

Tema 6

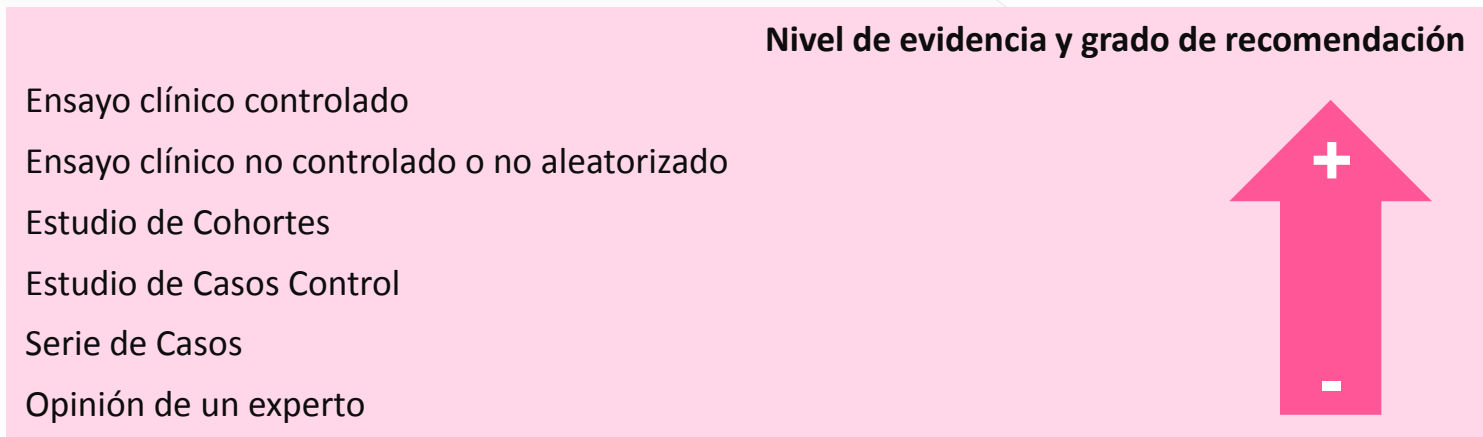
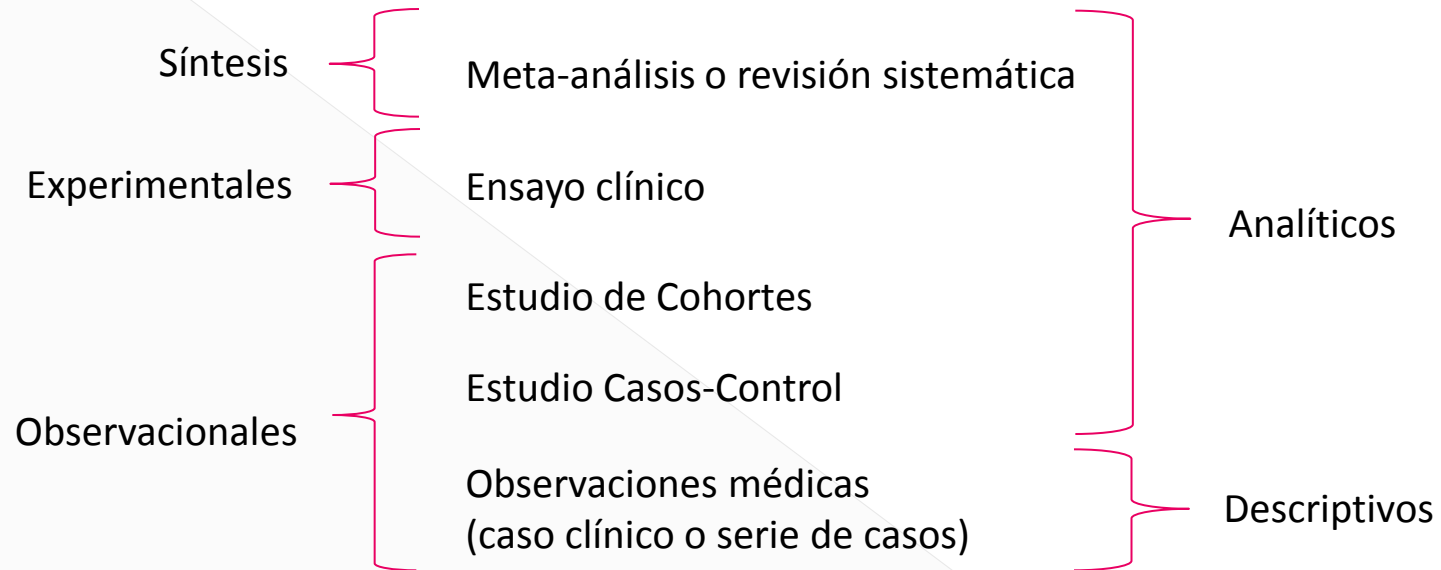
El ensayo clínico

El ensayo clínico

1. Estudios sobre medicamentos
2. Tipos de estudios analíticos
3. Definición, objetivos y utilidad del ensayo clínico
4. Pilares del ensayo clínico
5. Tipos de ensayos clínicos
6. Principios básicos del análisis
7. Ética del ensayo clínico

