

INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y ENSAYOS CLÍNICOS

Miguel Martín Jiménez

Servicio de Oncología Médica.

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

INTRODUCCIÓN

La investigación clínica forma parte esencial de la Oncología Médica actual. Dado que el 50% de los pacientes con cáncer continúan falleciendo a causa de su enfermedad, y dada la frecuencia de los síntomas debidos al tumor o al propio tratamiento antitumoral, el proceso de investigación clínica es una necesidad acuciante de nuestra especialidad. Tal y como se concibe la Oncología Médica en España en nuestros días, podemos considerar que la investigación clínica constituye una parte esencial de la labor rutinaria del especialista en Oncología Médica.

La investigación clínica incluye diversos tipos de estudios, entre los cuales se encuentran los estudios epidemiológicos, los estudios observacionales, los estudios casos-controles y otros. Sin embargo, es el ensayo clínico (en adelante EC) el tipo de estudio que acapara más protagonismo, por su capacidad específica de confirmación de hipótesis. El EC es el proceso por el cual los nuevos tratamientos (usualmente, medicamentos) son sometidos a pruebas prospectivas rigurosas de eficacia y toxicidad en pacientes con cáncer. Dichas pruebas determinan el verdadero papel que dichos medicamentos pueden jugar en el tratamiento de los tumores malignos o de los síntomas asociados al cáncer o su tratamiento. La investigación de medicamentos en seres humanos es una actividad de enormes repercusiones éticas y morales, que sólo puede plantearse en el contexto de una atención exquisita a los derechos de los pacientes y a la metodología del trabajo. Por ello, se han establecido una serie de normas regulatorias que tienen por fin garantizar que los EC que se aprueben y realicen sean éticos, necesarios y factibles, respeten los derechos de los pacientes e intenten contestar a preguntas relevantes para el progreso de la medicina. Aun en el caso de cumplir los requisitos anteriormente citados, el EC no es aceptable si no se ejecuta de acuerdo con unos criterios de calidad procesal (por ejemplo, las normas GCP-IHC) que garanticen que el desarrollo del ensayo se ajusta a su planteamiento teóri-



co y que los datos generados y analizados coinciden con lo que realmente ha acontecido en el estudio. Ello hace imprescindible la existencia de una organización externa a los investigadores que se encargue del registro y aleatorización (en su caso) de pacientes, del manejo de la comunicación de efectos adversos, de la monitorización del ensayo y del manejo de datos. Esta labor puede ser realizada por el promotor del estudio (la Industria Farmacéutica o un Grupo Cooperativo) o por las denominadas CRO's (Clinical Research Organizations), que trabajan bajo contrato por servicio para realizar esta labor. Finalmente, la investigación clínica en seres humanos, y en particular los EC, sólo tienen justificación si los resultados de todos los estudios sin excepción (sea cual sea su interés y coincidan o no con las expectativas de los promotores), son dados a conocer, habitualmente en forma de publicación en revistas científicas acreditadas.

La investigación clínica está regulada por acuerdos internacionales (como la Declaración de Helsinki) y legislada de forma específica en cada país.

El desarrollo clínico de un nuevo producto antitumoral es un proceso económicamente muy gravoso. El costo de producir un nuevo medicamento antitumoral, además, se ha incrementado progresivamente en los últimos 30 años a medida que las Agencias de Medicamentos han demandado más información toxicológica y terapéutica para autorizar su aprobación (figura 1). Si se incluye el costo total de todos los medicamentos desarrollados (incluyendo los que nunca son aprobados), se calcula que el costo medio de desarrollo por cada fármaco antineoplásico desde la presentación del IND (proyecto de nuevo fármaco en investigación) hasta su aprobación por la FDA oscila entre los 800 y los 900 millones de dólares USA del año 2000. El costo real del desarrollo clínico de un fármaco que resulta aprobado por la FDA (sin considerar la repercusión de los costos de los fármacos no aprobados) es de aproximadamente 175 millones de dólares USA del año 2000. Este enorme desembolso económico, junto con las implicaciones éticas del ensayo de fármacos en seres humanos, hacen que el desarrollo clínico de fármacos antineoplásicos deba realizarse con extremado respeto a la calidad de los procedimientos. Es asimismo la causa de que el número de fármacos que pasa a la fase III resulte muy reducido (figura 2). Lamentablemente, la mayoría de los criterios utilizados por el propietario de un fármaco para decidir la continuación o suspensión de su desarrollo (recursos, requerimientos de las Agencias, beneficio mercantil esperado, fármacos competitivos) tienen poco que ver con la visión de los investigadores independientes.

