

Ensayos clínicos y desarrollo de fármacos para enfermedad celíaca

El pasado mes de enero iniciamos un nuevo ciclo de conferencias que este año hemos titulado *Encuentro con expertos. Hoy hablamos de...* La primera de ellas tuvo lugar el 31 de enero y fue impartida por Ana Herradón, monitora de ensayos clínicos en la compañía biofarmacéutica Bristol-Myers Squibb (BMS), quien nos explicó qué es un ensayo clínico y en qué consiste el desarrollo de un nuevo medicamento, y mostró en qué estado se encuentran los distintos ensayos que se están llevando a cabo para enfermedad celíaca.

Por Juan Ignacio Serrano Vela

Doctor en Biología. Asociación de Celíacos y Sensibles al Gluten

En primer lugar, debemos saber que un ensayo clínico es cualquier investigación que se realice con seres humanos, ya sea para validar nuevos métodos de diagnóstico o bien para desarrollar nuevos medicamentos.

En segundo lugar, es también necesario conocer que el interés de los pacientes que participan en los ensayos clínicos está por encima de las necesidades de la sociedad, y de hecho es de obligado cumplimiento el código ético recogido en la Declaración de Helsinki sobre la protección de los seres humanos en investigación clínica.

En tercer lugar, los ensayos clínicos deben ser aprobados y vigilados por la agencia del medicamento correspondiente. En Estados Unidos es la FDA (*Food and Drug Administration*) y en Europa la EMA (*European Medicines Agency*). La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) es la responsable de los ensayos en nuestro país, aunque en breve será ya la agencia europea la encargada de estos temas en todos los países de la Unión Europea.

Estas agencias evalúan con todo detalle el protocolo del ensayo antes de dar su aprobación, y durante su desarrollo es función de los monitores del ensayo verificar su correcto cumplimiento, además de exigir informes anuales que muestren los resultados que se van obteniendo, ya sean positivos o negativos.

El gran **objetivo de los ensayos clínicos** a la hora de desarrollar nuevos medicamentos es doble: **garantizar la seguridad** del nuevo fármaco y **demonstrar su eficacia**, que además debe ser superior a los fármacos ya existentes, si los hay.

La seguridad se estudia sobre todo en las fases preclínicas, en las que se experimenta con animales. La eficacia, en cambio, se va a evaluar durante las fases clínicas, que son tres.

La **fase 1** se realiza con voluntarios sanos (30-100 sujetos) y en ella se estudia sobre todo el comportamiento del fármaco en el organismo, es decir, el tiempo y modo de absorción, transporte, modificación y eliminación tras haber sido administrado. Todo ello depende, además, de la vía de administración (oral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, etc.).

La **fase 2** se lleva a cabo con pacientes (100-300 sujetos) y sirve para estimar las dosis más adecuadas, verificar el efecto positivo del nuevo fármaco y también posibles efectos secundarios.

La **fase 3** requiere ya ensayar el fármaco en miles de pacientes con el objeto de definir con mayor precisión todos estos parámetros de seguridad y eficacia, junto con las contraindicaciones, así como las dosis y el modo de administración.

Para evitar conclusiones erróneas debido al famoso **efecto placebo** (mejoría no atribuible al fármaco), los ensayos se realizan con dos grupos de pacientes, unos reciben el fármaco y otros el placebo, que tiene la misma presentación que el fármaco, pero no contiene ningún principio activo. Estos dos grupos se conforman de manera aleatoria. El diseño del ensayo establecerá, además, si se trata de un **estudio abierto** (tanto los médicos como los pacientes saben qué sujetos reciben el fármaco y cuáles el placebo), un **estudio simple-ciego** (sólo los médicos saben quién está tomando el fármaco y quién el placebo) o bien un **estudio doble-ciego** (ni médicos ni pacientes saben qué ha tomado cada sujeto hasta que concluye el estudio).

Todo este trabajo, traducido a números, se puede resumir así:

- El tiempo estimado de desarrollo de un nuevo medicamento es de **12-13 años**.
- El coste medio de desarrollo de un medicamento supera los **1.100 millones de euros**, según datos de Farmaindustria publicados en 2012.
- De cada 100 medicamentos que comienzan los ensayos en fase 1, sólo uno verá la luz.
- De cada 10 medicamentos que ven la luz, sólo 3 generan ingresos superiores al coste de investigación y desarrollo (I+D).

Además, **las patentes caducan a los 20 años**. Teniendo en cuenta que el medicamento se patenta en las primeras fases de su desarrollo y considerando el tiempo que transcurre hasta que ve la luz, finalmente dispone de unos pocos años (no más de una década) para su comercialización en exclusiva. Se estima que **los ingresos caen en un 80% al caducar la patente** y aparecer en el mercado medicamentos equivalentes, conocidos como *genéricos*, cuyo desarrollo es mucho menos costoso porque únicamente deben demostrar que son al menos tan eficaces como el fármaco al que reemplazan (o con el que compiten), ya que todos los ensayos preclínicos y clínicos iniciales de seguridad y eficacia realizados con el original son extrapolables al genérico. Por este motivo, muchos laboratorios dejan

EL GRAN OBJETIVO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS A LA HORA DE DESARROLLAR NUEVOS MEDICAMENTOS ES DOBLE: **GARANTIZAR LA SEGURIDAD DEL NUEVO FÁRMACO Y DEMOSTRAR SU EFICACIA, QUE ADEMÁS DEBE SER SUPERIOR A LOS FÁRMACOS YA EXISTENTES, SI LOS HAY**

de comercializar sus medicamentos una vez han caducado sus patentes e invierten en desarrollar nuevos fármacos.

En enfermedad celíaca se está investigando mucho, cada vez más, especialmente en fases preclínicas. Si nos centramos en las fases clínicas, los medicamentos más avanzados aún no han entrado en fase 3. Entre ellos destacan varios según la estrategia terapéutica.

Bloqueo del aumento de permeabilidad intestinal:

- Acetato de larazotido (INN-002): pendiente iniciar la fase 3.

Terapia oral basada en enzimas degradadoras de gluten:

- IMGX-003 (ALV003): en fase 2.
- KumaMAX: pendiente iniciar la fase 1.

Inducción de tolerancia inmunológica:

- Nexvax2: en fase 2.
- TIM-GLI: en fase 1.

Bloqueo de la respuesta inmunológica:

- AMG714 (bloquea la acción de la interleuquina 15): en fase 2.
- Vedolizumab (bloquea la migración de leucocitos): pendiente iniciar fase 2.
- Hu-Mik-Beta-1 (bloquea la acción de la interleuquina 2): en fase 1.

Bloqueo de la enzima transglutaminasa tisular:

- ZED 1227: pendiente iniciar fase 2.

En comparación con otras enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1, para la que existen miles de ensayos clínicos en marcha (en enfermedad celíaca poco más de 100), el mayor inconveniente para el desarrollo de fármacos para enfermedad celíaca es que ya se dispone de un tratamiento eficaz y sin efectos secundarios, la dieta sin gluten, por lo que el principal motor para estas investigaciones nace de la dificultad de llevar de forma correcta esta dieta y la demanda de los pacientes que reclaman disponer de algún tratamiento seguro que les libere de ella.

La página web www.clinicaltrials.gov, de la agencia estadounidense FDA, es la más recomendable para consultar el estado de estos ensayos clínicos, especialmente cuando aparecen publicadas en distintos medios noticias que parecen más esperanzadoras de lo que realmente son. ■