El ensayo clínico

1. Estudios sobre medicamentos



El ensayo clínico

1. Estudios sobre medicamentos

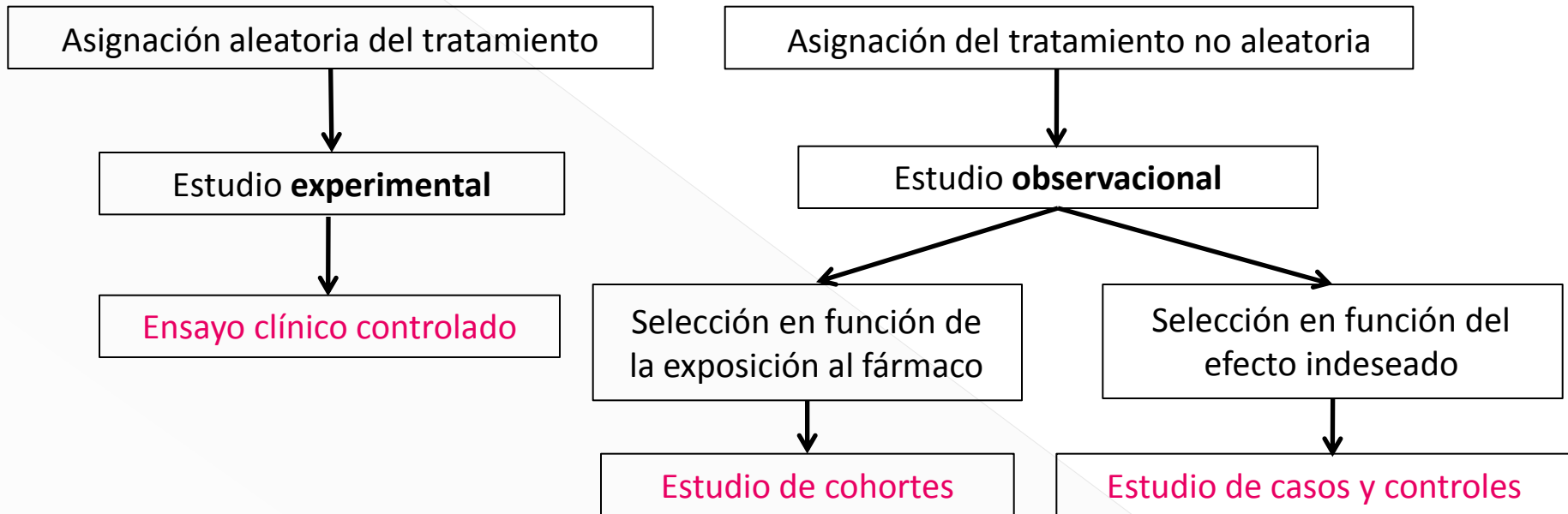
Niveles de evidencia y grado de recomendación

Sistema basado en pruebas o estudios de investigación que ayuda a los profesionales a valorar la solidez de la evidencia asociada a los estudios

Nivel de evidencia	Procedencia de la evidencia	Nivel de recomendación
Ia	Meta-análisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.	A
Ib	Al menos, un ensayo controlado aleatorizado.	
IIa	Al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.	B
IIb	Al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes.	
III	Estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles.	C
IV	Documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos	D

El ensayo clínico

2. Tipos de estudios analíticos



El ensayo clínico

3. Definición, objetivo y utilidad del ensayo clínico



I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

14082 *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.*

h) «Estudio clínico»: Toda investigación relativa a personas destinada a:

- 1.º Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
- 2.º Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
- 3.º Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.

El ensayo clínico

3. Definición, objetivo y utilidad del ensayo clínico



I. DISPOSICIONES GENERALES

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

14082 *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.*

i) «Ensayo clínico»: Un estudio clínico que cumpla cualquiera de las siguientes condiciones:

1.º Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.

2.º La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.

3.º Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los sujetos de ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

El ensayo clínico

3. Definición, objetivo y utilidad del ensayo clínico

Objetivos

- A. Conseguir información farmacológica
- B. Establecer efectividad terapéutica, profiláctica o diagnóstica
- C. Conocer el perfil de efectos no deseados

Utilidad

Efectividad y seguridad de fármacos nuevos

Efectividad de nuevos modelos terapéuticos

Nuevas formas de administración

Nuevas asociaciones de fármacos en el mismo medicamento

Nuevas formas farmacéuticas

Nueva indicación para un fármaco

Obtener más información sobre la seguridad y efectividad de un fármaco

El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.1. Origen y tamaño de la muestra

La selección de los participantes se hace con el fin de que los resultados sean extrapolables a la población general

Niveles de población:

Población Diana

En la que se desea generalizar los resultados

Población Experimental o de Estudio

Definida por los criterios de selección

Muestra

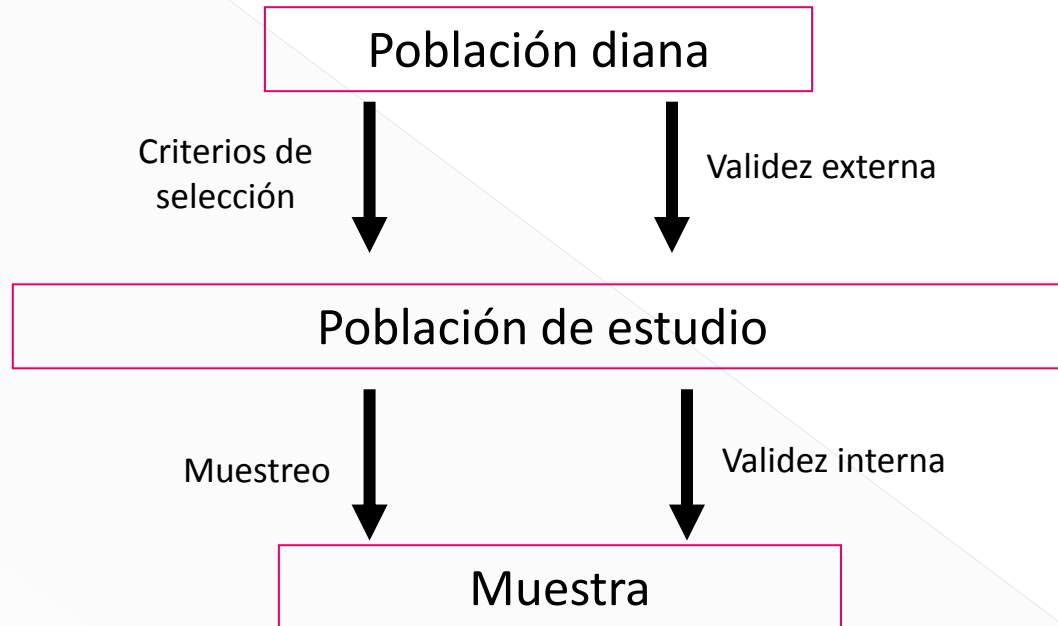
Individuos realmente estudiados



El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.1. Origen y tamaño de la muestra



El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

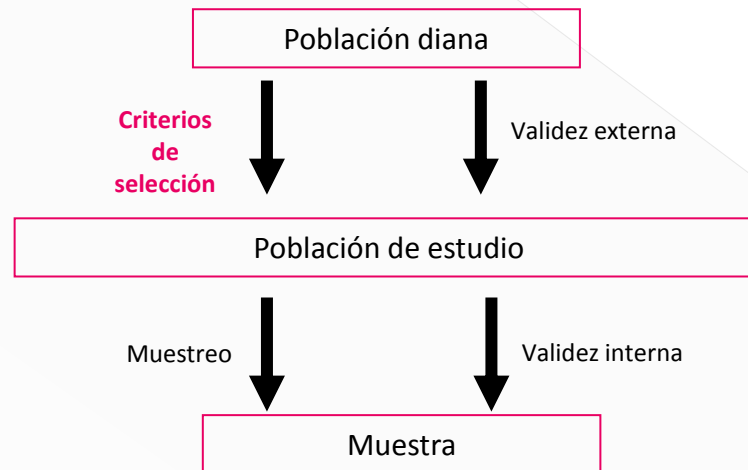
4.1. Origen y tamaño de la muestra

Criterios de selección

Criterios de inclusión: Definido por el objetivo

Ej. El hecho que los pacientes puedan beneficiarse de la intervención

Criterios de exclusión: Enfermedades o características personales que compliquen la medición (embarazo, alcoholismo, drogodependencias....)



El ensayo clínico

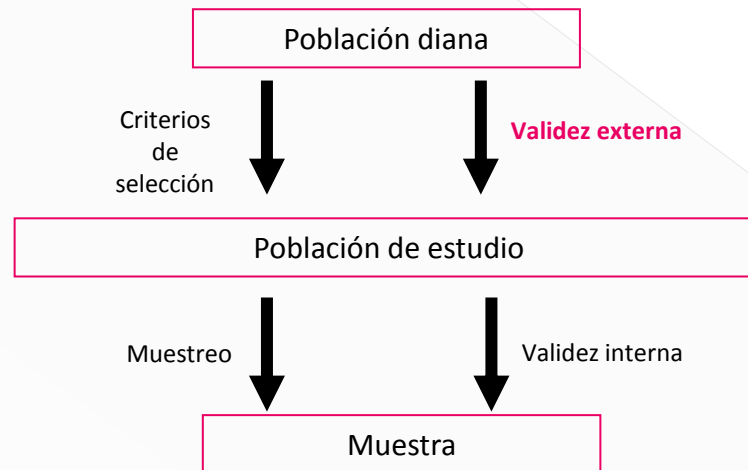
4. Pilares del ensayo clínico

4.1. Origen y tamaño de la muestra

Validez externa

¿Son las conclusiones aplicables a otros pacientes?

Definición de la enfermedad, criterios de selección, intervención de referencia, pauta y dosis de las intervenciones...



El ensayo clínico

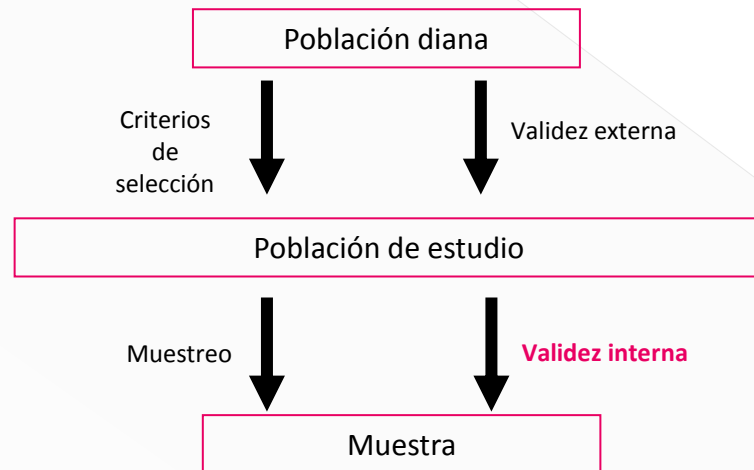
4. Pilares del ensayo clínico

4.1. Origen y tamaño de la muestra

Validez interna

¿Los resultados obtenidos proporcionan una respuesta correcta a la pregunta planteada en el objetivo de estudio, con ausencia de sesgos en los procesos de diseño, ejecución y análisis?