En las siguientes páginas revisaremos brevemente las características del proceso de EC con diversos medicamentos de uso habitual en Oncología Médica, como agentes quimioterápicos antineoplásicos, agentes biológicos, agentes quimioproliféricos, tratamientos de soporte y otros.



Figura 1. Costo de producción de un nuevo medicamento antitumoral a lo largo del tiempo (Fuentes: Hansen R., 1982; Wigglas S., 1990; Roberts T.G. Jr., 2003)

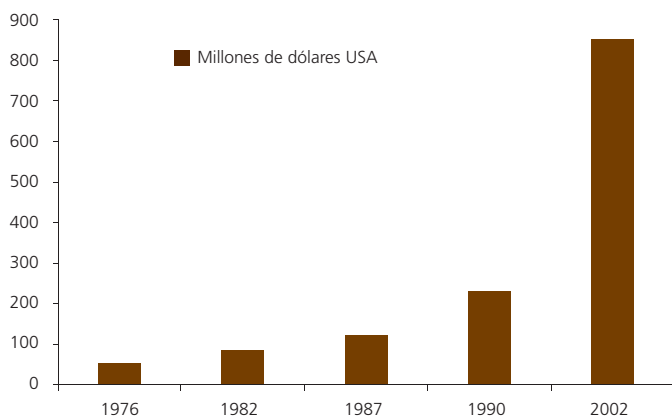
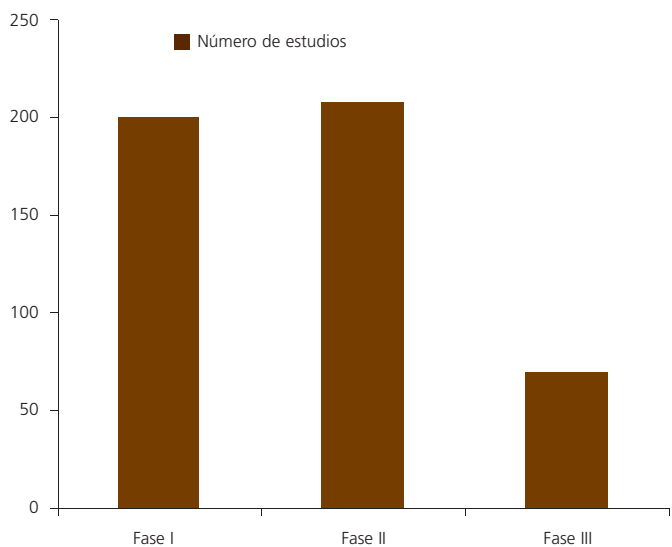


Figura 2. Número estimado de estudios activos en el año 2002 con agentes antineoplásicos (Modificado de Roberts T.G. Jr. et al)



QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Los agentes quimioterápicos antineoplásicos (AQA) clásicos (antimetabolitos, alquilantes, intercalantes, venenos del uso mitótico, inhibidores de topoisomerasa I y II y otros) ejercen su actividad antitumoral de forma relativamente inespecífica, por lo que dañan en mayor o menor grado las células sanas de uno o varios órganos, generando efectos secundarios a menudo graves. Este hecho ha condicionado el planteamiento del desarrollo clínico de estos fármacos. En general, se admite que deben ser utilizados a una dosis próxima a la máxima dosis tolerable (MDT), aquella que genera una toxicidad moderada y reversible en la mayoría de los pacientes sin producir toxicidad severa en más de dos terceras partes de los mismos.

El objetivo de la investigación clínica con AQA clásicos es determinar si uno de estos fármacos (sólo o en combinación con otros) es capaz de modificar positivamente la historia natural de un tipo específico de cáncer. Cuando ya existe una terapia capaz de lograr este objetivo, el proceso de investigación clínica de un nuevo fármaco tiene por objetivo primordial determinar si este medicamento es superior a la terapia anteriormente disponible. Esta superioridad puede manifestarse en términos de mayor eficacia antitumoral o menor toxicidad (en igualdad de eficacia antitumoral). El parámetro idóneo de superioridad para los tratamientos quimioterápicos antitumorales es el aumento del porcentaje de curaciones (generalmente coincidente con aumento de supervivencia global a largo plazo), aunque a menudo este objetivo no es alcanzable y deben fijarse como objetivos menos ambiciosos el aumento de la supervivencia global a medio plazo o el aumento del tiempo hasta la progresión de la enfermedad. Ocasionalmente, en tumores muy resistentes a la quimioterapia, la mejoría sintomática aun sin aumento del tiempo hasta la progresión o aumento de la supervivencia se considera un objetivo razonable.

