

# Qué pudo pasar en el ensayo clínico BIOTRIAL?

Pau Ferrer Salvans

Farmacólogo Clínico. Máster en Bioética.  
Colaborador del IBB-URL.  
[pferrer@ibb.hsjdbcn.org](mailto:pferrer@ibb.hsjdbcn.org)

## Resumen

El artículo analiza, desde el punto de vista clínico y ético, qué pasó con uno de los ensayos clínicos llevado a cabo por el laboratorio de investigaciones BIOTRIAL, y que provocó la muerte de una persona y dejó cinco heridos graves. La regla que se podría extraer de este ensayo es que hasta que no se haya demostrado objetivamente la falta de toxicidad en el hombre, no es prudente denominar «de bajo riesgo» ningún fármaco, ya que esto puede hacer bajar la guardia de la prudencia cuando más necesaria es.

## Palabras clave

ensayo clínico, ética, bajo riesgo, BIOTRIAL

## Abstract

The article analyses, from a clinical and ethical viewpoint, what occurred in one of the clinical trials undertaken by the medical research laboratory BIOTRIAL, and which led to one death and left five people seriously ill. The lesson to be learnt from such a trial is that, until a complete lack of toxicity to human beings has been proven, it is not wise to label any pharmaceutical product as being 'low-risk'; this could cause people to be less cautious when caution is exactly what is needed.

## Keywords

clinical trial, ethics, low risk, BIOTRIAL

El 16 de enero se hacía pública esta noticia: «Una persona en coma y cinco graves por un ensayo de un fármaco anti ansiedad». <sup>1</sup> Pocos días después, esta persona falleció, mientras que las otras se recuperaban lentamente. Afortunadamente, esta es una noticia poco frecuente, pero por su gravedad se debe considerar muy rigurosamente y, por ese motivo, es importante aproximarse con más detalle a los hechos, para sacar de ellos cuantas enseñanzas puedan ayudar a evitar que se produzcan acontecimientos parecidos. Paralelamente, se informaba de que no había antecedentes en Francia de un suceso parecido y que el más próximo en el tiempo se había producido en Inglaterra en el año 2006 en un ensayo de los laboratorios TeGenero. <sup>2</sup> Ambos ensayos tenían en común que se habían producido con medicamentos que se estaban administrando por primera vez a seres humanos, los que se conocen en la terminología científica como Ensayos Clínicos en Fase I.

Esta denominación significa que es la primera fase de estudio de un medicamento, la primera vez que se administra al hombre para saber si es seguro y qué dosis puede administrarse para continuar su investigación. Hay que decir que estos ensayos no son los más corrientes ni los más populares. Usualmente, los ensayos que llegan a los medios de comunicación son aquellos que representan un nuevo tratamiento para alguna enfermedad conocida, o un nuevo medicamento de éxito que trae esperanza a los que padecen alguna grave enfermedad. Estos medicamentos de éxito son los vencedores de una carrera de obstáculos, en la que muchos caen por el

camino, han de ser descartados y quedan en el olvido, en los archivos de un departamento de investigación.

Para poder realizar los ensayos de fases iniciales con seguridad se debe hacer un seguimiento muy preciso de los sujetos con los que se experimenta,

Usualmente, los ensayos que llegan a los medios de comunicación son aquellos que representan un nuevo tratamiento para alguna enfermedad conocida, o un nuevo medicamento de éxito que trae esperanza a los que padecen alguna grave enfermedad

esto quiere decir —entre otros aspectos— que hay que determinar el nivel de medicamento en sangre y sus efectos sobre el organismo. En el momento en que se produce alguna molestia, se interrumpe la administración del fármaco y se considera que se ha alcanzado la dosis máxima tolerada. Muchos de estos ensayos se llevan a cabo en personas sanas voluntarias, para no agravar alguna enfermedad preexistente o para no confundir posibles efectos del nuevo fármaco en pruebas, con síntomas de la enfermedad. Después de los ensayos en fase I se continúa el estudio del medicamento con los ensayos en fase II, en

los que se calcula la dosis a utilizar en el tratamiento de una enfermedad. Es lo que se llama la dosis terapéutica.<sup>3</sup> Si no se producen incidencias y se superan una serie de pruebas con seguridad, se pasa a los ensayos en fase III, en que se comprueba la eficacia y la seguridad para tratar alguna enfermedad de manera habitual. Si el

cuando estén indicados. La prudencia debe ser mayor cuanto menos se conozca el medicamento, lo que condiciona los ensayos en fase I en que, para poder llevarlos a cabo, es necesaria la experiencia previa en animales, y saber qué ocurre cuando la sustancia se administra a un ser vivo.