Que los resultados del estudio midan la realidad de manera exacta



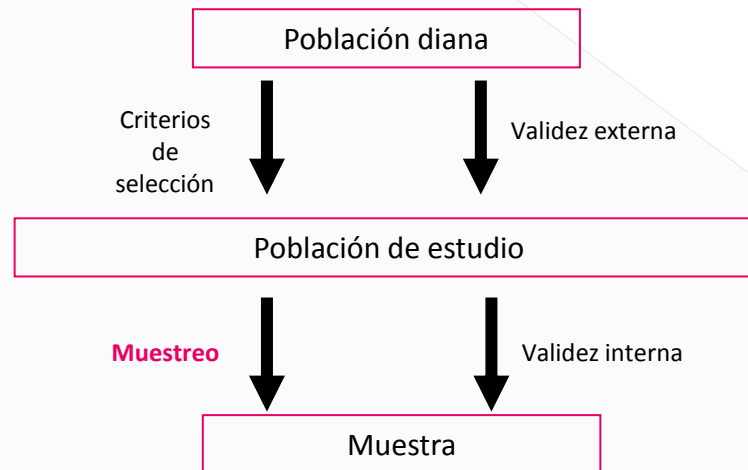
El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.1. Origen y tamaño de la muestra

Definición del tamaño de la muestra

Dependerá de la homogeneidad de las poblaciones participantes, la cuantía de las diferencias que se pretenden poner de manifiesto y los errores tipo a o tipo I (falsos positivos) y tipo b o de tipo II (falsos negativos) que se consideran aceptables *



El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.1. Origen y tamaño de la muestra

Definición del tamaño de la muestra

* Errores tipo I o tipo α (**falsos positivos**)

Rechazar la hipótesis nula cuando ésta es verdadera

(Afirmar que existen diferencias entre los dos grupos de tratamiento cuando en realidad éstas no existen; ejemplo: Decir que los dos símbolos son diferentes)

Probabilidad de cometer error de tipo I = α

La mayoría de ensayos clínicos se realizan previa fijación de una probabilidad de error del 5% (**$2\alpha = 0,05$**)

Hipótesis nula: No hay diferencias entre los grupos que se están comparando



El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.1. Origen y tamaño de la muestra

Definición del tamaño de la muestra

* Errores tipo II o tipo β (**falsos negativos**)

Aceptar la hipótesis nula cuando ésta es falsa

(Afirmar que no existen diferencias entre los dos grupos de tratamiento cuando en realidad existen; ejemplo: Decir que los dos símbolos son iguales)

Probabilidad de cometer error de tipo II = β

El poder de estudio es la recíproca de esta probabilidad (**$1-\beta$**)

Normalmente se fija el poder de estudio en 0,80 o 0,90 (**$\beta = 0,20-0,10$**)

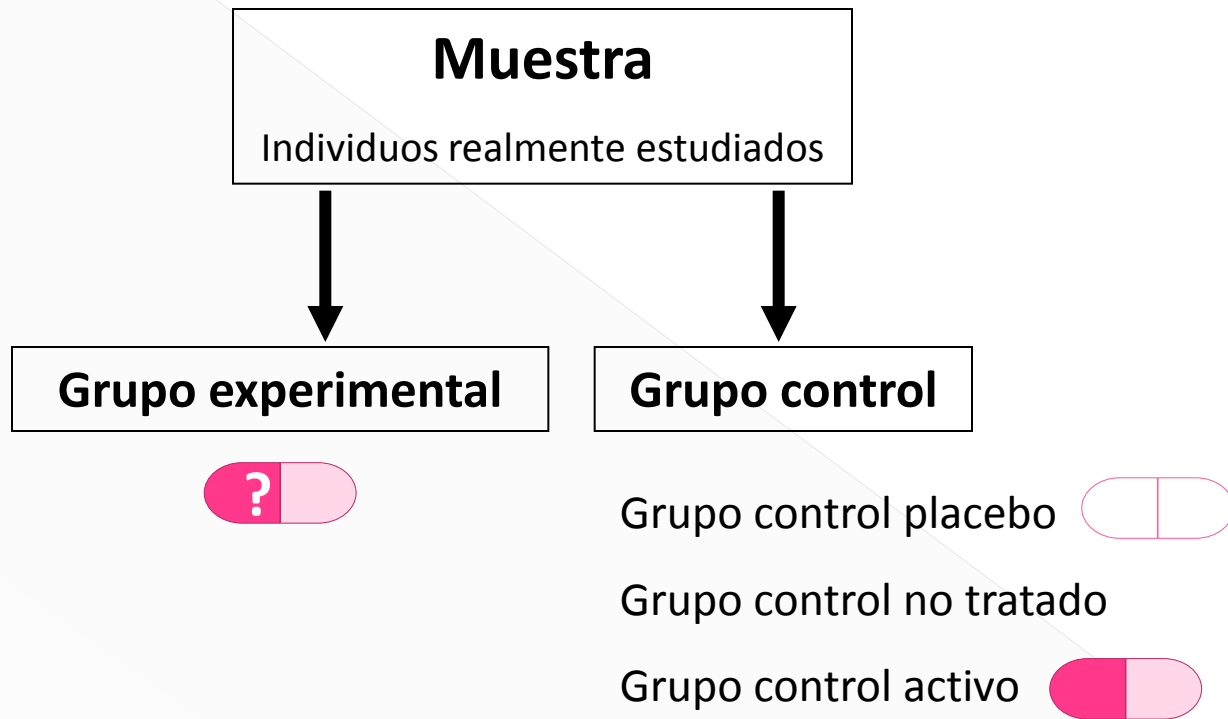
Hipótesis nula: No hay diferencias entre los grupos que se están comparando



El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.2. Asignación aleatoria (randomización)



El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.2. Asignación aleatoria (randomización)

Proceso de distribución al azar de los tratamientos que se estudian en un ensayo clínico a los pacientes que participan en él

Una de las características diferenciadoras del Ensayo Clínico

Se realiza una vez los pacientes hayan dado su **consentimiento** para participar

w) «Consentimiento informado»: La expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar o, en el caso de los sujetos de ensayo menores o incapaces, una autorización o acuerdo de sus representantes legalmente designados de incluirlos en el ensayo clínico.