La fase inicial de desarrollo de AQA es la fase I, encaminada a determinar el mejor esquema y dosis del medicamento para su uso ulterior en EC en fase II y III. El promotor de un estudio en fase I con un nuevo fármaco debe cumplimentar y presentar una solicitud IND a la Agencia de Medicamentos responsAble. En dicha solicitud se incluye toda la experiencia preclínica con el fármaco, así como el protocolo propuesto para la fase I. Habitualmente, los pacientes incluidos en ensayos fase I de AQA son aquellos para los que no existe un tratamiento antitumoral eficaz, aunque en ocasiones resulta difícil precisar este concepto. Tradicionalmente, el beneficio terapéutico para los pacientes incluido en ensayos en fase I de AQA suele ser escaso, lo que planteaba importantes reticencias de tipo ético. En los últimos años estamos asistiendo a una mejor selección preclínica de AQA que llegan a la fase I, por lo que la posibilidad de beneficio



para los pacientes es algo mayor. En cualquier caso, el beneficio suele ser menor en los escalones iniciales de dosis. En la fase I de desarrollo, el nuevo AQA es administrado en escalones progresivos de dosis a cohortes de 3-6 pacientes, hasta que se alcanza el escalón de MDT. La dosis inicial suele seleccionarse de acuerdo con la experiencia previa en modelos animales. Habitualmente, se selecciona la décima parte de la dosis letal 10 (DL-10) en el ratón, aquella que produce letalidad en el 10% de los animales. No obstante, si esta dosis es letal para animales grandes (en particular, perros o monos), se selecciona 1/30 la DL-10 del ratón como dosis inicial. La escalada sucesiva de dosis se realiza de acuerdo con una escala de Fibonacci modificada (tabla 1). La secuencia de Fibonacci permite ascensos más rápidos en el inicio del estudio y más lentos en el final, por lo que se considera apropiada para estudios fase I de AQA en seres humanos. Habitualmente se incluyen tres pacientes por escalón de dosis si no hay toxicidad y 6-8 pacientes en los escalones tóxicos. En los escalones superiores se realizan asimismo los estudios farmacocinéticas del medicamento en seres humanos. Una vez alcanzado el escalón de MDT, habitualmente se selecciona el escalón inmediatamente anterior para los estudios en fase II. Habitualmente, en la fase I se exploran 3-4 diferentes esquemas de administración del fármaco (por ejemplo, 1 día cada 3-4 semanas, 1 día cada semana, días 1 a 5 cada 3-4 semanas, infusiones continuas, etc). La pauta habitualmente seleccionada es aquella que permite administrar mayor intensidad de dosis a los pacientes. Los EC fase I usualmente incluyen un número de pacientes que oscila entre 30 y 40. Los pacientes de los primeros 5 o 6 escalones reciben dosis muy bajas del fármaco, por lo que casi nunca obtienen ningún beneficio terapéutico del mismo. En los últimos años, se han intentado aproximaciones más racionales y económicas a la determinación de la dosis óptima para fase II de nuevos AQA. La escalada de dosis guiada por la fármaco-cinética del medicamento, en particular, es una de las más prometedoras. Este diseño se basa en la constatación de que, en estudios retrospectivos, la exposición plasmática total al fármaco en el ratón sometido a la DL10 es similar a la exposición total en humanos producida por la MDT. Se intenta, entonces, realizar una escalada rápida que lleve a alcanzar un área bajo la curva del fármaco equivalente a la producida en el ratón por la DL10. Estos estudios, obviamente, están limitados a aquellos AQA cuyo metabolismo y farmacocinética sean similares en el ratón y ser humano.

Una vez determinados el mejor esquema de administración del fármaco, la dosis recomendable para fase II y los efectos adversos usuales del nuevo medicamento en seres humanos, se procede al desarrollo en fase II del producto. El objetivo primordial de esta fase es testar la actividad antitumoral del medicamento en grupos homogéneos de pacientes afectados de un tipo particular de cáncer humano. Los estudios fase II, por tanto, son específicos de enfermedad; suelen realizarse al menos 2 estudios en fase II en cada tipo tumoral, para evitar la toma de de-



cisiones basada en sesgos institucionales. La actividad antitumoral se define como el cociente entre el número de pacientes que presentan una respuesta objetiva al medicamento (respuestas parciales o completas) y el número total de enfermos incluidos en el experimento. Los pacientes incluidos en EC fase II, por tanto, deben tener enfermedad medible que permita categorizar la respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Esquema modificado de Fibonacci de escalada de dosis en estudios fase I de AQA

Escalón de dosis	Dosis del AQA	Incremento sobre escalón precedente (%)
1 (inicial)	n	-
2	2n	100
3	3.3n	67
4	5n	50
5	7n	40
6	9n	33
7	12n	33
8	16n	33

