

COMUNICACIÓN

Los ensayos clínicos fase 0 como estrategia para acelerar el descubrimiento de nuevas dianas contra el cáncer

MSc. Maykel Pérez Machín¹

MSc. Rayza Méndez Triana²

MSc. Migdalia Rodríguez Rivas³

RESUMEN

Los ensayos clínicos de la fase 0 o la microdosificación tienen sus inicios a partir del año 2006, cuando un informe científico anuncia que la Federación de Drogas y Alimentos aceptó la realización de estudios clínicos en fármacos experimentales contra el cáncer en un pequeño número de pacientes, a muy bajas dosis, e incluye esta nueva fase dentro de su ruta crítica. La realización de estos ensayos clínicos será muy útil para que los investigadores puedan explorar el camino más rápido y económico en el descubrimiento de las nuevas dianas diseñadas para el paciente oncológico. Si se logra demostrar que el fármaco en estudio tiene el efecto esperado en pequeñas cantidades, los centros de investigación podrán pasar a las fases sucesivas. De no ser así tendrán que detener el proceso de desarrollo clínico del fármaco. En el presente trabajo se dan a conocer la utilidad y los requerimientos metodológicos de los ensayos clínicos fase 0 como una nueva alternativa para acelerar la evaluación clínica de los medicamentos contra el cáncer.

DeCS:

ENSAYO CLINICO CONTROLADO
NEOPLASIAS/quimioterapia

SUMMARY

Phase 0 clinical trials or microdosing began to be implemented since 2006, when a scientific report announced that the Food and Drug Administration had accepted the carrying out of clinical trials with experimental drugs against cancer in a small number of patients, at very low doses; and included this new phase in its critical path. The implementation of these trials will enable the researchers to explore the quickest and least expensive path in the discovery of new targets devised for cancer patients. If it is demonstrated that the drug under study has the expected effect in small doses, the research institutions may proceed to subsequent stages. Otherwise they will have to stop the process of clinical development of the drug. The usefulness and methodological requirements of Phase 0 clinical trials are shown in this work as a new alternative to accelerate the clinical evaluation of anticancer drugs.

MeSH:

CONTROLLED CLINICAL TRIAL
NEOPLASMS/drug therapy

Al concluir la evaluación preclínica de un fármaco estamos en condiciones de continuar su investigación, aplicando los principios de la farmacología clínica, que determinan su eficacia y seguridad en el hombre, y que toman como modelo experimental al ensayo clínico controlado.¹⁻²

La etapa de desarrollo clínico constituye uno de los procesos más largos y costosos de la ruta crítica de evaluación de un medicamento. Incluso tras años de investigaciones y pruebas laboriosas, apenas un pequeño por ciento de agentes anticancerígenos que salen de los laboratorios logran llegar al paciente y demostrar ser eficaces y bien tolerados.³

El objetivo del descubrimiento de nuevos fármacos contra el cáncer en el plano farmacológico se centra en los siguientes elementos: reducción de la toxicidad mediante la búsqueda de fármacos más específicos dirigidos a blancos en las células, una vía óptima de administración, un mejor control de los efectos colaterales y un mayor efecto antitumoral, en términos de aumento de la duración de la respuesta objetiva, supervivencia y posibilidad de curación, sin dejar de incluir el incremento de la calidad de vida con la disminución de los síntomas de la enfermedad y el aumento del bienestar del paciente.^{3,4}

Los productos que con mayor tendencia se evalúan clínicamente se dividen en 5 grupos fundamentales: 1) análogos de fármacos ya conocidos, donde se trabaja hacia la búsqueda de una menor toxicidad, mayor espectro de actividad antitumoral y mayor actividad sobre los tumores resistentes; 2) fármacos dirigidos a blancos moleculares (inhibidores de ciclinas y antiangiogénicos); 3) fármacos con marcada actividad antitumoral *in vivo* sobre modelos experimentales resistentes a la quimioterapia; 4) moduladores bioquímicos de drogas conocidas y 5) vacunas terapéuticas, anticuerpos monoclonales y anti-hormonas.³

