

nº actual	nºs anteriores	información	organograma	suscripción	patrocinadores
normas	cartas	consultas	foros	enlaces	inicio

## contenido

### artículo original

ICB digital publica en este número el artículo titulado [Nuevo marco regulatorio de los ensayos clínicos de primera administración en humanos](#) por Cándido Hernández, del departamento Médico de Esteve.

### revisiones bibliográficas

Resúmenes de artículos recientes sobre [metodología, gestión y ética](#) de los ensayos clínicos. Sección a cargo de Inma Fuentes, Roser Llop y Pilar Hereu.

### noticias

[Nombramiento de los integrantes del Comité de Bioética de España.](#)

### foros ICB digital

Se describe en detalle el funcionamiento y se accede a los contenidos de esta sección en [foros de ICB digital](#).

### próximo número

nº 51 - enero de 2008

**artículo original**

## Nuevo marco regulatorio de los ensayos clínicos de primera administración en humanos

### Resumen

Es reciente la disponibilidad de dos guías por parte de las agencias reguladoras europea y americana para la ejecución de los estudios de primera administración en humanos.

La guía americana se publicó en su forma definitiva en julio del año 2005 mientras que la europea lo hizo en julio en 2007. En ambos casos, las agencias reguladoras (FDA y EMEA) establecen una metodología para el desarrollo clínico inicial de productos en investigación que no fueran específicamente los fármacos anti-neoplásicos o quimioterápicos. Sin embargo, la orientación ofrecida por ambas guías muestra claras diferencias, sugiriéndose que el incidente acaecido en el año 2006 por el producto TGN1412 podría haber condicionado de forma particular a la reciente guía europea.

En el caso de la guía de la FDA, su aportación principal descansa en un algoritmo de 5 pasos, que permite seleccionar la denominada dosis máxima de inicio recomendada (*Maximum Recommended Starting Dose* o MRSD) en los estudios de primera administración. El primer paso de ese algoritmo parte del conocimiento de la dosis en la que no se observan efectos adversos en animales, la NOAEL (*Non-Observed Adverse Effect Level*). En un segundo paso, esas NOAELs se han de convertir en las denominadas dosis equivalentes en humanos (DEH) mediante factores de conversión preestablecidos y que buscan normalizar las dosis entre especies animales. A continuación se procede a seleccionar la DEH más baja calculada mediante el procedimiento previo. En un cuarto paso se procede a aplicar un factor de seguridad (no confundir con el factor de conversión) que al dividir, generalmente por 10, a la DEH seleccionada en el paso previo producirá una MRSD aún menor. El último paso establece un ajuste final de la MRSD de acuerdo a una variedad de factores, de manera que la dosis inicial del estudio incluso pueda reducirse aún más pero de manera justificada, buscando siempre la seguridad de los voluntarios.

En la guía de la EMEA se insiste de forma particular en el cálculo de la dosis inicial para nuevos productos en investigación en los que se hubieran identificado factores de riesgo, como serían los productos biológicos. En este caso, la NOAEL es sustituida por el concepto de dosis mínima anticipatoria de un efecto biológico en humanos (*Minimal Anticipated Biological Effect Level* o MABEL). Afirma la guía que en el cálculo de la MABEL se ha de utilizar toda la información *in vitro* e *in vivo* disponible sobre el producto en investigación, tales como la unión a receptores, las curvas de concentración-respuesta, o los datos de dosis-exposición y exposición-respuesta.

Las principales críticas hacia la guía de la FDA descansan en la ausencia de uso de los datos farmacocinéticos en el proceso de selección. En el caso de la guía de la EMEA quizá se adolece de un algoritmo tan práctico como el de la guía americana. En ambas guías, se encuentra a faltar una recomendación elaborada sobre otros procesos igualmente importantes en este tipo de estudios como serían el escalado de dosis y los criterios de interrupción del mismo, aunque al menos la guía europea incluye esta información como necesaria en toda aplicación de un estudio de primera administración.

## **Introducción**

---

En el desarrollo de nuevos fármacos suele pasar desapercibida esa fase en la que una molécula erigida como mejor candidato termina de pasar el paquete requerido de estudios *in vitro* e *in vivo* y llega el momento de probarlo en humanos por primera vez. Sin embargo, la dificultad y el reto intelectual que suponen los estudios de primera administración en humanos pesan tanto como las implicaciones éticas y legales derivadas de su ejecución.

Hasta el año 2007, en Europa no existía una guía sobre esta cuestión por parte de las autoridades reguladoras. Ha sido el 1 de septiembre cuando se hace operativa, por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), la nueva guía sobre este particular que responde al título de “*Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*” [Guía sobre estrategias para identificar y disminuir los riesgos en los ensayos clínicos de primera administración en humanos con fármacos en investigación]<sup>1</sup>.

No resulta descabellado pensar que la elaboración de la guía europea se debió en parte al incidente acaecido en el Reino Unido con el producto en investigación TGN1412. En marzo de 2006 los medios de comunicación irrumpen con la noticia de que seis voluntarios sanos habían sufrido reacciones adversas muy graves después de recibir el fármaco por vía intravenosa durante un ensayo clínico de primera administración. Todos ellos desarrollaron un fallo multiorgánico que requirió de ingreso y tratamiento en una unidad de cuidados intensivos<sup>2</sup>.

Justo un año más tarde, en marzo de 2007 se publica el primer borrador de la guía europea con el título “*Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high-risk medicinal products*” [Guía sobre los requerimientos de los ensayos clínicos de primera administración en el hombre de productos medicinales con alto potencial de riesgo], que difiere del título definitivo en el que ha desaparecido la referencia a una guía exclusivamente para fármacos o productos con alto potencial de riesgo.