Sólo aquellos AQA que demuestren suficiente actividad antitumoral en un cáncer específico pasarán a la fase III de desarrollo en dicho cáncer. Se considera que dicha actividad es suficiente cuando se compara favorablemente con la de los fármacos anteriormente disponibles en la enfermedad o bien cuando, siendo dicha actividad similar, el nuevo producto presenta un mejor perfil toxicológico. En el cáncer de mama, por ejemplo, se exige una actividad del 15-20% como tercera línea de tratamiento, del 20-30% como segunda línea y superior al 30% como primera línea para considerar que el nuevo fármaco merece ser llevado a la fase III de desarrollo. En tumores menos quimiosensibles, como el cáncer de pulmón no microcítico, se exigen tasas de respuesta significativamente menores (del rango del 15-20% como primera línea de tratamiento) para continuar con el desarrollo del medicamento. La tabla 2 recoge las tasas mínimas de respuestas habitualmente exigidas en EC fase II para posterior evaluación en fase III de medicamentos antitumorales en diferentes tumores. La fase II permite asimismo conocer en mayor profundidad la toxicidad del medicamento y descubrir efectos secundarios subagudos o crónicos que podrían haber pasado desapercibidos en la fase I por la limitada duración del



tratamiento en esa fase. Cada EC fase II de AQA incluye un número de pacientes que oscila entre 35 y 70, dependiendo de la tasa mínima de actividad que se quiera demostrar.

Tabla 2. Estudios Fase II en tumores sólidos del adulto: tasa de respuesta mínima para que el fármaco sea considerado interesante para posterior evaluación en fase III

Tumor	Tasa de respuesta
Cáncer colorrectal	15% *
Cáncer de pulmón no microcítico	15% *
Cáncer de mama	20% *
	30% **
Cáncer de páncreas	15% *
Cáncer de estómago	20% *
Cáncer microcítico de pulmón	20% *
	30% *
Cáncer epitelial de ovario	30% **
Cáncer de cerviz	20% *
Cáncer de testículo	40% **
Melanoma	15% *
Cáncer epidermoide de cabeza y cuello	30% *
Enfermedad de Hodgkin	40% **
Linfomas no Hodgkin	40% **

* pacientes sin previa quimioterapia; ** pacientes con previa quimioterapia

El EC en fase II es usualmente no comparativo, lo que a menudo dificulta la interpretación de los resultados. En muchos tumores sólidos, las características del paciente y de su enfermedad tienen un mayor peso en la predicción de la respuesta que la actividad del fármaco en sí. No es por ello de extrañar que se hayan comunicado resultados sumamente discordantes con el mismo fármaco en un tipo tumoral. Por ejemplo, Moertel y cols., en una revisión de la literatura médica, encontraron tasas de respuestas para el 5-fluorouracilo en cáncer colorrectal oscilantes entre el 8% y el 85%. Para controlar el sesgo debido a la selección de pacientes, se ha propuesto con gran acierto que los EC fase II se realicen con un diseño comparativo aleatorizado. Así, el nuevo fármaco sería comparado con el anteriormente más activo, lo que daría una idea mucho más precisa de la valía relativa de ambos.



Los estudios fase II con AQA constituyen un filtro para la toma de decisiones de cara a la fase III. Aquellos fármacos que se muestren suficientemente activos en un tumor y presenten un adecuado perfil toxicológico pasarán a la fase III, mientras que los restantes serán abandonados. Excepcionalmente, los estudios fase II (en ausencia de estudios en fase III) son considerados como suficientes para la aprobación de un fármaco antineoplásico. Dos ejemplos son el paclitaxel en pacientes con cáncer de ovario resistente a platino y la cladribina para el tratamiento de la leucemia de células peludas. En general, se requiere un estudio fase III positivo para la aprobación de los nuevos fármacos.

Los estudios en fase III constituyen el punto crítico de la evaluación de nuevos tratamientos citotóxicos, ya que definen el verdadero valor de los mismos. Son estudios comparativos, aleatorizados, que comparan el mejor tratamiento disponible hasta el momento (brazo estándar) con el tratamiento nuevo (brazo experimental). A diferencia del estudio en fase II, el objetivo primordial del estudio en fase III es demostrar diferencias en supervivencia (parámetro de mayor poder demostrativo) o, en su ausencia, supervivencia libre de enfermedad o tiempo hasta la progresión de la enfermedad. Para lograr que los pacientes de los dos brazos comparados estén bien equilibrados, habitualmente se recurre a la estratificación por factores pronósticos conocidos y relevantes (por ejemplo, el estado menopáusico, el estado de los receptores hormonales y el número de ganglios axilares invadidos en los estudios adyuvantes de cáncer de mama). La aleatorización asegura el balance de los dos grupos de pacientes respecto a factores pronóstico desconocidos, siempre que el tamaño muestral sea suficiente. Los estudios fase III suelen requerir grandes tamaños muestrales, a menudo del orden de 1.000 a 3.000 pacientes a lo largo de 2-4 años. Por ello, constituyen un esfuerzo de investigación de primer orden, en el que necesariamente participan varias instituciones. El tamaño muestral debe calcularse y establecerse antes de empezar el estudio y está condicionado tanto por las diferencias esperadas entre las ramas comparadas como por el error alfa y beta que se establezcan.