Hoy, estos experimentos se hacen de una manera rigurosamente científica y también fuertemente regulada. Hay unos comités de ética de experimentación animal que deben autorizar primero todos los experimentos programados en protocolos muy estrictos, para evitar el sufrimiento innecesario a los animales, y conocer con exactitud lo que pasa, todos los efectos producidos. Antes de administrar un fármaco nuevo en el hombre se debe haber probado en cinco especies animales diferentes y de diferente tamaño (empezando por los sufridos ratones de laboratorio). Se suele escoger como dosis inicial en el hombre una fracción de la que produce un efecto determinado en el animal más sensible. En general, una décima parte como margen de seguridad.

Es habitual que la dosis inicial elegida no produzca ningún efecto en el hombre y que se tenga que buscar un procedimiento para ir aumentando de una manera científicamente controlada, mientras se establecen los paralelismos entre niveles en sangre del fármaco y los efectos producidos. Los aumentos de dosis, que corresponden a los ensayos de fase I, se efectúan según sucesiones o progresiones matemáticas a partir de la experiencia de toxicidad en animales. En general, se usan progresiones aritméticas o geométricas, es decir, se suma o se multiplica cada nivel de dosis por una cantidad fija calculada previamente, hasta que se detecta algún efecto. Según las noticias, los voluntarios del ensayo clínico que nos ocupa se en-

contraban en esta etapa de aumento escalonado de dosis. El ensayo había empezado el mes de junio de 2015 y se habían ido administrando dosis progresivamente más grandes, más o menos al ritmo de un aumento de dosis cada mes, sin que se produjera ningún efecto hasta enero de 2016 en que se produjo el accidente.

¿Qué pudo pasar? La respuesta es difícil y no se tiene noticia de que ninguna de las comisiones oficiales, designadas para estudiar este caso, se haya pronunciado al respecto. Se sabe que el título del ensayo es «Double-blind, randomised, placebo-controlled study, Combining ascending single dose, multiple ascending dose, and food interaction studies in order to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of BIA 10-2474 in healthy volunteers».<sup>4</sup> Y legalmente había recibido todos los permisos para ser llevado a cabo

---

**E**s necesario ser siempre prudente en el uso y administración de los medicamentos, usándolos justo cuando estén indicados. La prudencia debe ser mayor cuanto menos se conozca el medicamento

---

medicamento supera con éxito la última etapa de fase III, se solicita a las Autoridades Sanitarias el permiso para su comercialización y venta al público. Todos los estudios y ensayos que se llevan a cabo incluyen la seguridad como criterio capital, y cuando se ven coronados por el éxito es, precisamente, cuando salen en los medios de comunicación, son noticia y algunos se hacen famosos. Incluso cuando está autorizada su comercialización se llevan a cabo ensayos clínicos, conocidos como de fase IV, para comprobar algunos aspectos particulares o aprender mejor cómo utilizarlos, para optimizar su uso terapéutico.

Todo este largo camino representa una sucesión de riesgos calculados que no evitan que cualquier medicamento pueda dar lugar a accidentes. Por lo tanto, es necesario ser siempre prudente en el uso y administración de los medicamentos, usándolos justo

---

**A**ntes de administrar un fármaco nuevo en el hombre se debe haber probado en cinco especies animales diferentes y de diferente tamaño empezando por los sufridos ratones de laboratorio

---

en Rennes por la empresa BIOTRIAL, una organización de investigación que trabajaba por encargo de los Laboratorios Bial de Portugal. La autorización había sido solicitada a la ANSM (Autoridad Nacional para la Seguridad de los Medicamentos en Francia) y se concedió el 26 de junio de 2015. El CPP (Comité de Protección de Personas, equivalente a los Comités de

Investigación Clínica en España) había concedido también su autorización el 8 de julio, teniendo en cuenta todos los requerimientos de la legislación europea para los ensayos de fase I.

**E**l accidente producido dio lugar a una rápida reacción de las autoridades. Usualmente, por razones éticas y comerciales, se mantiene la discreción sobre los resultados de los ensayos, hasta que se tiene la seguridad de que el medicamento en ensayo puede funcionar bien

Los objetivos del ensayo eran diversos, como averiguar la seguridad y la tolerabilidad del producto, que por razones de seguridad de las patentes había recibido el nombre de BIA 10-2.474, en administración por vía oral tanto en dosis únicas como múltiples.<sup>5</sup> También se quería conocer su farmacocinética (comportamiento de los niveles en sangre del fármaco) y su farmacodinámica (efectos detallados sobre el organismo humano), además de querer ver el efecto de los alimentos sobre la acción del medicamento. El fármaco se presentaba como una promesa, pues era un inhibidor reversible y de larga duración de la Enzima FAAH (FAAH = Fatty Acids midia Hidrolase) que degrada la anandamida en el cerebro, un canabinoide endógeno que al aumentar de concentración tendría unos efectos ansiolíticos y analgésicos similares a los de la planta *Cannabis sativa* utilizada como droga.

