

## Ensayos clínicos veterinarios: una oportunidad para el veterinario clínico

**PATXI SARASOLA SALABERRIA DVM, PHD**

Consultor independiente para servicios de I+D en salud animal

Contacto: psarasola22@gmail.com

### Introducción

La terapia y prevención de enfermedades constituyen dos pilares fundamentales del acto clínico llevado a cabo por los veterinarios en su día a día. Para ello la profesión veterinaria dispone a día de hoy un arsenal de herramientas terapéuticas que hace 50 años hubiesen sido inimaginables.

Los medicamentos veterinarios disponibles para el uso diario alcanzan prácticamente todas las áreas terapéuticas y permiten al clínico disponer de un abanico de posibilidades de tratamiento casi ilimitadas. Todo ello se debe en gran medida a la enorme inversión en I+D llevada a cabo en las últimas décadas por los laboratorios farmacéuticos para desarro-

llar y comercializar nuevos medicamento y vacunas específicas para el sector veterinario.

De este modo, los medicamentos veterinarios para uso animales de compañía han evolucionado significativamente a lo largo de los años. Hace unas décadas la terapia veterinaria se limitaba principalmente al uso de antibióticos,



antiparasitarios, tratamientos hormonales y vacunas. Sin embargo, hoy en día los veterinarios disponen de tratamientos que abarcan desde el tratamiento del paciente oncológico, hasta terapias basadas en la utilización de anticuerpos monoclonales, células madre y un sinfín de nuevos fármacos para el tratamiento de nuestros animales de compañía. Si bien la disponibilidad de nuevos medicamentos ha evolucionado también en animales de renta, dichos avances han sido menos marcados principalmente debido al factor coste-beneficio a tener en cuenta en la terapia de animales de renta.

## Aspectos legales y regulatorios de los Ensayos Clínicos Veterinarios

A excepción de los medicamentos genéricos cuyo registro y comercialización no requieren en general de datos clínicos, los nuevos medicamentos veterinarios requieren la presentación y evaluación de gran cantidad de datos

**“ Gran parte de la inversión en I+D se destina a la ejecución de los ensayos clínicos veterinarios multicéntricos. De ahí que los ensayos clínicos representen la principal inversión de los laboratorios farmacéuticos de salud animal para el registro de nuevos medicamentos y vacunas.”**

que demuestren su calidad, seguridad y eficacia. De este modo los laboratorios deben presentar a las autoridades competentes (ej. Agencia Europea del Medicamento (EMA), Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios, etc.) datos preclínicos y clínicos entre los que se incluyen los obtenidos en los ensayos clínicos veterinarios. Todo ello con el fin de garantizar previa a su comercialización que el nuevo medicamento en cuestión es seguro y eficaz en el tratamiento de las indicaciones descritas en la ficha técnica del producto. Dichos requisitos reguladores están contemplados en la normativa y

legislación vigente entre los que cabe destacar a nivel estatal el Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre<sup>1</sup>, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente y a nivel Europeo el Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE<sup>2</sup>.

Hoy en día la inversión de las principales empresas farmacéuticas del sector de salud animal en I+D supera en algunos casos los 500 millones de dólares anuales (ej. Zoetis 613 M, Boehringer Ingelheim 600 M, etc. en 2023) y la duración del desarrollo de una nueva molécula a menudo sobrepasa los diez años antes de su comercialización. Gran parte de la inversión en I+D se destina a la ejecución de los ensayos clínicos veterinarios multicéntricos. De ahí que los ensayos clínicos representen la principal inversión de los laboratorios farmacéuticos de salud animal para el registro de nuevos medicamentos y vacunas.



## Los Ensayos Clínicos Veterinarios

Por lo general los ensayos clínicos veterinarios son multicéntricos, multi-país y siempre requieren una autorización previa de la



autoridad nacional en cada país donde se lleve a cabo el ensayo. Para poder llevar a cabo dichos ensayos el laboratorio o su representante debe aportar a la autoridad competente suficientes datos preclínicos que avalen la seguridad y eficacia preliminar del producto. De este modo, se garantiza que el producto ha sido evaluado previamente en condiciones de laboratorio antes de administrarlo a pacientes en el ensayo clínico. En España, una vez evaluado el dossier por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y tras su autorización puede iniciarse el ensayo clínico.

## Objetivo de los Ensayos Clínicos Veterinarios

El objetivo general de los ensayos clínicos veterinarios es la confirmación en pacientes (casos clínicos) de la seguridad y eficacia del producto (molécula, vacuna, etc.) previamente evaluado en el laboratorio. Garantizando así que el nuevo producto evaluado es eficaz en distintas razas, edades, condiciones climáticas, de manejo, hábitat, fisiológicas, etc. frente a una enfermedad en concreto, la denominada indicación del producto. Es decir, los ensayos clínicos evalúan el nuevo producto en condiciones reales y

representativas de los pacientes que recibirán el producto una vez sea comercializado. Para ello y como primer paso a la hora de diseñar el ensayo clínico se debe definir un protocolo experimental donde se incluya de forma detallada toda la información que se deben tener en cuenta durante la ejecución del ensayo (Tabla 1). Esta tarea de diseño y redacción del protocolo es normalmente llevada a cabo por el laboratorio o su representante (CRO: Contract Research Organization), si bien el veterinario clínico puede ser consultado en las fases iniciales para aportar su punto de vista clínico, su opinión sobre la