Un aspecto metodológico muy relevante en los estudios fase III es el marco temporal en el que se realizan. Tanto el periodo de reclutamiento de los pacientes como el momento de los análisis a lo largo del seguimiento del estudio deben ser claramente especificados en el protocolo y seguidos en su ejecución. El alargamiento excesivo del tiempo de reclutamiento de los pacientes constituye una causa de pérdida de calidad y credibilidad de un estudio, ya que ciertas circunstancias paralelas no controladas (por ejemplo, métodos diagnósticos o terapias de soporte) pueden variar mucho a lo largo del tiempo, introduciendo sesgos incontrolables en los resultados. La duración media de los estudios fase III (incluyendo el periodo comprendido entre la inclusión del primer paciente y el fin del tratamiento del último) es de 4-5 años. Si se produ-



ce un retraso en un estudio fase III de registro de un fármaco, éste tiene una negativa repercusión económica, ya que no sólo aumenta el costo directo del estudio, sino que reduce el tiempo de patente exclusiva para el propietario del fármaco.

La interpretación de los estudios fase III debe ser rigurosa y limitarse a los objetivos prefijados en el protocolo de estudio (por ejemplo, diferencias supervivencia global de toda la población incluida en el estudio). El análisis de subgrupos se asocia con un notable riesgo de error, especialmente si dicho análisis se realiza en subgrupos retrospectivamente formados. La posibilidad de encontrar diferencias “estadísticamente significativas” (pero a menudo falsas) entre los dos tratamientos comparados en diferentes subgrupos de pacientes aumenta a medida que aumentamos el número de subgrupos estudiados. Se considera que este análisis puede valer para generar hipótesis de trabajo para estudios futuros, pero carece de valor probatorio. Una excepción lo constituiría el análisis de subgrupos prospectivamente formados y contemplados en el diseño inicial del estudio, siempre que se cumplan las condiciones previamente establecidas en el protocolo (por ejemplo, adecuado número de pacientes incluido en el subgrupo y adecuado número de eventos acaecidos en el mismo).

Un tipo especial de diseño en estudios fase III es el diseño factorial (por ejemplo 2x2), que intenta contestar dos (o más) preguntas dentro del mismo estudio. Un ejemplo podría ser la aleatorización de pacientes afectos de un tipo tumoral a cirugía radical versus conservadora primero y a tratamiento quimioterápico versus radioterápico adyuvantes después. En estos estudios se asume que el efecto de las dos variables terapéuticas incluidas (en este caso el tratamiento quirúrgico y el tratamiento adyuvante) no están relacionadas de ninguna manera entre sí.

Un aspecto muy controvertido de los estudios fase III lo constituyen los análisis interinos (intermedios). Estos análisis en ocasiones contemplan la terminación prematura del estudio si se alcanzan ciertas diferencias en eficacia o toxicidad. Los análisis interinos sólo están justificados cuando están previstos, detallados y justificados en el protocolo y se realizan para protección de los pacientes. Existen dos causas de terminación precoz de un estudio fase III debida a análisis interino de datos que parecen justificables. La primera es la evidencia de toxicidad inaceptable en una (o varias) de las ramas comparadas. Un ejemplo reciente de este tipo es la cardiotoxicidad de la quimioterapia asociada a trastuzumab en estudios adyuvantes en cáncer de mama. La segunda causa sería la demostración de una superioridad terapéutica aplastante de una de las ramas terapéuticas. Para que la interrupción precoz del estudio esté justificada por esta causa se precisa que la diferencia sea realmente amplia (con una p inferior a 0,0001) y se



refiera a un parámetro de eficacia incontestable (por ejemplo supervivencia global). Bioestadísticos de reconocido prestigio añaden a estas dos condiciones una tercera: que se haya alcanzado ya un tiempo mínimo de seguimiento de los pacientes. Si no se siguen estrictamente estas normas, y se confía en exceso en los resultados de los análisis interinos, pueden cometerse errores de bulto en la interpretación de los resultados de los estudios fase III.

Con el fin de velar por el cumplimiento estricto de las condiciones previstas (y aun de las imprevistas) de un estudio fase III, en ocasiones se constituye un comité externo de expertos (en el que no está incluido el promotor del estudio ni los investigadores participantes) que se encarga de monitorizar el desarrollo del estudio y hacer recomendaciones al promotor e investigadores. Estos comités añaden un saludable componente de independencia y objetividad a las decisiones no programadas que se toman a lo largo del estudio.