El accidente producido dio lugar a una rápida reacción de las autoridades. Usualmente, por razones éticas y comerciales, se mantiene la discreción sobre los resultados de los ensayos, hasta que se tiene la seguridad de que el medicamento en ensayo puede funcionar bien. En esta ocasión, para ayudar a esclarecer los hechos, se pusieron todos los datos disponibles al servicio de la comunidad científica. En la web de la ANSM se podía encontrar el protocolo del ensayo, los resultados iniciales y los informes de alguna de las comisiones de estudio que se crearon de inmediato y toda la información disponible sobre el caso.

Resumiendo los datos del diseño se puede decir que el ensayo estaba estructurado en cuatro partes:

- Parte 1: con 64 voluntarios, para ensayar los tratamientos con dosis únicas frente a placebo, para determinar la Dosis Máxima Tolerada (DMT). (8

grupos de 8 voluntarios). Si con estos 8 grupos no se llegaba a determinar la DMT se podían incluir más voluntarios, hasta 12 grupos.

- Parte 2: con 12 voluntarios, dosis de 40 mg para estudiar la interacción con los alimentos.

- Parte 3: con 32 voluntarios, tratamiento con dosis múltiples ascendentes frente a placebo.

- Parte 4: con 20 voluntarios, pruebas específicas de farmacodinamia.

Parece ser que la incidencia sobrevino cuando, sin haber terminado la parte 1 del ensayo ni haber llegado a determinar la DMT, se comenzó la parte 3, administrando dosis múltiples durante 10 días. Esta decisión se tomó al no haberse detectado ningún efecto con las dosis administradas anteriormente. Se habían administrado a cuatro cohortes de pacientes, de 2,5 a 20 mg



por dosis sin que pasara nada contraproducente. Para la quinta cohorte se escogió la dosis de 50 mg que era más del doble que la anterior y que no parece que estuviera prevista en el protocolo. En este se especifica que se empezaría por una primera dosis de 0,25 mg, que se aumentaría 5 veces para el segundo nivel. Después se aumentaría el doble cada vez hasta que la dosis excediera los 100 mg. A partir de este nivel de dosis los aumentos de cada escalón se reducirían a la mitad. El hecho de haber pasado de la administración de dosis únicas a la administración de dosis múltiples sucesivas hace difícil de valorar el posible efecto de la acumulación de los restos de cada dosis sobre la siguiente. El caso es que el quinto día de la administración de los 50 mg se produjo el accidente.

No hace falta reiterar los detalles de las lesiones ni el desenlace fatal. Puede ser conveniente recordar el ensayo con el medicamento conocido como TGN1412. Según los expertos, los dos ensayos no se parecen en nada, pero en ambos se produjo la administración de un fármaco poco experimentado simultáneamente a varios voluntarios. Hay otra cosa en común que vale la pena resaltar: previamente se había calificado ambos fármacos como de «bajo riesgo». En el presente ensayo, por la baja toxicidad del BIA-10-2474 en los animales. En el caso del TGN1412, por ser un anticuerpo monoclonal sin una diana sobre la que actuar en el hombre normal. El TGN1412 había sido ensayado en macacos como especie muy cercana al hombre, además de ratones y otras especies sin que se produjeran síntomas de toxicidad. La interpretación que se dio de estos hechos fue que el anticuerpo había sido «tan bien humanizado» que no podía actuar sobre animales. La regla que se podría extraer de ambos ensayos es que hasta que no se haya



**H**asta que no se haya demostrado objetivamente la falta de toxicidad en el hombre no es prudente denominar a ningún fármaco como de «bajo riesgo», pues puede hacer bajar la guardia de la prudencia

demostrado objetivamente la falta de toxicidad en el hombre no es prudente denominar a ningún fármaco como de «bajo riesgo», pues puede hacer bajar la guardia de la prudencia cuando es más necesaria.

El segundo punto a comentar es la utilización de tantos voluntarios para la determinación de la DMT. Los ensayos con este fin clásicamente utilizaban uno o dos sujetos por nivel y se procuraba que cada uno participara solamente en la determinación de una dosis, por razones éticas, a fin de evitar los posibles peligros de una reexposición antes de conocer suficientemente

el comportamiento del fármaco. Así, de sujeto en sujeto, se alcanzaba un nivel de toxicidad leve, no limitante de dosis. Al llegar a este nivel se añadían dos sujetos más. Si de los tres sujetos dosificados no había ninguno con Toxicidad Limitante de Dosis (TLD), se añadían tres más y se aumentaba moderadamente la dosis. Según los diseños de este tipo, con unos 10 voluntarios se podía estimar una aproximación a la DMT de manera que el riesgo máximo solo había afectado a los tres voluntarios del último grupo. La recomendación de reducir al máximo el número de sujetos a incluir en los estudios de fase I figura en las guías de la Food and Drug Administration y de la European Medicines Agency.<sup>6,7</sup> Esta precaución parece que en este estudio no se consideró necesaria.