En Estados Unidos, la FDA ya disponía de una clara tradición reguladora en este tema. En diciembre de 2002 esta agencia publicaba una guía que eso sí, hasta julio del año 2005 no se convirtió en documento definitivo con el título: “*Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers*” [Estimación de la dosis de inicio más segura en los ensayos clínicos iniciales con fármacos en voluntarios adultos sanos]<sup>3</sup>.

Se va a proceder a revisar ambas guías no sin antes comentar cómo parece haberse actuado en los estudios de primera administración en humanos hasta la aparición de estas guías. En todos los casos se van a examinar las dos tareas clave en los estudios de primera administración en humanos: la selección de la primera dosis inicial y el escalado de dosis, incluyendo los criterios de interrupción del escalado (*stopping rules*).

## **Los estudios de primera administración antes de las guías**

---

No son nada comunes las publicaciones que revisen la metodología empleada por los ensayos clínicos de primera administración en humanos con fármacos no oncológicos. Como tampoco es común que este tipo de ensayos terminen publicándose, aún incluso para fármacos que han llegado a comercializarse. Las escasas revisiones disponibles coinciden en el uso de revistas o publicaciones de farmacología clínica para la identificación de ensayos clínicos de primera administración<sup>4,5</sup>. De las mismas, llama poderosamente la atención el hecho de que estos estudios se publiquen en la mayoría de casos sin mencionar los criterios de selección de la dosis inicial<sup>4</sup>.

En los casos excepcionales en los que se publican los criterios de selección, coincide que la dosis inicial en humanos se basa en una fracción de la dosis sin efectos adversos en la especie animal más sensible, la denominada NOAEL (*Non-Observed Adverse Effect Level*).

En definitiva, y esperando sirva de ejemplo, si un fármaco en investigación ha demostrado tener una NOAEL de 1 mg/kg en perro y de 5 mg/kg en rata, se selecciona la dosis en perro por ser la más baja y se le aplica un factor de seguridad dividiéndola por un número generalmente igual o superior a 10 (el factor de incertidumbre o de variabilidad interindividual). En este ejemplo, la dosis inicial en humanos sería de 0,1 mg/kg o superior, lo que supondría una dosis total de unos 7 mg para un peso estándar de 70 kg, pero que en muchos casos se redondea a la baja con una dosis de 5 mg.

Sin embargo, desde los años 60 el cálculo de la dosis inicial también ha venido empleando otras dosis en animales que van desde la que no produce un efecto farmacológico, como la NOEL (*Non-Observed Effect Level*), a la vinculada a un efecto letal, como la dosis letal 10 o 50 (la dosis que mata el 10% o el 50% de los animales, respectivamente). También en estos casos la metodología a seguir ha sido el usar como dosis inicial en humanos una fracción de las dosis en animales, generalmente la décima parte o razón 1/10<sup>6,7</sup>.

Estos procedimientos suelen ser meras modificaciones de la metodología empleada en los ensayos clínicos de primera administración con fármacos antineoplásicos o quimioterápicos. En este área terapéutica no es extraño ver aplicar también métodos más sofisticados en la selección de la dosis inicial, como serían la introducción de los parámetros toxicocinéticos (niveles de fármaco en plasma que producen efectos tóxicos) o incluso el uso de cálculos alométricos basados en la relación entre esos parámetros toxicocinéticos y las diferencias interespecies<sup>8</sup>.

En cuanto a la pauta de escalado de dosis, sirve buena parte de lo comentado anteriormente: en el desarrollo de nuevos fármacos no oncológicos la metodología empleada no suele referirse en las publicaciones y cuando se hace suele basarse en la metodología empleada en los estudios iniciales con fármacos antineoplásicos. Los métodos clásicos de escalado incluirían los incrementos aritméticos (x1, x2, x3, x4, x5,...), los geométricos (x1, x2, x4, x8, x16,...) y los esquemas progresivos (x1, x2, x3, x5, x8... o progresión de Fibonacci), a los que se han añadido en los últimos años los métodos bayesianos, de mayor complejidad, y uso común en el desarrollo de antineoplásicos<sup>4</sup>.

Por último, en relación a cuándo parar el escalado de dosis tampoco el panorama es más alentador: la casi totalidad de publicaciones sobre ensayos clínicos de primera administración no informan sobre los criterios de cese del escalado, es más, pocos son los estudios que tienen que hacerlo pues llegan a administrar todas las dosis previstas. Esta aparente ausencia de criterio no significa que en realidad no exista. A finales de los 90, Cutler y colaboradores establecen los criterios para definir la dosis mínima intolerada (*Minimum Intolerated Dose* o MID), en la que el escalado de dosis se interrumpe por la presencia de efectos adversos relevantes en un número considerable de voluntarios sanos (al menos un tercio) o bien por la sola presencia de un efecto adverso grave (*Serious Adverse Event*). Este criterio serviría para definir la dosis máxima tolerada (*Maximum Tolerated Dose* o MTD) o dosis inmediatamente inferior a la MID en el escalado, y que vendría a significar la dosis mayor lo suficientemente segura para ser administrada a pacientes<sup>7</sup>.

## **La guía americana**

Leído todo lo anterior no es de extrañar que al final una agencia reguladora tomara la decisión de publicar una guía sobre el tema. Y no podía ser de otra manera que la FDA fuera la pionera en este sentido.