La fase III del desarrollo de un fármaco es la parte más costosa del mismo. Se calcula que el costo de cada estudio fase III promovido por la industria farmacéutica supera los 10-20 millones de dólares USA del año 2.000. Este hecho es uno de los principales factores que condicionan la decisión de pasar de la fase II a la fase III de un nuevo producto.

Los estudios en fase IV son aquellos que se realizan tras la comercialización de un producto. En realidad, los estudios en fase IV pueden tener el diseño de estudios fase I, fase II o fase III, por lo que su diseño y desarrollo se rigen por las normas de dichos estudios.

AGENTES BIOLÓGICOS

Los agentes biológicos se caracterizan por tener una diana molecular relativamente específica, presente esencialmente en las células tumorales. Si se acepta esta clasificación, el 89% de los estudios fase III actualmente en marcha incluyen un agente biológico. Los grandes avances en el conocimiento de la biología del cáncer acaecidos durante los últimos 20 años han permitido identificar encrucijadas clave para los procesos de carcinogénesis, crecimiento tumoral, invasión tumoral, metastatización y angiogénesis. Así, se han podido identificar numerosas dianas moleculares terapéuticas específicas y diseñar medicamentos encaminados a alterar dichas dianas y, consecuentemente, impedir el proceso que rigen. Algunos ejemplos de agentes biológicos recientemente comercializados son el imatinib, trastuzumab y rituximab. La existencia de una diana específica condiciona el desarrollo clínico de estos agentes. La fase I del desarrollo del producto busca determinar no la MDT, como en el caso de los AQA, sino la dosis que consigue la máxima inhibición de la diana molecular específica. La mejor manera de determinar esta dosis sería dispo-



ner de un correlato biológico sensible (por ejemplo, saturación de la diana o máxima inhibición del proceso tumoral, como neoangiogénesis). Desgraciadamente, esta opción está aun lejos de ser una realidad en la clínica, por lo que el problema de la determinación de la dosis óptima con diversos tipos de agentes biológicos continúa siendo un verdadero reto. La existencia de una curva dosis-respuesta previsible (incluso en el rango de dosis no tóxicas) para muchos agentes biológicos se ha puesto en entredicho. Como ejemplo, en un estudio randomizado doble ciego en cáncer colorrectal, se compararon dos dosis, de 5 y 10 mg/kg, de un agente antiangiogénico, el anticuerpo monoclonal anti-VEGF en combinación con dosis fijas de 5-fluorouracil y leucovorín. La dosis inferior (5 mg/kg) indujo una tasa de respuestas muy superior (42% vs 25%). Es posible que varios de los compuestos antiangiogénicos cuyo desarrollo se ha interrumpido tras resultados negativos de estudios fase III hayan sido utilizados en esquemas y dosis inapropiados.

Los agentes biológicos a menudo inducen un enlentecimiento del crecimiento del tumor más que una regresión rápida del mismo, por lo que pueden exhibir poca actividad antineoplásica (en términos de respuestas objetivas) durante las fases I y II de desarrollo, un escollo enorme, como se ha visto, para su desarrollo clínico. Además, estos productos a menudo se combinan con AQA.

Actualmente, existe una clara tendencia al paso rápido a estudios fase III de agentes biológicos aun en ausencia clara de actividad antitumoral durante la fase II de desarrollo. El principal problema de esta aproximación continúa siendo la selección del esquema y dosis de administración óptimos. Esta es la verdadera asignatura pendiente con muchos de los agentes biológicos, que deberá ser resuelta de forma imaginativa para cada grupo terapéutico si queremos evitar una gran pérdida de esfuerzo y dinero en infructuosos estudios fase III que, además, pueden descartar fármacos potencialmente útiles.

QUIMIOPREVENCIÓN

El desarrollo clínico de agentes quimiopreventivos plantea problemas particulares al realizarse en poblaciones de individuos sanos y precisar grandes tamaños muestrales y seguimientos prolongados. Los individuos incluidos en estos estudios son sujetos que presentan un riesgo más alto de desarrollar un tipo de cáncer que la población general. Precisamente, la definición y cuantificación de este riesgo es crucial para obtener resultados reproducibles. Las aparentes discrepancias en los resultados de diversos estudios con tamoxifeno como quimiopreención del cáncer de mama se deben probablemente a las diferencias en las poblaciones incluidas (particularmente, las diferencias en el riesgo de desarrollar cáncer de mama). Tradicionalmente, se ha exigido una