Otro aspecto a tener en cuenta en relación a la dosis máxima tolerada (DMT) es la dosis más grande que se puede administrar y el límite de las que se pueden utilizar después en el ámbito terapéutico. Un error en su cálculo hará que los pacientes de los ensayos posteriores sean tratados con dosis ya bien tóxicas, ya bien todavía ineficaces. En publicaciones clásicas como la de Collins<sup>8</sup> se señala que la

media del número de aumentos de dosis antes de alcanzar la DMT suele estar entre 5 y 6, pero que puede aumentar si la dosis de salida era demasiado baja. En el caso de este ensayo, por el número de dosis administradas anteriormente a los sujetos, el encuentro con la DMT debería haber estado a punto de producirse. Por eso sorprende el aumento más grande de lo esperado que se llevó a cabo en la última administración del ensayo. En este contexto, la segunda norma a extraer sería la de no pasar a la administración de dosis múltiples sin haber determinado previamente la dosis máxima tolerada (DMT) en dosis únicas. El prejuicio de que se estaba ante un fármaco de bajo riesgo podría haber facilitado esta decisión.

**E**sta fatalidad puede servir para recordar que puede haber una manera más pausada de proceder y revisar los aspectos mencionados para que el número de víctimas de estas situaciones sea menor

Nuevamente, otro aspecto a considerar es la dosis inicial, que según dice el protocolo se basó en el nivel NOAEL (No Adverse Effect Level) de la rata. Es decir, el nivel que en la rata no produce ningún efecto adverso. Esta dosis es probablemente más baja que la referencia 1/10 de la DL50 (Dosis Letal 50) en la especie más sensible que se utiliza frecuentemente. El hecho de haber comenzado con una dosis demasiado baja puede haber desorientado a los investigadores sobre el momento esperado para observar la DMT.

Es evidente que en este caso la toxicidad que apareció está muy por encima de la esperada en cualquier circunstancia y es posible que aún se tarde bastante tiempo en resolver el enigma del mecanismo de acción por el que se produjo. A pesar de todo, esta fatalidad puede servir para recordar que puede haber una manera más pausada de proceder y revisar los aspectos mencionados para que el número de víctimas de estas situaciones sea menor.<sup>9</sup>

Como resumen se podría decir que en los ensayos clínicos de fase I se deben utilizar los datos de la farmacología preclínica, contando con un margen de error importante, no diseñar estudios con demasiados objetivos, pues necesitan muchos sujetos expuestos a riesgo y desconcentran la atención del investigador. También se debería procurar incluir el número mínimo de sujetos en el inicio de la fase I, no avanzar en las pruebas de dosificación hasta que se disponga de la dosis máxima tolerada (DMT) y en las escaladas de dosis disminuir el factor de aumento cuando se supere el quinto escalón de dosis, incluir los sujetos de uno en uno y no administrar dosis múltiples hasta que no se disponga de suficientes datos de seguridad. La lección principal podría ser que solamente la ética y el método científico son soportes válidos hasta que un fármaco haya demostrado, de verdad, que es de bajo riesgo.

#### Referencias bibliográficas:

1. Poch R. Una persona en coma y cinco graves por un ensayo con un fármaco antiansiedad. *La Vanguardia* 16 de enero de 2016: 35.
2. Suntharalingam G, Perry MG, Ward S et al. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355:1018-28.
3. Bakke OM, Carné X, García AF. Ensayos

Clínicos con Medicamentos: Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: Doyma; 1994.

4. Essai clinique BIA-102474-101-Bial/Biotrial.[Internet]. Saint-Denis Cedex: Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. Disponible en: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/\(offset\)/](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/(offset)/) [Consulta 14 de junio de 2016].

5. Clinical Study Protocol N° BIA-102474-101 [Internet]. Portugal: BIAL-Portela; 2015. Disponible en: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/\(offset\)/](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Essai-Clinique-Bial-Biotrial/Essai-clinique-BIA-102474-101-du-laboratoire-BIAL/(offset)/) [Consulta 14 de junio de 2016].

6. Guidance for industry. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers [Internet]. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA; 2005. 30p. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm078932.pdf>

7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on requirements for first-in-man clinical trials for potential high risk medicinal products [Internet]. London: European Medicines Agency; 2007. 11 p. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002989.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002989.pdf)

8. Collins JM, Zharko DS, Dedrick RL, Chabner BA. Potential roles for preclinical pharmacology in phase I clinical trials. *Cancer Treatment Reports*. 1986; 70 (1):73-80.

9. Dresser R. First-in-human trial participants: not a vulnerable population, but vulnerable nonetheless. *Journal of Law, Medical and Ethics*. 2009; 37(1): 38-50.