Como se ha comentado, el primer borrador de la guía americana se publica en diciembre de 2002 bajo el título “*Estimating the safe starting dose in clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers*” [Estimación de la dosis de inicio segura en los ensayos clínicos con fármacos en voluntarios adultos sanos]. De este borrador a la versión final publicada en 2005 mediaron un buen número de comentarios y sugerencias por parte de compañías farmacéuticas y CROs, todavía disponibles en la web de la FDA (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/default.htm>). A pesar de esos cambios la guía de la FDA ha mantenido sus objetivos iniciales que se resumen en:

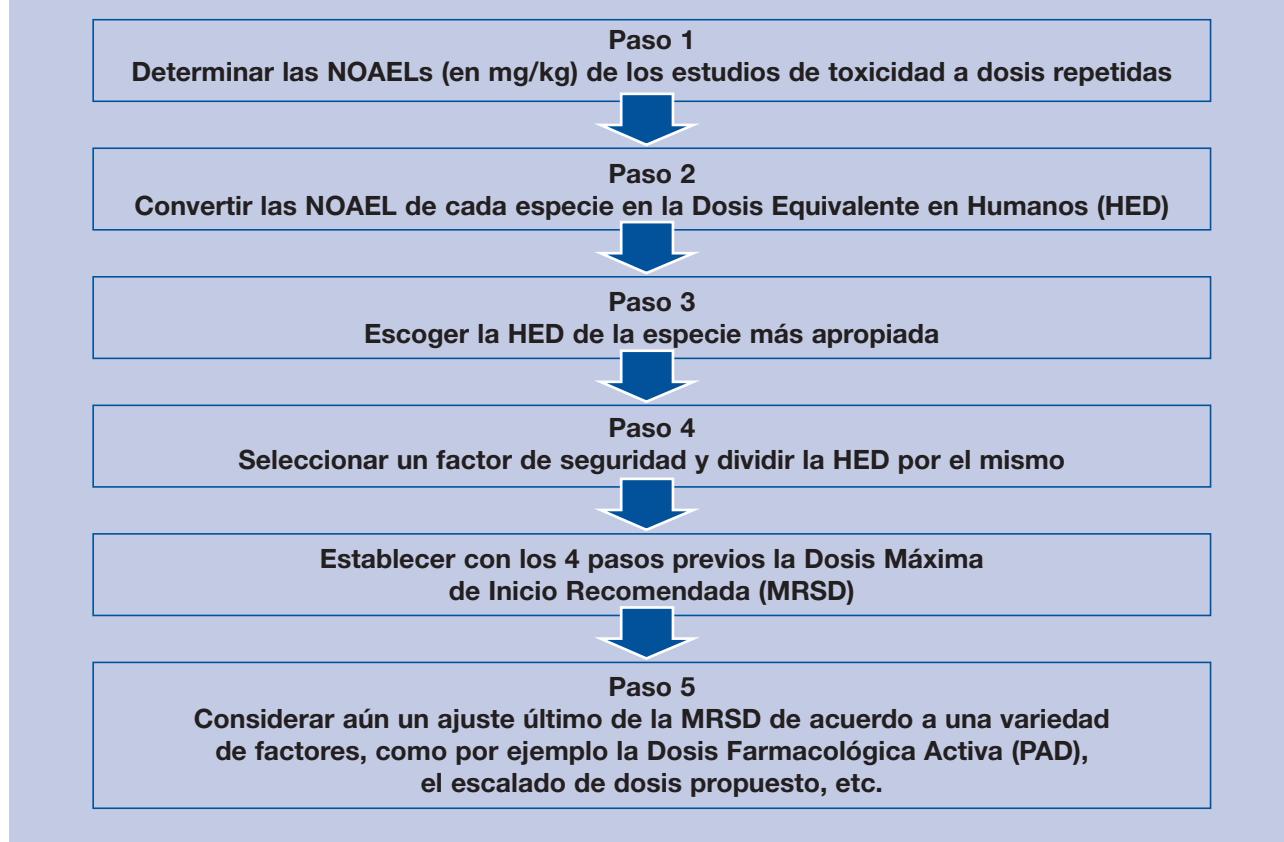
- 1) Establecer una terminología consistente de cara a la discusión de la dosis de inicio,
- 2) Ofrecer unos factores de conversión que permitan el cálculo de una dosis equivalente en humanos (DEH), y

3) Trazar una estrategia o algoritmo en la selección de la dosis máxima de inicio recomendada (*Maximum Recommended Starting Dose* o MRSD) en ensayos clínicos con voluntarios adultos sanos.

Puede afirmarse que buena parte de esos objetivos se cumplen en la guía con bastante éxito. Sin embargo, esta guía adolece de criterios sobre cómo definir a priori el escalado de dosis o cuándo parar el mismo. Por todo ello, sólo procede ofrecer a continuación un resumen de ese procedimiento de selección de la primera dosis.

Básicamente, la guía consiste en un algoritmo de 5 pasos, muy fáciles de implementar (Figura 1). Para empezar es preciso disponer de una información preclínica mínima, en concreto conocer unas dosis clave derivadas de los estudios de toxicidad en animales (roedores y no roedores) con dosis repetidas. Esas dosis clave suele ser o se recomienda que se trate de la **NOAEL** (*Non-Observed Adverse Effect Level*) o dosis en la que no se observan efectos adversos en los animales.

**Figura 1: La Guía de la FDA para la selección de la dosis inicial en humanos, en 5 pasos.**



Una vez se dispone de las NOAELs, e insistiendo en la importancia de que al menos se disponga de datos de dos especies animales distintas (por ejemplo perro y rata), es preciso convertir cada una de esas dosis en las **dosis equivalentes en humanos (DEH)**.

