art.81 [6]).

Todos estos cambios legislativos buscan dar respuesta a las necesidades actuales en el campo de la investigación clínica, entre las que se encuentran agilizar la gestión burocrática y asegurar, tanto el cumplimiento de las directrices éticas recogidas en las BPC, como la transparencia y el libre acceso a la información para todos los Estados miembros. España ha sido el primer país en adaptar su legislación al nuevo Reglamento, asegurando así, el avance farmacéutico con eficacia y seguridad.

Una sólida regulación internacional permite ganar la confianza de la sociedad en general, y de los pacientes en particular, dejando de lado antiguos tabúes como la idea de asociar ensayos clínicos con pacientes terminales o la idea de ser “cobayas” al servicio de grandes farmacéuticas. El beneficio de los pacientes es la piedra angular de los ensayos clínicos, cuyo desarrollo girará alrededor de la seguridad y calidad de vida de todos los participantes.

## Agradecimientos

Me gustaría agradecer al Dr. Jorge Enrique Díaz y a Doña Isabel Pérez por abrirme las puertas de su empresa y permitir que forme parte de su gran equipo de monitores. A la Dra. Dolores Briones y al Dr. Alberto Domingo por su inestimable ayuda y sus grandes consejos. Al Dr. Celedonio Pedro-Viejo y a Don Rafael Arana por todo el tiempo que han dedicado para mejorar este trabajo.

## Referencias

1. Lombardino JG and Lowe JA 3rd. 2004. The Role of the Medicinal Chemist in Drug Discovery-then and now. *Nature Review*. Volumen (3):853-862.
2. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med*. 2011;123(5):194-204.
3. Tordera M and Poveda JL. Investigación e investigación con medicamentos. In: Martínez C. *Ensayos clínicos en España: Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. Primera edición. Madrid. Astellas Leading Light for Life: 9-35.
4. Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). Octubre 2008. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC\\_octubre-2008.pdf](https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionBPC/docs/guia-BPC_octubre-2008.pdf), acceso 12 Junio 2016.
5. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm. 307, de 24 de diciembre de 2015.
6. Reglamento (EU) No 536/2014 del parlamento europeo y del consejo, de 16 de abril de 2014, sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 27 de mayo de 2014, núm 158.
7. Cajaraville G, Carreras MJ, Massó J and Tamés MJ. Oncología. In: Gamudi MC. *Farmacia hospitalaria*, tomo II. Tercera edición. Barcelona. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: 1172-1226.
8. Zervas, K. et al. Comparison of vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, prednisone (VBMCP) and interferon-alpha with melphalan and prednisone (MP) and interferon-alpha (IFN-alpha) in patients with good-prognosis multiple myeloma: a prospective randomized study. *Greek Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 66, 18-23 (2001).
9. Tandon N, Ramakrishnan V and Kumar SK. Clinical use and applications of histone deacetylase inhibitors in multiple myeloma. *Clin Pharmacol*. 2016; 8: 35-44.
10. Niesvizky, R. et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2008; 111(3) 1101-1109.
11. Gay, F. et al. Clarithromycin (Biaxin)-lenalidomide-low-dose dexamethasone (BiRd) versus lenalidomide-low-dose dexamethasone (Rd) for newly diagnosed myeloma. *Am J Hematol*. 2010; 85, 664-669.
12. Pérez MJ and García-Malo I. Monitorización de ensayos clínicos. In: Martínez C. *Ensayos clínicos en España: Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. Primera edición. Madrid. Astellas Leading Light for Life: 9-35.
13. Karlberg JPE. Science, ethics and quality assurance of clinical trials. In: Karlberg JPE and Speers AM. *Reviewing clinical trials: a guide for the ethics committee*. Primera edición. Hong Kong. Clinical Trials Centre, The University of Hong Kong: 65-105.
14. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. BOE núm. 33, de 7 de febrero de 2004.
15. Rajkumar, SV, Dimopoulos, MA, Palumbo, A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2014; 15: e538-e548.
16. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, Zeldenrust SR, Kumar S, Greipp PR, Fonseca R, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Witzig TE and Gertz MA. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed mieloma.