reducción de la incidencia de cáncer y un aumento de la supervivencia para aceptar la capacidad quimiopreventiva de un medicamento. Este planteamiento hace que los estudios de quimiopreención sean muy largos y precisen de grandes tamaños muestrales, por lo que su costo es excesivo para que los promotores o investigadores independientes se decidan a iniciarlos. Como alternativa, la American Association for Cancer Research Task Force on Treatment and Prevention of Intraepithelial Neoplasia ha propugnado el uso de end-points alternativos, como son la prevención o regresión de lesiones preneoplásicas, en particular la neoplasia intraepitelial, un paso casi obligatorio para el desarrollo de muchos cánceres invasivos. Por ejemplo, en el caso del cáncer colorrectal, se propugna el desarrollo de estudios de nuevos fármacos quimiopreventivos con control placebo en sujetos previamente sometidos a resección endoscópica de pólipos, siendo la aparición de nuevos pólipos adenomatosos el end-point primario. En el caso del cáncer de mama, se sabe que las mujeres con hiperplasia sin atipia tienen un riesgo doble que la población general de padecer cáncer de mama, mientras que las mujeres con hiperplasia atípica con y sin historia familiar tienen unos riesgos respectivos de 4-5 veces y 10 veces. Se están actualmente validando la punción periareolar bilateral con aguja fina y el lavado ductal con aspiración como métodos para obtener muestras citológicas representativas de la evolución del proceso carcinogénico en la mama. Por su novedad, el desarrollo de la metodología de investigación clínica en el campo de la quimiopreención se encuentra aun en sus albores, estando aun pendientes de definir muchos aspectos metodológicos. Un problema particular de los estudios de quimiopreención es la duración del tratamiento. En el caso del cáncer de mama, se ha establecido arbitrariamente una duración de 5 años para el tratamiento con tamoxifeno en base a los estudios adyuvantes, pero es posible que una quimiopreención apropiada deba mantenerse de por vida.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Tanto el cáncer como el tratamiento antitumoral pueden producir síntomas que deterioran notablemente la calidad de vida de los pacientes. El desarrollo clínico de medicamentos que mitiguen o eliminen estos síntomas, como los antieméticos y analgésicos, forma también parte rutinaria de la investigación clínica en oncología. Los estudios con medicamentos sintomáticos deben ser obligatoriamente controlados, dado el marcado efecto placebo que ejercen.

LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA

La Investigación clínica en España está regulada por el Real Decreto 223/2004, una transposición de la Directiva Europea 2001/20/CE, que trata de homogeneizar la normativa de investigación clínica en la Comunidad Europea.



Algunos aspectos particulares de la investigación clínica en España, que afectan directamente a su eficiencia y competitividad respecto a otros países europeos y, sobre todo, americanos, merecen ser comentados. En nuestro país, existe un sistema de doble aprobación de EC (Comités Éticos institucionales o regionales y Agencia Española del Medicamento) que garantiza plenamente que el planteamiento de los EC reúne los requisitos éticos necesarios, pero que retrasa innecesariamente la aprobación de los ensayos clínicos. La demora actual de aprobación, superior a los 3 meses, es un lastre que penaliza la elección de nuestro país para el desarrollo clínico de nuevos fármacos y es un problema que debería ser resuelto prioritariamente. El Real Decreto 223/2004 establece por primera vez en España el dictamen único para la aprobación de EC, un paso que podría ser crucial para la agilización del proceso aprobatorio. No obstante, el mecanismo preciso de este proceso aun no ha sido completamente aclarado en el momento en que se ha redactado este libro. Además, existe la sospecha fundada de que la aprobación rápida de los estudios multicéntricos se verá comprometida por las competencias transferidas a las autonomías en materia de investigación clínica, que las convierte en soberanas en la toma final de decisiones. Datos de marzo de 2005 indican que el tiempo medio de aprobación de un ensayo clínico en España se ha duplicado desde la implantación del Real Decreto (120 días frente a 60 días).

Un aspecto también muy relevante de la investigación clínica en España lo constituye la financiación de los EC. El Real Decreto 223/2004 establece que todos los gastos asociados al EC deberán ser sufragados por el promotor. Entre estos gastos se incluyen todos los fármacos implicados en el EC (incluyendo los de la rama control en el caso de EC comparativos), los seguros de los pacientes, la comunicación de efectos adversos etc. En el caso de los estudios de registro, en los que el propietario de un nuevo fármaco (una compañía farmacéutica) realiza el diseño del estudio, a menudo previa consulta sobre su idoneidad a las Agencias de Medicamentos, es obvio que la financiación debe correr a cargo del promotor, puesto que su objetivo final es la aprobación del medicamento por las Agencias y la comercialización del mismo. Sin embargo, el Real Decreto pone en una situación muy difícil a los promotores cuando éstos son investigadores independientes o Grupos Cooperativos, ya que su actividad no tiene un fin lucrativo y carecen de recursos para abordar los costos del ensayo. Aunque el Decreto establece que, excepcionalmente, se podrán contemplar otras vías de suministro de fármacos cuando el ensayo sea no comercial, la decisión final se deja esencialmente en manos de los gerentes de los hospitales, que no tienen por qué estar necesariamente interesados en apoyar la investigación clínica. Si creemos que la investigación clínica independiente es necesaria, se precisan soluciones urgentes para permitir su continuidad dentro del marco legal actual. En nuestro país, las soluciones a este problema pueden ser de dos tipos. El primero de ellos es la exen-