A este fin la propia guía incluye una tabla de conversión que tiene en cuenta la especie animal y que simplemente consiste en multiplicar la NOAEL obtenida en una especie por el factor de conversión correspondiente (Tabla 1). Estos factores de conversión se fundamentan en la asunción de que las dosis entre especies se equiparan cuando éstas se han normalizado de acuerdo a la superficie corporal.

**Tabla 1: Conversión de las dosis en animales (en mg/kg) a las dosis equivalentes en humanos o DEH (en mg/kg), asumiendo un peso promedio de 60 kg en humanos. Se muestran sólo como ejemplo los animales más empleados en investigación. Para una tabla completa puede referirse a la propia guía.**

Especie animal	DEH = Multiplicar la dosis en animal por...
Conejo	0,32
Mono (macacos)	0,32
Perro	0,54
Rata	0,16
Ratón	0,08

Por ejemplo, para un nuevo fármaco unas NOAELs en rata y perro de 90 mg/kg y 30 mg/kg respectivamente darían lugar a unas DEH de 14,4 mg/kg y 16,2 mg/kg. Si se tiene en cuenta el paso 3 de la Figura 1 tendría que seleccionarse la DEH de la especie más apropiada. Inicialmente podría considerarse que la especie con la NOAEL más baja, el perro, por ser más sensible tendría que ser la que marcaría la selección de la DEH. Sin embargo, al normalizar por la superficie corporal por medio del factor de conversión hemos podido comprobar que la DEH más baja y por tanto más apropiada procede de la NOAEL en rata. En definitiva, conviene recordar que es la DEH más baja, con independencia de la NOAEL inicial, la que marca esa selección.

El cuarto paso del algoritmo consiste en establecer un factor de seguridad (no confundir con el factor de conversión) que al dividir a la DEH seleccionada en el paso previo producirá una dosis de inicio aún menor. A ese factor de seguridad también se le denomina de incertidumbre e intenta tener en cuenta la variabilidad interindividual, más en concreto aquellos voluntarios sanos que por su idiosincrasia (farmacocinética o farmacodinámica) pudieran ser más sensibles al fármaco en investigación. El factor de seguridad aplicado suele ser de 10, aunque también se llegan a aplicar factores de 100 (como en la selección de microdosificación) y hasta más de 500<sup>4</sup>.

Empleando el mismo ejemplo anterior, y aplicando un factor de 10 llegaríamos a establecer una **dosis máxima de inicio recomendada (MRSD)** de 1,44 mg/kg, que al multiplicarla por un peso estándar de 70 kg daría una MRSD de 100,8 mg (redondeando, 100 mg).

Sin embargo, supongamos que durante el desarrollo preclínico de ese fármaco, un estudio de eficacia en monos estableció que la **dosis (mínima) farmacológicamente activa (PAD o Pharmacologically Active Dose)** era de 2 mg/kg. Procediendo a aplicar los factores de conversión de la Tabla 1 llegaríamos a establecer una DEH de 44,8 mg para un sujeto con un peso estándar de 70 kg, algo más de la mitad de la MRSD establecida anteriormente (100 mg).

Es precisamente el último paso del algoritmo de la FDA el que pretende fijar la atención sobre escenarios como el descrito anteriormente, sugiriendo que puestos a elegir entre los 100 mg derivados de las NOAELs y los 44,8 mg teniendo en cuenta la PAD, se seleccione siempre la dosis más conservadora o baja. En este ejemplo, quizás posible pero no tan común, un procedimiento apropiado podría consistir incluso en aplicar un factor de seguridad a la DEH derivado de la PAD seleccionando una MRSD de 5 mg.

La Guía de la FDA es mucho más rica y compleja de lo que pudiera derivarse del resumen previo del algoritmo. Se invita a los lectores a su revisión, con especial recomendación del apartado del glosario y los cinco apéndices de la guía donde se ofrecen ejemplos, tablas y algoritmos muy prácticos.

Sin embargo, esta guía no está exenta de importantes críticas. Sobre todo las que afirman que en ella se ha dado de lado a la farmacocinética en el cálculo de la dosis inicial. La FDA lo justificó en su día en el preámbulo de la guía afirmando que en la mayoría de solicitudes de aprobación de los estudios de primera administración en humanos, los datos farmacocinéticos de la fase preclínica o no estaban presentes o eran insuficientes para construir una aproximación o algoritmo válido para la selección de la MRSD basado en la farmacocinética.

### **La guía europea**

---

Esta guía sitúa su objetivo principal en la asistencia a los promotores en el paso de la fase preclínica a la fase clínica del desarrollo de un nuevo fármaco o producto biológico, identificando para ello las estrategias que permiten minimizar y manejar los factores de riesgo inherentes al mismo. Dentro de esas estrategias, se incluyen el cálculo de la dosis inicial, el escalado de dosis y el diseño de los estudios de primera administración en humanos.

De acuerdo con lo anterior y enfocándonos en los aspectos más prácticos de la guía, merece la pena destacar las secciones de la misma que hacen referencia a los Factores de Riesgo (Sección 4.1), al Cálculo de la Dosis Inicial en Humanos (4.3.6), al Escalado de Dosis (4.4.2.6) y a los Criterios de Interrupción del Escalado (4.4.2.7).

En cuanto a los **Factores de Riesgo** que pudieran predecir efectos adversos graves de un nuevo producto, la guía de la EMEA incluye el modo de acción del mismo, las características de la diana terapéutica y la relevancia de los modelos animales empleados durante la fase preclínica. Son estos criterios los que según la guía todo promotor deberá incluir y discutir en la aplicación de un ensayo clínico de primera administración en humanos, y que servirán para definir el mayor o menor riesgo potencial del producto en investigación.