Real Decreto 1090/2015

El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.2. Asignación aleatoria (randomización)

Consentimiento informado

Tabla 2. Consentimiento informado (anexo 6 Real Decreto 561/93)

1. Hoja de información para el posible participante

Es el documento escrito, específico para cada ensayo clínico, que se entregará al posible participante antes de que este otorgue su consentimiento para ser incluido en el mismo.

Contendrá información referente a los siguientes aspectos del ensayo clínico:

1. Objetivo
2. Metodología empleada
3. Tratamiento que puede serle administrado, haciendo referencia al placebo si procede.
4. Beneficios derivados del estudio.
5. Incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a que se someterá...).
6. Posibles acontecimientos adversos.
7. Tratamientos alternativos disponibles.
8. Carácter voluntario de su participación, así como posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.
9. Personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá la confidencialidad.
10. Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo, tal como consta en la Ley de medicamento.
11. Investigador responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, y modo de contactar con él en caso de urgencia.

Lamas y Melian. Cad Aten Primaria 1998; 5: 99-103

El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.2. Asignación aleatoria (randomización)

Consentimiento informado

2. Modelo de Consentimiento por escrito

Título del ensayo _____

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con _____ (Nombre del investigador) _____

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el ensayo

Fecha _____

Firma del participante _____

Lamas y Melian. Cad Aten Primaria 1998; 5: 99-103

El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.2. Asignación aleatoria (randomización)

Tipos:

a) Asignación Aleatoria Simple:

Igual probabilidad de ser asignado a cada grupo (cara o cruz)

Principal problema → Distribución desigual en número y factores pronósticos

b) Asignación Aleatoria Restrictiva:

Restricción *a priori* del número de pacientes en cada grupo

Nº paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Grupo	A	A	B	A	B	B	A	A	B	B

El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.2. Asignación aleatoria (randomización)

Tipos:

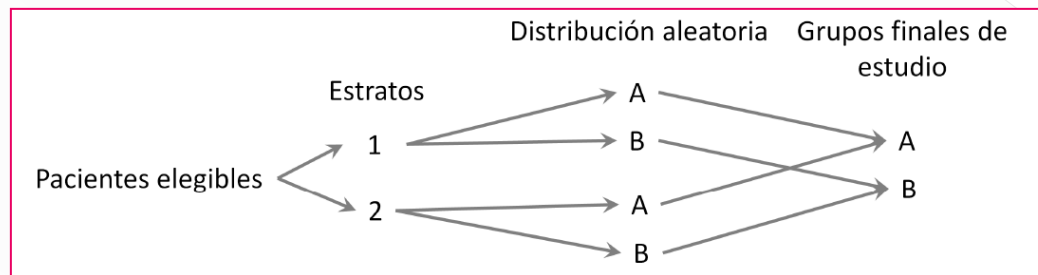
c) Asignación Aleatoria por bloques:

Cada bloque tienen un número fijo de pacientes

Estudios multicéntricos: cada centro debe poder reclutar uno/varios bloques

2 tratamientos, bloques de cuatro	AABB	1
	ABAB	2
	ABBA	3
	BBAA	4

d) Asignación Aleatoria estratificada: (Cuando la muestra es muy heterogénea)







El ensayo clínico

4. Pilares del ensayo clínico

4.3. Enmascaramiento

Forma Farmacéutica, vía de administración y aspecto de los fármacos comparados deben ser iguales

Doble Enmascaramiento (Double Dummy):

	Primera toma	Segunda Toma
GRUPO A Fármaco A Inyectable 1 vez al día	Fármaco A 	PLACEBO B 
GRUPO B Fármaco B Oral cada 12 h	Fármaco B 	PLACEBO A 

El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.1. Según la fase de desarrollo

Fases I, II, III, IV

5.2. Según el diseño

a) No controlado

b) Controlado:

b.1) Ensayo clínico Paralelo

b.2) Ensayo clínico Cruzado

b.3) Ensayo clínico Factorial

5.3. Según el objetivo global

a) Explicativos

b) Pragmáticos

El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.1. Según la fase de desarrollo

Fase I: Voluntarios sanos (n=30-100)

Primera vez que se administra el fármaco al ser humano

Información máxima, exposición mínima

Primera dosis: Se tienen en cuenta los ensayos preclínicos (normalmente el 1-2% de la dosis que se ha mostrado farmacológicamente efectiva en la más sensible de las especies estudiadas. Se tiene en cuenta el peso corporal

Normalmente son ensayos cruzados: control vs placebo/tratamiento activo

Responsable: Farmacólogo clínico

El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.1. Según la fase de desarrollo

Fase I: Voluntarios sanos (n=30-100)

Metodología:

a. Estudios en dosis únicas:

Procedimiento más sencillo: Dosis ascendentes

Control vs placebo (asignación aleatoria)

Perfil farmacocinético por diferentes vías de administración

b. Estudios en dosis múltiples:

Dosis e intervalo: en función de resultados con dosis únicas

Objetivo: determinar reacciones adversas y margen de seguridad

Perfil farmacocinético: Acumulación de dosis

c. Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia

El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.1. Según la fase de desarrollo

Fase II: Enfermos seleccionados con la patología objeto de estudio (>100)

Pacientes seleccionados (n=100-400). Grupo muy homogéneo

Ensayo inicial del fármaco en enfermos para cuyo tratamiento ha sido concebido

Objetivos:

- a) Seguridad
- b) Efectividad
- c) Dosis óptima
- d) Criterios para el tratamiento

Ensayos controlados, enmascarados y con asignación aleatoria

Responsable: Investigador clínico

El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.1. Según la fase de desarrollo

Fase III: Grupo grande de enfermos seleccionados (>1000)

Pacientes seleccionados (n=1000-3000). Grupo no tan homogéneo

Periodos de administración más prolongados

Objetivos: a) Seguridad/ Eficacia

b) Establecer utilidad comparada del fármaco frente a otras modalidades terapéuticas de eficacia probada

c) Interacciones

d) Relación concentración-efecto

Responsable: Investigador clínico

El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.1. Según la fase de desarrollo

Fase IV: Utilización del fármaco en la población general. Estudios postcomercialización

Pacientes tratados con el fármaco. ($n > 5000$). Grupo no homogéneo

Investigaciones post-comercialización:

- Investigaciones de uso del fármaco

- Farmacovigilancia (detección de farmacopatología previamente insospechada)

- Estudios farmacoepidemiológicos concretos

- Estudios de farmacoeconomía

Objetivos: Eficacia, seguridad

Responsable: Profesionales sanitarios

El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.2. Según el diseño

a) Ensayo Clínico No controlado

No existen grupo control

Limitaciones: No permite establecer la eficacia y seguridad del fármaco
No se puede evitar la subjetividad

Apenas se usa, sólo en estadios iniciales de la evaluación clínica

b) Ensayo Clínico Controlado

Existen dos grupos de estudio:

Grupo Experimental → Nuevo Fármaco

Grupo Control → Placebo o fármaco. Este fármaco debe ser el mejor tratamiento disponible posible

Se utiliza en fases 2 y 3 de evaluación clínica

El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.2. Según el diseño

b) Ensayo Clínico Controlado

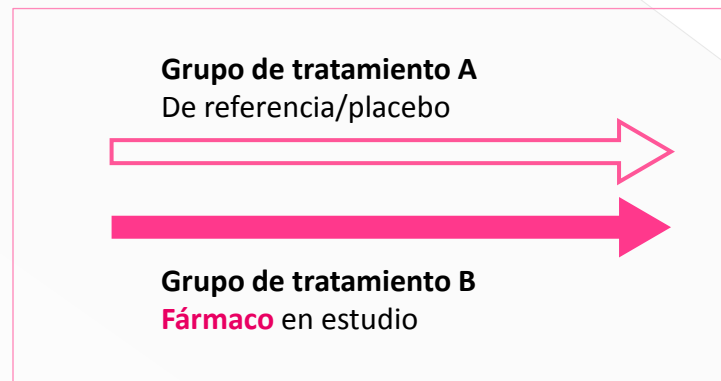
b.1.) Ensayo clínico Paralelo

Diseño clásico, más sencillo y más usado

Un solo tratamiento para cada grupo. Asignación aleatoria a uno u otro grupo

Numero de sujetos en cada grupo previamente definido

Riesgos: Pérdidas de Seguimiento que heterogeinize los grupos



El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.2. Según el diseño

b) Ensayo Clínico Controlado

b.2.) Ensayo clínico cruzado

Todos los pacientes reciben todos los fármacos (cada paciente es su control)

Se establecen dos secuencias de tratamientos (con periodo de aclaramiento obligatorio)

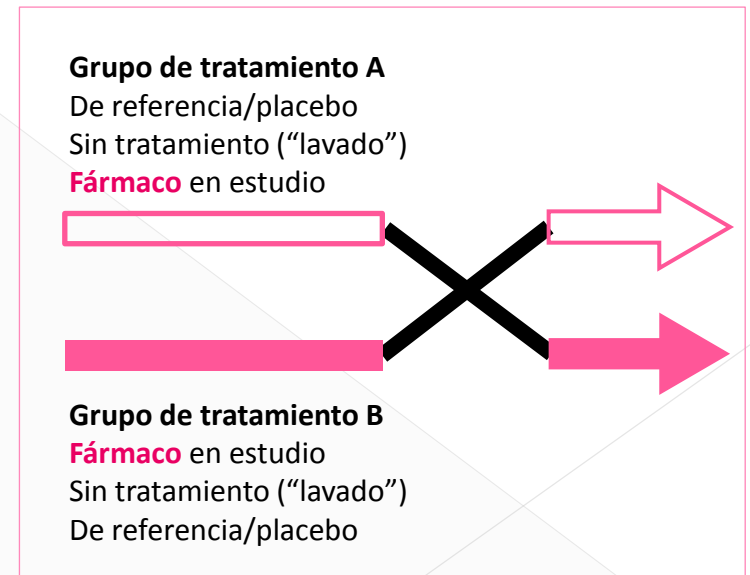
Permite reducir el tamaño de la muestra

Inconvenientes:

Efecto Periodo: Los resultados dependen del momento en que se administra el fármaco porque la enfermedad evoluciona con el tratamiento