ción de algunos de los requerimientos del promotor para los investigadores independientes, como la aportación de los fármacos y de su etiquetado, así como del seguro de los pacientes, cuando los medicamentos en experimentación están comercializados. La segunda, que es la más plausible desde el punto de vista legal, es la financiación por parte de la administración pública de la investigación clínica de calidad, a través de fondos de ayudas y becas. Lamentablemente, la administración española (y las administraciones de la mayoría de los países de la comunidad europea) no contempla actualmente este tipo de ayudas. Parece que en Europa, cuando se habla de investigación, se piensa exclusivamente en la investigación básica, para la que sí que existen fondos públicos, pero nunca en la investigación clínica, pese al importante papel que ésta tiene para aclarar el impacto real de las intervenciones terapéuticas.

El seguimiento del desarrollo de los EC es una asignatura aun pendiente, como lo sugiere el hecho de que un porcentaje relevante de los EC realizados en nuestro país nunca son publicados.

CONCLUSIONES

La investigación clínica es una parte esencial de la Oncología Médica y ocupa una parte relevante del quehacer asistencial rutinario. El número de problemas clínicos pendientes de solución en el cáncer es tan elevado que se precisa de los esfuerzos aditivos de investigadores de todos los países para lograr avances sustanciales en el manejo de los pacientes oncológicos.

La investigación clínica debe ser entendida como la etapa final de prueba de las hipótesis generadas en el laboratorio, por lo que es imprescindible un estrecho nexo entre estos dos ámbitos. La denominada investigación traslacional es el modelo idóneo de convergencia de la investigación básica y clínica. De la misma manera que la investigación básica, la investigación clínica exige a sus ejecutores una profunda formación metodológica que permita evitar esfuerzos estériles y, sobre todo, someter a los pacientes a riesgos no justificados. Esta formación debe ser parte integral del programa educativo de los médicos residentes de Oncología Médica.

La promoción del desarrollo clínico inicial de los nuevos fármacos es una labor propia de sus propietarios, las compañías farmacéuticas, pero una vez que dichos fármacos son comercializados, la investigación clínica independiente juega un papel crucial en la definición del verdadero papel que pueden jugar en el tratamiento de los pacientes. Por ello, las autoridades sanitarias y la sociedad española deben entender que es necesario un apoyo incondicional a la investigación clínica independiente si queremos obtener el máximo beneficio de las nuevas terapias. Lamentablemente, la actual normativa europea sobre ensayos clínicos con medicamen-



tes, traducida en España por el Real Decreto 223/2004, pone trabas difíciles de superar a la investigación clínica independiente, que corre el peligro de desaparecer si no se encuentran soluciones para su financiación por parte de la administración pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iber FL, Riley WA, Murray PJ. *Conducting Clinical Trials*. Plenum Medical Book Company. New York, 1987.
2. Leventhal BG, Wittes RE. *Research Methods in Clinical Oncology*. Raven Press, New York, 1988.
3. Carter SK, Selawry O, Slavik M. Phase I Clinical Trials. NCI Monograph , 45: 75-80, 1977.
4. Anonymous. ASCO special article: Critical role of phase I clinical trials in cancer treatment. *J Clin Oncol*. 15: 853-9, 1997.
5. Kerbel RS. Clinical trials of antiangiogenic drugs: Opportunities, problems, and assessment of clinical results. *J Clin Oncol* 19 (september 15 supplement): 45s-51s, 2001.
6. Moher D, Schulz F, Altman DG. The CONSORT Statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 134: 657-62, 2001.
7. Levels of evidence for adult cancer treatment studies (PDQ). <http://www.cancer.gov/cancerinfo/doc-pdq.aspx>.
8. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End Points and United States Food and Drug Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* 21: 1404-11, 2003.
9. Roberts TG Jr, Lynch TJ, Chabner BA. The phase III trial in the era of targeted therapy: Unraveling the "go or no go" decision. *J Clin Oncol* 21: 3683-95, 2003.
10. O'Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB et al. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: An important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 8: 314-46, 2002.