En el modo de acción la guía hace especial hincapié en el riesgo que pueden suponer aquellos productos en investigación que impliquen a sistemas como el inmune o al de coagulación sanguínea, en definitiva sistemas que se basen en reacciones en cadena o de cascada biológica.

En cuanto a la diana terapéutica, la guía establece la necesidad de que toda la información de que se disponga al respecto sea aportada y discutida por el promotor. Esta información sobre la diana comprendería su estructura, distribución tisular, especificidad celular, regulación, nivel de expresión, función biológica, la descripción y el impacto de los polimorfismos, así como una labor especulativa sobre la posible variabilidad interindividual y entre los diferentes efectos en sujetos sanos y pacientes.

También, como parte integrante de la documentación del ensayo clínico, la guía hace referencia a los estudios en modelos animales de los que afirma deben demostrar su relevancia por medio de la comparación con humanos. En este ejercicio especulativo la guía ha incluido tanto los aspectos ya comentados sobre la diana terapéutica, como otras cuestiones como la farmacodinamia o la farmacocinética comparada.

Quizá la novedad de esta guía no resida en la inclusión de las estrategias anteriores, que de hecho ya forman parte de la dinámica habitual del desarrollo, sino que consiste en el requerimiento expreso de inclusión y discusión pormenorizada en la documentación del ensayo clínico de primera administración en humanos.

Respecto al **Cálculo de la Dosis Inicial**, esta guía de la EMEA deja cierta libertad para aplicar el método de selección. Tan sólo apunta como criterio general el que establecen otras guías como la de la FDA con la NOAEL como dato de partida, el cálculo de la dosis equivalente en humanos y la aplicación de un factor de seguridad (Ver sección previa).

Donde la guía de la EMEA insiste más y de forma particular es en el cálculo de la dosis inicial para desarrollos de nuevos productos en investigación en los que se hubieran identificado factores de riesgo, como serían

buen parte de los productos biológicos. En este caso, la NOAEL es sustituida por el concepto de dosis mínima anticipatoria de un efecto biológico en humanos (*Minimal Anticipated Biological Effect Level* o MABEL). Afirma la guía que en el cálculo de la MABEL se ha de utilizar toda la información *in vitro* e *in vivo* disponible sobre el producto en investigación, tales como:

- 1) Unión a la diana terapéutica y ocupación del receptor en estudios *in vitro* mediante el uso de tejidos humanos y de las especies animales más relevantes,
- 2) Curvas de concentración-respuesta en estudios *in vitro* (tejidos humanos y de especies animales más relevantes),
- 3) Dosis-exposición y exposición-respuesta en las especies animales más relevantes,
- 4) Exposición en las especies animales más relevantes a dosis farmacológicas.

Apunta la guía además que en la determinación de la MABEL también es válido el uso de la modelización PK/PD. En cualquier caso, una vez establecida esa MABEL también ha de aplicarse un factor de seguridad, que sea cual sea deberá justificarse. Además, cuando un promotor hubiera realizado diversas aproximaciones al cálculo de la dosis inicial en humanos, bien mediante la NOAEL, la MABEL y cualquier otra, la guía establece que siempre deberá seleccionarse la dosis calculada más baja a menos que hubiera una razón debidamente justificada.

Por último, los aspectos relacionados con el **Escalado de Dosis** y los **Criterios de Interrupción** del mismo no se prodigan mucho en esta guía de la EMEA y consisten básicamente en indicaciones muy genéricas, que se podrían resumir en seguir lo que dicta el sentido común. Sin embargo, sí merece la pena resaltar dos aspectos que la guía introduce como de obligado cumplimiento:

- Durante el escalado, la información sobre la exposición, los efectos y la seguridad de la dosis precedente deberá tenerse en cuenta a la hora de determinar la siguiente dosis,
- El protocolo deberá definir a priori los criterios de interrupción del escalado de dosis, y se tendrán que definir también ahí las responsabilidades y mecanismos en la toma de decisiones respecto a las dosis, el escalado y la interrupción del mismo.

Para entender mejor conceptos como la MABEL, así como para completar las recomendaciones vertidas en la guía de la EMEA es aconsejable revisar el importante número de recursos que se ha generado alrededor de la misma. En concreto, el informe y apéndices publicados en 2006 por parte de un comité de expertos del Reino Unido creado a raíz del incidente con el producto TGN1412<sup>9</sup> y las presentaciones de la reunión de trabajo de la EMEA del 12 de junio de 2007 sobre la nueva guía<sup>10</sup>, ambos recursos disponibles en Internet.

## **Discusión**

---

En la actualidad, hemos visto que se dispone de dos guías por parte de las agencias reguladoras europea y americana para la ejecución de los estudios de primera administración en humanos. Se evidencia de su revisión que ambas guías se aproximan al mismo tema bajo puntos de vistas diferentes, por una sencilla razón. La guía americana no parte, como la europea, de un incidente como el ocurrido con el producto TGN1412. De hecho, podríamos cuestionarnos si Europa contaría hoy con una guía sobre ensayos clínicos de primera administración en humanos si ese incidente no hubiera ocurrido. El peso del asunto TeGenero sobre la confección de la guía de la EMEA es evidente. De ahí de la importancia en esta guía de los conceptos de factores de riesgo y del uso de la MABEL.