Efecto Secuencia: Posibilidad de efectos residuales del primer tto

Tratamientos más largos → Mayor abandono



El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.2. Según el diseño

b) Ensayo Clínico Controlado

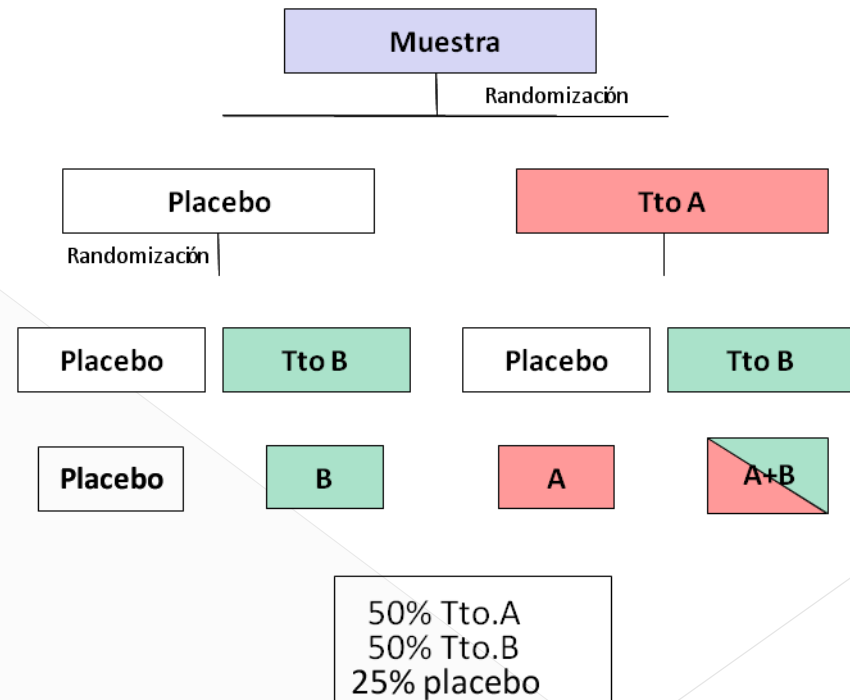
b.3.) Ensayo clínico factorial

Funciones:

Comparar la eficacia de diferentes modalidades de tratamiento

Evaluar si hay interacción entre los tratamientos

Se utiliza sobre todo en Fase 4 postcomercialización



El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.2. Según el diseño

b) Ensayo Clínico Controlado

Posibles sesgos:

Sesgo de asignación (Solución: Aleatorización)

Sesgo de evaluación (Solución: Enmascaramiento)

Sesgo de análisis (Solución Definir los objetivos a priori)

Sesgo de patrocinio y Sesgo de publicación

El ensayo clínico

5. Tipos de ensayos clínicos

5.3. Según el objetivo global

a) Explicativos

Diseñado para adquirir conocimiento: Efectos, mecanismo de acción, eficacia...

Fase 1, 2 y 3

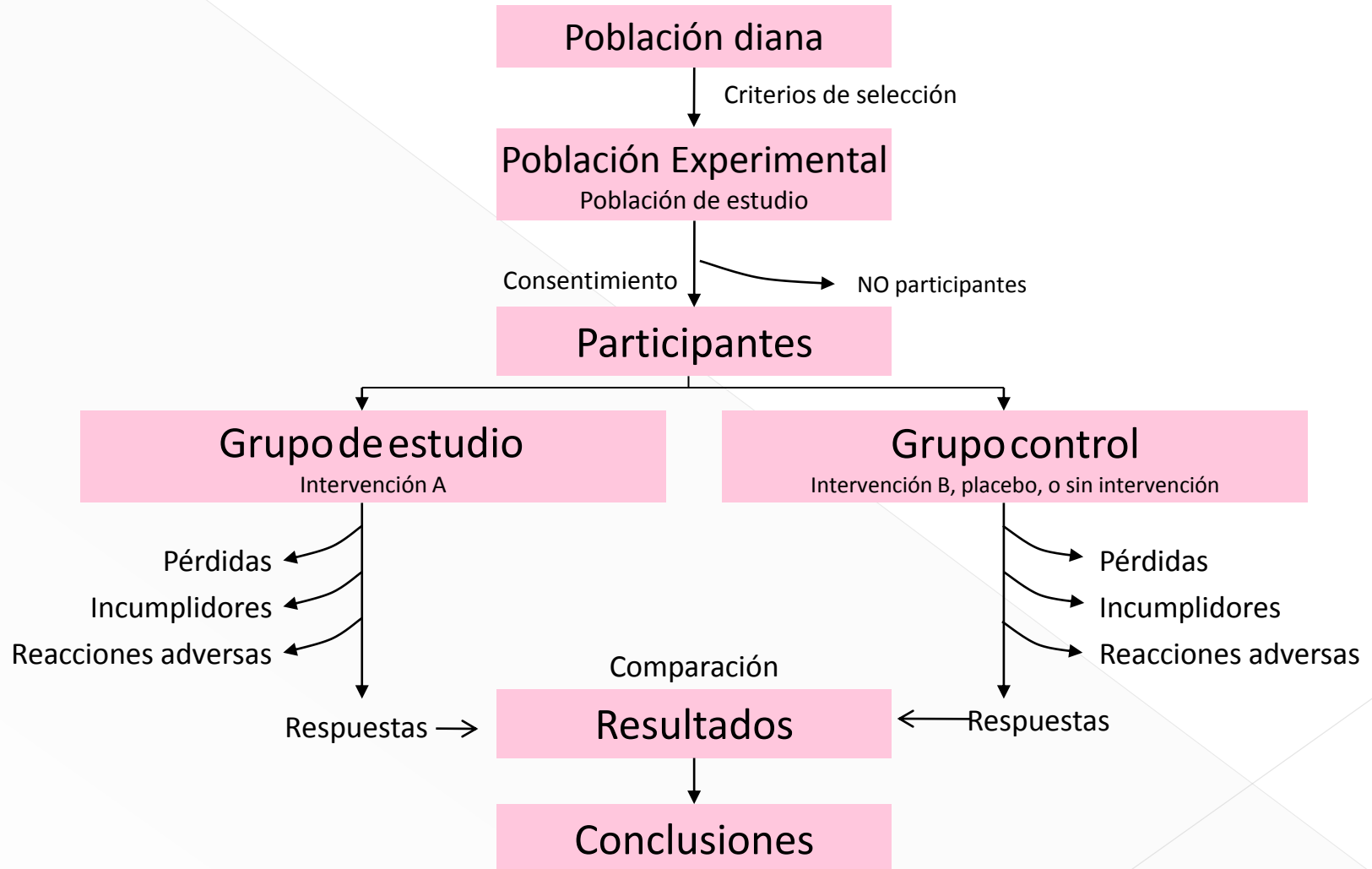
b) Pragmáticos

Buscan conocer la efectividad y por ello los criterios de selección son laxos y pueden ser cumplidos por la mayoría de la población que reciba el fármaco