La evaluación de los fármacos en oncología posee características distintivas comparadas con otras indicaciones farmacológicas. Por ejemplo, no se realizan ensayos clínicos Fase I en los voluntarios sanos, generalmente debido a las características citotóxicas de estos tratamientos. Por otra parte se han propuesto diseños combinados, donde se solapan etapas como la Fase I/II para agilizar la evaluación del fármaco y poder llegar más rápido al registro sanitario.⁵

Los científicos han ideado una forma de eliminar las soluciones ineficaces en este proceso y agilizar más la inserción de medicamentos activos al mercado, para lo cual han recibido la aceptación de las agencias regulatorias en aras de conseguir nuevas dianas en la terapia contra el cáncer. El nuevo modelo, llamado ensayo clínico de "fase 0", pretende dinamizar el costoso y prolongado proceso de desarrollo de medicamentos a fin de llevar los medicamentos más eficaces a los pacientes de manera más rápida.⁴

Existen varias etapas en el desarrollo del ensayo clínico de un fármaco, conocidas como fase I, II, III y IV.^{1,2,6} En los últimos años, se ha introducido un nuevo término respecto a las fases más conocidas del ensayo clínico: el llamado ensayo fase 0 (cero) o microdosificación. Tal como su nombre lo indica, un ensayo de fase cero precede a uno de "fase I", tradicionalmente es el primer paso en el proceso de evaluación de medicamentos en humanos.⁷⁻⁹ En un estudio de fase I, el objetivo es determinar la mejor forma de administrar un medicamento y la dosis máxima tolerada con los menores efectos secundarios.⁵ Los estudios de fase 0

exponen a un pequeño número de pacientes a bajas dosis de un medicamento durante un período limitado de tiempo, de siete días o menos. Los investigadores analizarán cómo actúa el medicamento en el organismo y si el mismo alcanza el objetivo deseado sin producir efectos secundarios significativos (prueba de concepto). Si es así, la siguiente fase puede proceder. Si no es así, se puede tomar una decisión para descartar el medicamento antes de llevar a cabo más estudios y experimentos costosos.⁷⁻⁹

Apenas el 5 por ciento de las nuevas solicitudes de medicamentos de oncología que se presentan a la Federación de Drogas y Alimentos (FDA) de E.U.A son aprobadas, de acuerdo con el Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Una razón es la deficiencia del sistema para predecir a tiempo cuáles medicamentos serán útiles y cuáles producirán demasiados efectos secundarios. De hecho, el 70 por ciento de los medicamentos de fase II no llegan a una tercera fase debido a su falta de eficacia, por lo que se necesita disponer de un mejor indicador para determinar si serán o no útiles en un plazo más corto. Los diseños de ensayos clínicos fase 0 en oncología, según Patricia M LoRusso, Directora del Equipo de Farmacología Clínica de Fase I del Instituto Oncológico "Barbara Ann Karmanos" de Detroit, serán capaces teóricamente de minimizar este problema de tiempo, llevando los medicamentos más eficaces al paciente de una manera más rápida.⁷

Para acelerar el desarrollo de los fármacos oncológicos, el NCI estableció el diseño de ensayos clínico fase 0, donde el primero de ellos tuvo que ver con el ABT-888, un medicamento oral que inhibe una enzima crítica en la reparación del daño al ADN. Se creía que el medicamento podía mejorar la eficacia de la quimioterapia. Los investigadores obtuvieron datos claves a los cinco meses de comenzar el estudio, lo que ayudó a guiar el diseño de los ensayos subsiguientes de fase I.^{5,7,9}