Sería de interés preguntarse si lo que ocurrió con el TGN1412 podría haberse obviado o minimizado siguiendo todos los pasos establecidos por la guía precursora de la FDA. Hay datos que apuntan a que quizás sí. Los datos disponibles indican que la NOAEL del TGN1412 en monos era de 50 mg/kg, de manera que al multiplicar por 0,32, que es el factor de conversión correspondiente (ver Tabla 1), daría una DEH de 16 mg/kg<sup>9</sup>. En el ensayo clínico de primera administración los investigadores administraron una dosis de 0,1 mg/kg (unos 7 mg para un peso estándar de 70 kg). Esto supone que los investigadores aplicaron un factor de seguridad de 160 sobre la DEH de 16 mg/kg. A pesar de que puede pensarse de entrada que se siguió

un procedimiento muy conservador aplicando ese factor de seguridad, en caso de que se hubiera seguido escrupulosamente la guía americana se habría obtenido una dosis inicial aún menor.

Así, según la guía de la FDA, una vez calculada la DEH de 16 mg/kg se tendría que haber efectuado el último paso del algoritmo que reclamaba considerar en la MRSD otros factores como la dosis farmacológica activa (PAD). En el caso de TGN1412 se pudo objetivar en los estudios preclínicos una dosis mínima farmacológica en ratas de 1 mg/kg<sup>9</sup>, que correspondería a una DEH de 0,16 mg/kg, prácticamente la dosis que finalmente los investigadores administraron como MRSD en el estudio de primera administración en humanos. Sin embargo, y como se ha referido anteriormente en el algoritmo de la guía americana, lo apropiado hubiera sido aplicar un factor de seguridad a esa MRSD, de manera que con un simple factor de 10, la dosis inicial hubiera sido de 0,016 mg/kg, que para un peso estándar de 70 kg habría supuesto una dosis total de alrededor de 1 mg, unas siete veces menor a la dosis final administrada en el estudio con TGN1412.

¿Y aplicando la guía de la EMEA? Lo cierto es que la guía de la EMEA no es tan fácil de aplicar como la de la FDA. En la guía europea la dificultad mayor estribaría en seleccionar y justificar la MABEL. En este sentido, incluso para el TGN1412, los mismos datos preclínicos pueden producir diferentes MABEL, según quién interprete los datos. Así, el grupo de expertos británicos reunidos en 2006 llegaban a la conclusión de que la MRSD en el estudio de TeGenero tendría que haber sido de 0,005 mg/kg (una dosis total de 0,35 mg para un peso estándar de 70 kg), en base a una MABEL de 0,5 mg/kg derivada de los estudios preclínicos y el uso de un factor de seguridad de 100<sup>9</sup>. Sin embargo, los mismos datos pueden generar una MABEL de 0,001 mg/kg (unos 0,07 mg en voluntarios de 70 kg) si esta dosis se basa en la ocupación del 10% del receptor CD28 presente en los linfocitos T CD4<sup>10</sup>.

Dadas las diferencias en el resultado final una recomendación razonable en el caso de productos biológicos sería obtener varias MABEL de acuerdo a los criterios establecidos por la guía europea y seleccionar la dosis inicial más baja. En el caso de moléculas pequeñas o fármacos no biológicos la aplicación de la guía de la FDA parece el procedimiento más sensato, aunque ante la duda no es de extrañar que algunos promotores opten finalmente por aplicar siempre, y con independencia de la naturaleza del fármaco en investigación, los procedimientos apuntados por ambas guías.

La mayor o menor complejidad aportada por ambas guías no sólo va a redundar en la rutina de los promotores de ensayos clínicos. Los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs) y las publicaciones científico-médicas también van a tener que asumir este reto.

En el caso de los CEICs, cabría cuestionarse si están todos los CEICs capacitados para abordar estos nuevos requerimientos metodológicos. Serán los CEICs vinculados a una unidad de ensayos clínicos con experiencia en estudios de primera administración en humanos los que van a jugar un papel decisivo en este tipo de estudios. Por todo ello, quizás proceda plantearse un proceso de acreditación de los CEICs con estas habilidades específicas, al igual que está ocurriendo ya con algunas unidades de fase I españolas.

Por último, la repercusión sobre las publicaciones científico-médicas podría llevar a romper la dinámica actual ya apuntada al inicio de esta revisión. Con ello, ambas guías podrían suponer un estímulo para los editores en el requerimiento de inclusión en los originales sobre ensayos clínicos de primera administración de la información clave sobre el proceso de selección de la dosis inicial, los criterios para definir el escalado de dosis y de interrupción del mismo.

#### *Considerando del Autor*

*Las opiniones expresadas en esta revisión representan únicamente el punto de vista del autor y no necesariamente han de ser compartidas por la SEFC, su empresa o cualquier otro colectivo al que estuviera adscrito.*

## Referencias

---

1. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. London, 19 July 2007 EMEA/CHMP/SWP/294648/2007.
2. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med* 2006;355:1018-28.
3. Guidance for industry: Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. FDA/CDER, July 2005.
4. Hernández-López C, Terán Virtús M, Delgadillo Duarte J: Selection of initial dose and dose-ranging for first-in-human studies: a hidden, unnecessary or unresolved issue. *Pharmacol Toxicol* 2001;89(Suppl. I) 97-98 (abstract).
5. Buoen C, Bjerrum OJ, Thomsen MS. How first-time-in-human studies are being performed: A survey of phase I dose-escalation trials in healthy volunteers published between 1995 and 2004. *J Clin Pharmacol* 2005;45:1123-1136.
6. Blackwell B. For the first time in man. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:812-26.
7. Cutler NR, Sramek JJ, Greenblatt DJ, Chaikin P, Collins J: Defining the maximum tolerated dose: an update. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1183-1204.
8. Mahmood I, Green MD, Fisher JE. Selection of the first-time dose in humans: Comparison of different approaches based on interspecies scaling of clearance. *J Clin Pharmacol* 2003;43:692-697.
9. Expert scientific group in phase one clinical trials (Chairman: Professor Gordon W. Duff). Final report November 2006, páginas 26-30 (Acceso en julio de 2007 en <http://www.dh.gov.uk>).
10. European Medicines Agency workshop on first-in-man clinical trials draft guideline. June 12th 2007 (Acceso en julio de 2007 en <http://www.emea.europa.eu>).