Fase 3 tardía y Fase 4

El ensayo clínico

6. Principios básicos del análisis



El ensayo clínico

6. Principios básicos del análisis

Análisis de los datos

a) Análisis por intención de tratar (“*Intention to treat analyses, ITT*”):

Incluye a **todos los pacientes** en los grupos a los que fueron aleatoriamente asignados, independiente de que abandonaran el tratamiento o se desviaran del protocolo

Más similares a los resultados que se pueden esperar cuando se aplica el fármaco en la clínica (falta de adhesión al tratamiento, diagnóstico incorrecto...)

b) Análisis por intención de tratar modificado (“*Modified-intention to treat; MITT*”)

Excluye a los paciente que **no presentan adherencia al tratamiento**

c) Análisis por protocolo (“*Analysis per protocol PP*”)

Estudian solo los pacientes de ambos grupos que **han seguido totalmente el protocolo**

El ensayo clínico

7. Ética del ensayo clínico

Desastres en la investigación clínica promueven la aparición de Declaraciones de ética

Crímenes cometidos en los campos de concentración nazis durante la 2ª Guerra Mundial (Código de Nuremberg)

Experimento Tuskegee (1932-1972):

No dieron su consentimiento informado ni informados de su diagnóstico

En 1932, tratamientos para la sífilis eran muy tóxicos y de efectividad cuestionable En 1947 la penicilina se había convertido en el tratamiento de elección para la sífilis

399 participantes (aparceros afroamericanos):

28 habían muerto de sífilis

100 murieron complicaciones médicas relacionadas

40 mujeres de los sujetos resultaron infectadas

19 niños contrajeron la enfermedad al nacer

Declaración de Helsinki (1964) es el primer documento que propone criterios para proteger a los sujetos que participan en la investigación clínica

El ensayo clínico

7. Ética del ensayo clínico

Principios bioéticos de los ensayos clínicos (informe Belmont):

1. Principio de justicia
Todos los seres humanos deben ser tratados con respeto y consideración, sin establecer otras diferencias entre ellos. Para ello hay que distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de forma equitativa
2. Principio de beneficencia
Los beneficios esperados para el sujeto del ensayo y para la sociedad deben justificar los riesgos. Disponer de suficientes datos científicos (ensayos farmacológicos y toxicológicos en animales) que garanticen que los riesgos son admisibles
3. Principio de no maleficencia
El ensayo clínico debe estar diseñado para reducir al mínimo posible el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible en relación con la enfermedad y edad o grado de desarrollo del sujeto
4. Principio de respeto por las personas
Se debe tratar a las personas como entes autónomos y proteger a las personas con autonomía disminuida. Consentimiento informado por escrito (en ocasiones lo puede hacer el representante legal)

El ensayo clínico

7. Ética del ensayo clínico

Legalidad de los ensayos clínicos

Todos los ensayos Clínicos en España deben:

Realizarse acuerdo con la Declaración de Helsinki

Ser aprobados por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

*CEIm acreditados en el País Vasco:

CEIC del Área Sanitaria de Guipuzkoa

CEIC del Hospital de Basurto

CEIC del Hospital de Cruces

CEIC del Hospital Universitario Araba

Cómite Ético de Investigación Clínica de la CAPV (CEIC-E)

Cumplir el Real Decreto 1090/2015 y las Normas de Buena Practica Clínica (Orden SCO256/2007)

El ensayo clínico

7. Ética del ensayo clínico

Legalidad de los ensayos clínicos

1. Deben cumplir los principios bioéticos de los ensayos clínicos
2. Se debe garantizar la protección de datos de los pacientes
3. Los sujetos del ensayo dispondrán de un punto donde puedan obtener mayor información sobre el ensayo, que constará en la hoja de información para el sujeto
4. Consentimiento informado
5. Los sujetos participantes en ensayos clínicos recibirán del promotor la compensación pactada por las molestias sufridas
6. El uso de placebo o no tratamiento está justificado cuando:
 - No hay otro tratamiento alternativo
 - Sea necesario para determinar la eficacia o seguridad de una intervención y los pacientes que reciben placebo no sufran riesgo o daño

“En todo estudio médico se debe asegurar que cada paciente (incluidos los del grupo control si los hubiere) recibe el mejor método diagnóstico y terapéutico” Declaración del Helsinki

El ensayo clínico

7. Ética del ensayo clínico

Novedades del Real Decreto 1090/2015

Incrementa la **participación de los pacientes** en las decisiones que les competen. De este modo, se incluye por primera vez de forma obligatoria a los pacientes en los Comités de Ética de la Investigación

Se fomenta la **investigación no comercial**, es decir, la no promovida por la industria farmacéutica

Se crea la figura del promotor de ensayos clínicos no comerciales, para fomentar también la **investigación dentro del Sistema Nacional de Salud y las universidades**, que cuentan con grandes investigadores en áreas que a veces no son prioritarias para la industria

Registro español de ensayos clínicos:

<https://reec.aemps.es/reec/faces/buscador/index.xhtml>