Los ensayos de fase 0 exponen a los pacientes a menos toxicidad e implican un menor número de participantes (de 6 a 12 como promedio, en comparación con 20-25 de un ensayo de fase I).^{5,7} Los participantes del ensayo reciben solamente un número limitado de dosis, y dosis mucho más bajas, durante un período de tiempo más corto; sin embargo, debido a que se administran pequeñas dosis de un medicamento durante un período corto, los participantes probablemente no notarán un beneficio terapéutico.⁷⁻⁹ Es importante destacar la no intencionalidad terapéutica, pues su objetivo principal es la farmacología humana más que identificar cualquier efecto tóxico. Como los participantes reciben dosis por debajo de las terapéuticas, su riesgo de daño es menor que en los ensayos convencionales de la fase I, pero de todas maneras es necesario un cuidadoso monitoreo. Dado el diseño y los propósitos de los ensayos fase 0, puede haber pocas expectativas de beneficios directos o indirectos a partir de ellos, como en el caso de los ensayos Fase I.

Todavía no se le utiliza con frecuencia, pero es posible que se convierta en una herramienta importante para el estudio de algunos elementos esenciales de la farmacología humana, hacia la última parte del desarrollo preclínico de los fármacos, y sus fronteras no se enmarquen solo a la oncología, sino que se extiendan a todas las indicaciones farmacológicas en las que se registran los medicamentos.

Estos estudios se han definido también como ensayos de paso intermedio entre la investigación preclínica y los estudios de fase I, en los que un pequeño número de voluntarios utiliza pequeñas dosis de un fármaco experimental para que haya un bajo riesgo de toxicidad y se enfocan en función de la diana. Los ensayos fase 0 deben ser revisados por expertos en farmacología y toxicología. Además, deben ser realizados sólo en unidades de investigación especiales y experimentadas para eso, como unidades de intención fase I de alta calidad.⁷⁻⁹

Algunos pacientes no aceptarán participar en estas investigaciones fase 0, porque no querrán ser un "conejiillos de Indias", pero habrán muchos que desearán colaborar en ellos para contribuir a la mejoría de futuros pacientes y a la obtención de medicamentos eficaces para el tratamiento del cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García A, Gandía L. El ensayo clínico en España. Madrid: Farmaindustria; 2001.
2. Bakke OM, Carné Cladellas X, García Alonso F. Ensayos Clínicos con Medicamentos. Fundamentos Básicos Metodología y Práctica. Barcelona: DOYMA; 1994. p. 13-14.
3. Patlak P, Nass S. Improving the Quality of Cancer trials summary. Washington, National Academies Press; 2008.
4. Kinders RJ. Preclinical modeling of phase 0 clinical trials. Qualification of a pharmacodynamic assay of poly (ADP-Ribose) polimerase in tumor biopsies of mouse xenografts. Clin Cancer Rerearch. 2008;14(21):6877-85.
5. Le Tournerau C. Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. Revew. JNCI. 2009;27(16):2586-88.
6. Piantadosi S. Clinical trials a methodologic perspective. 2da ed. New Jersey: Wiley-Interscience; 2005.
7. LoRusso PM. Phase 0 Clinical Trials: An Answerd to Drug Development Stagnation?. J Clin Oncol. 2009;27(16):2586-88.
8. Kinders RJ. Phase 0 Clinical Trials in cáncer drog development from FDA Guidance to Clinical Practice. Mol Interv. 2007;7(6):325-34.
9. Hil TP. Phase 0 trials: Are they ethicalle challenged? Clin Cancer Research. 2007;13: 783.

DE LOS AUTORES

1. Licenciado en Ciencias Farmacéuticas. Master en Medicina Bioenergética y Natural. Profesor Auxiliar de Farmacología e Investigador Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara. E-mail: maykelpm@iscm.vcl.sld.cu
2. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Master en Bioquímica General. Profesora Asistente e Investigadora Agregada de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.
3. Especialista de II Grado en Farmacología. Master en Medicina Bioenergética y Natural. Profesora Auxiliar de la Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz" de Villa Clara.