---

**Cándido Hernández-López**

Farmacólogo Clínico. Departamento Médico, ESTEVE.

[chernandez@esteve.es](mailto:chernandez@esteve.es)

## revisiones bibliográficas

### bioética

- Mueller PS, Montori VM, Bassler D, Koenig BA, Guyatt GH. Ethical issues in stopping randomized trials early because of apparent benefit. *Ann Intern Med* 2007;146:878-81.

Interrumpir un ensayo clínico en marcha por la observación de un efecto beneficioso se está convirtiendo en algo habitual, en teoría, en beneficio de los intereses de los pacientes. Sin embargo, existen problemas éticos relacionados con este hecho. Los ensayos que se interrumpen sobreestiman, inevitablemente, los efectos del tratamiento en estudio. Cuando el número “crudo” de acontecimientos es pequeño, esta sobreestimación puede ser aun mayor. Y ello infringe los requerimientos éticos de la validez de la investigación porque las implicaciones terapéuticas pueden suponer una valoración beneficio/riesgo errónea.

Por lo tanto, los investigadores deberían garantizar, antes de interrumpir un ensayo clínico en marcha, la ocurrencia de un mínimo de acontecimientos clínicos que garanticen la validez de los resultados y permitan hacer una estimación de que la tendencia del efecto del fármaco se mantiene.

Sin embargo, existe la otra visión sobre la cuestión: si un determinado tratamiento en estudio resulta beneficioso, es positivo difundir, cuanto antes, estos resultados para garantizar que el mayor número de pacientes posible se beneficiará de esta alternativa.

El conocimiento de los sesgos asociados a la interrupción prematura de los ensayos clínicos, y la adopción de las normas éticas mínimas imprescindibles, permitirá, en última instancia reducir al máximo los problemas éticos asociados.

- Robinson L, Murdoch-Eaton D, Carte Y. NHS research ethics committees. *BMJ* 2007;335:6.

El proceso para obtener el permiso para la realización de un ensayo clínico en un comité ético de investigación (CEIC) se ha encarecido tanto, que compromete la investigación clínica.

En el Reino Unido en el 2000 se constituyó la Central Office for Research Ethics Committees (COREC). La Directiva 2001/20/EC sobre ensayos clínicos obligó a cambiar algunas normas, entre ellas la que establece que los CEIC deben responder en 60 días a las solicitudes de evaluación de protocolos, tras los cuales se entenderá silencio administrativo positivo. Estos cambios favorecieron a los promotores de estudios complejos, generalmente multicéntricos.

En respuesta a las quejas motivadas por el nuevo sistema, el Ministerio británico formó un grupo asesor que revisara el funcionamiento de los CEIC. Su informe confirmó que los investigadores consideran que el proceso es difícil y burocratizado. Entre las conclusiones se decía que los CEIC deben hacer un uso múltiple de información presentada sólo una vez, y que algunas investigaciones (encuestas, evaluación de servicios e investigación sobre el personal del NHS) no necesitarían aprobación formal por un CEIC, y que se debería nombrar a personas con experiencia que filtren lo que se debe presentar y lo que no es necesario presentar a un CEIC para su aprobación. Las recomendaciones han estado en información

pública en el Reino Unido durante un año. Las recomendaciones se han convertido en realidad en muchos aspectos. Los “funcionarios científicos” se han convertido en asesores de los CEIC, tanto a nivel nacional como local. Realizarán una rápida revisión para filtrar los protocolos que deben ser evaluados por el CEIC. También ayudarán a los solicitantes con intervención educativa.

Siguen algunos comentarios sobre lo que va a ocurrir con las nuevas medidas.

## **gestión**

---

- Bertele V, Banzi R, Capasso F, Tafuri G, Trotta F, Apolone G, Garattini S. Haematological anticancer drugs in Europe: any added value at the time of approval?. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63:713-9.

La actual legislación europea solo exige de los nuevos productos que hayan mostrado su seguridad y eficacia, aunque no les exige una superioridad frente a las alternativas existentes en el mercado. El objetivo de este análisis fue establecer el valor añadido de los nuevos fármacos antineoplásicos para neoplasias hematológicas autorizadas por la EMEA entre enero de 1995 (fecha de constitución de la organización) y mayo del 2006. Se elaboró un algoritmo basado en la fuerza de la evidencia basada en la calidad metodológica (comparación aleatorizada) y la relevancia de la ventaja clínica (en términos de magnitud del beneficio, dureza de las variables e idoneidad del comparador).

**RESULTADOS:** Se analizaron 11 nuevos productos. De 17 indicaciones, 9 (53%) fueron autorizados a partir de los datos de ensayos de un solo brazo, y 8 (47%) a partir de ensayos clínicos comparativos. La variable usada más a menudo fue la tasa de respuesta (12 de las 17 indicaciones, 70%). Los autores consideran que sólo 4 de los 11 fármacos mostraron un valor terapéutico consistente.

**CONCLUSIONES:** Los resultados sugieren que no es posible establecer una ventaja terapéutica consistente en unos dos tercios del total de fármacos evaluados en este estudio, principalmente por aspectos metodológicos relacionados con el diseño del estudio y con la “robustez” de las variables utilizadas.

- Balagué M, Valderas JM, Bolíbar B, y Sección de Investigación de CAMFiC. Oportunidades y aspectos organizativos de la investigación en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2007;128:711-4.

Muchas de las preguntas sobre los problemas de salud más prevalentes en la población española, mayoritariamente atendida en la atención primaria de salud (APS), sólo pueden responderse mediante la investigación realizada en el propio ámbito de APS. Los autores analizan distintos modelos organizativos de investigación en atención primaria, especialmente la creación de organizaciones de investigación específica para la atención primaria (por ejemplo, el Institut d’Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gorina) o la creación de redes de investigación en atención primaria (como la Red de Innovación e Integración de la Prevención y Promoción de la Salud en Atención Primaria o red IAPP). Los autores apuntan también la necesidad de que la medicina de familia sea reconocida como área de conocimiento por la universidad española.

## **metodología**

---

- Bertele V, Buonocore C, Michelacci F, Vitocolonna M, Garattini S. Efficacy and safety of immunosuppressive drugs approved in EU through the centralised procedure. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63:707-12.

Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la eficacia y seguridad utilizada por la agencia europea de medicamentos (EMEA) entre 1995 y junio del 2006, para autorizar nuevos fármacos inmunosupresores con la indicación de trasplante de órganos sólidos.

La información se obtuvo de los informes publicados por la EMEA y por la ficha técnica del producto. Se analizaron, el diseño, la variable principal, el tipo de control y el seguimiento de los ensayos clínicos pivotales.

**RESULTADOS:** Se identificaron 4 nuevos inmunosupresores, de tres grupos terapéuticos diferentes, y con diferentes indicaciones. No todos los ensayos compararon el fármaco experimental con el tratamiento considerado de referencia en el momento de la aprobación: la combinación con ciclosporina-corticoides y azatioprina. Las variables más usadas fueron el rechazo agudo y la supervivencia a los 6 meses o 1 año. A pesar de que varios de estos agentes reducen la nefrotoxicidad asociada a los inhibidores de la calcineurina, el perfil de toxicidad cardíaca merece especial seguimiento.

**CONCLUSIONES:** Las mejoras en la eficacia a corto plazo del tratamiento inmunosupresor convierte en inadecuadas las medidas a corto plazo destinadas a evaluar el beneficio clínico a largo plazo. Las variables clínicas como la supervivencia o la viabilidad del injerto a los 3 o 5 años, deberían usarse en los ensayos clínicos para considerar la morbilidad no asociada a los inmunosupresores o para establecer si la ventaja inmediata observada con los nuevos agentes respecto al tratamiento estándar se mantiene con el tiempo.

- Laine C, Horton R. Clinical trial registration. *BMJ* 2007;334:1177-8.

El ICMJE (“grupo Vancouver” de 12 editores de revistas médicas en el mundo) promovió desde 2005 el registro de todos los ensayos clínicos. En este artículo se resume la evaluación del procedimiento tras dos años de funcionamiento, se hacen comentarios específicos sobre los registros que cumplen con los criterios fijados inicialmente, se comentan los tipos de estudios que deben ser registrados, y los resultados de tal registro.

---

**Inma Fuentes, Roser Llop.** Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona

**Pilar Hereu.** Servei de Farmacología Clínica. Hospital Universitari de Bellvitge

## noticias

### Nombramiento de los integrantes del Comité de Bioética de España

---

El pasado día 21 de diciembre, el Consejo de Ministros conoció la composición del Comité de Bioética de España.

La creación de este Comité está regulada en el Título VII de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (ver *ICB digital* nº 48) y se constituye como un órgano colegiado e independiente de carácter consultivo para todas aquellas cuestiones relacionadas con las implicaciones éticas y sociales de la Biomedicina y las Ciencias de la Salud.

El Comité está formado por 12 expertos que son nombrados por el Ministerio de Sanidad y Consumo a propuesta equitativa de las Comunidades Autónomas y de la Administración General del Estado (tres a propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo y los tres restantes a propuesta de los Ministerios de Justicia, Educación y Ciencia, e Industria, Turismo y Comercio).

Los integrantes de este comité son:

- Carlos Alonso Bedate, Yolanda Gómez y Carmen Ayuso, propuestos por el Ministerio de Sanidad y Consumo.
- José Antonio Martín Pallín, Victoria Camps y Jordi Camí, por los departamentos de Justicia, Educación e Industria respectivamente.
- María Casado, César Loris, César Nombela, Marcelo Palacios, Carlos Romeo Casabona y Pablo Simón, a propuesta de las Comunidades Autónomas.

Más información en: <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=1093>

## foros de ICB digital

Las normas de esta sección se encuentran en [foros de ICB digital](#). Para proponer un foro al Comité de redacción se ruega utilizar el formulario [propuesta de foro de ICB digital](#). Una vez aceptado por el Comité de redacción, *ICB digital* publicará el planteamiento de los foros propuestos. Para enviar un mensaje a un determinado foro, pulsar [foros de ICB digital: formulario para mensaje](#). La información actualizada de cada foro, que comprende todos los mensajes que se reciban, puede consultarse en [foros de ICB digital: foros activos](#). Una vez completado el foro, el resumen del mismo y las conclusiones que se hayan obtenido, serán publicadas en *ICB digital*.

**Moderadora:** Mónica Saldaña

[monicasaldanavalderas@yahoo.es](mailto:monicasaldanavalderas@yahoo.es)

próximo número

nº 51  
enero de 2008

---