Sección del protocolo	Detalles a incluir
Título, objetivo y justificación del estudio	Debe incluir de forma clara y concisa el título así como el objetivo concreto del estudio y la razón por la cual se lleva a cabo
Participantes del ensayo	Deben incluirse detalles del Sponsor (laboratorio farmacéutico), CRO (por sus siglas en inglés de Contract Research Organization, empresa que gestiona el estudio), Investigadores (veterinarios participantes), monitores, auditores, estadísticos, laboratorio de diagnóstico, etc.
Producto en Investigación y Producto Control	Deben incluirse detalles del producto investigado (nuevo fármaco, vacuna, etc.) y del producto control (Producto de referencia o Placebo) incluyendo: ingredientes, excipientes, fecha caducidad, número de lote, condiciones de uso (vía de administración, dosis etc.) y almacenamiento
Resumen del diseño experimental	Debe definirse si se trata de un ensayo paralelo, aleatorizado, el tipo de grupo control (positivo o negativo (Placebo)) y si se lleva a cabo en ciego o no
Justificación del tamaño muestral	Deben incluirse las hipótesis sobre las cuales se han calculado el tamaño de los grupos y en número de animales a incluir en el estudio teniendo en cuenta los animales enrolados, evaluables, tasa de drop-out, etc.
Perfil del paciente a incluir en el ensayo	Deben describirse los criterios de inclusión y exclusión para los pacientes a enrolar en el ensayo (ej. grado de patología del estudio requerida para su inclusión, tratamientos previos no autorizados, patologías concomitantes, edad mínima para inclusión, etc.)
Calendario del estudio	Debe definirse las visitas a realizar por cada paciente incluido y los procedimientos a llevarse a cabo durante cada visita
Criterios de retirada y rescate	Debe definirse los criterios para una vez incluido un paciente en el estudio, poder retirarlo durante el estudio en base a criterios de bienestar animal, fallo terapéutico, tratamientos prohibidos, patologías concomitantes, etc.
Valoración de la eficacia y seguridad	Debe definirse cuales son las variables primarias y secundarias para la evaluación de los resultados y poder establecer si la eficacia y seguridad del nuevo producto queda demostrada en base a los resultados obtenidos
Evaluación estadística de los resultados	Debe definirse los métodos estadísticos a utilizar, la justificación estadística del tamaño muestral, el nivel de significación estadística, poder estadístico, posibles análisis intermedios y su justificación, etc.

Tabla 1: Secciones y contenido principal de un protocolo de un Ensayo Clínico Veterinario

viabilidad del ensayo y sobre los aspectos prácticos de la ejecución del ensayo.

## Las buenas prácticas clínicas

Con el fin de garantizar la calidad de la ejecución de los ensayos clínicos veterinarios y de los datos obtenidos, se desarrolló una guía de buenas prácticas clínicas que entró en vigor a partir del 2001 (Documento Guía sobre Buenas Prácticas Clínicas para medicamentos veterinarios VICH-GCP GL9 de 2001<sup>3</sup>). Dicha guía tiene como objetivo principal la garantía de la exactitud, integridad y precisión de los datos recopilados en los ensayos clínicos veterinarios. Para ello, define el contenido del protocolo del ensayo así como las funciones y responsabilidades de los distintos participantes del ensayo clínico.

## Diseños experimentales

Hoy en día, la gran mayoría de los ensayos clínicos veterinarios son multicéntricos, aleatorizados y se llevan a cabo en condiciones de



dicho caso, el ensayo clínico se considera un ensayo con control positivo y el objetivo de los estudios de este tipo es demostrar que el nuevo producto evaluado no es inferior al control positivo ya registrado.

En otros casos, y cada vez más frecuentemente en los ensayos clínicos veterinarios, el estudio se realiza comparando el producto en investigación no registrado frente a un placebo. Es lo que se denomina un ensayo con control negativo y en este tipo de diseño

evaluación real de la eficacia del nuevo producto ya que se debe demostrar su superioridad frente al grupo control. Además, los ensayos clínicos frente a placebo solo pueden llevarse a cabo en patologías donde el bienestar animal no se vea comprometido y siempre y cuando el protocolo defina criterios claros de retirada y rescate de los fallos terapéuticos.

## Participantes de los Ensayos Clínicos Veterinarios

De la misma forma que la guía de buenas prácticas clínicas define el contenido del protocolo del ensayo también especifica las funciones y responsabilidades de cada uno de los participantes del ensayo clínico veterinario. Dentro de esas funciones cabe destacar por un lado la del Investigador y por otro lado la del monitor del Ensayo clínico.

El Investigador por regla general es un veterinario en cada centro (ej. Clínica, hospital veterinario o explotación ganadera) donde se lleva a cabo el ensayo clínico y es el individuo responsable de la ejecución del ensayo siguiendo estrictamente las instrucciones del protocolo experimental.

**“ El objetivo general de los ensayos clínicos veterinarios es la confirmación en pacientes (casos clínicos) de la seguridad y eficacia del producto (molécula, vacuna, etc.) previamente evaluado en el laboratorio. ”**

cegamiento, donde el veterinario investigador desconoce el tratamiento recibido por el animal durante el estudio con el fin de evitar sesgos durante las evaluaciones clínicas. Normalmente, en estos ensayos clínicos se evalúa el nuevo producto frente a un producto con la misma indicación ya registrado anteriormente. En

se debe demostrar la superioridad del producto en investigación frente a un placebo. Si bien el concepto de la utilización de un placebo a priori puede ser menos atractiva para el veterinario participante en el estudio, este tipo de diseño experimental permite reducir el número de casos a incluir en el estudio y garantiza una



# ENSAYOS CLÍNICOS



sesgo, no puede llevar a cabo ninguna evaluación clínica de los animales enrolados en el ensayo y su labor se limita a la administración y gestión del medicamento del ensayo en cada centro. Además de los roles de investigador y dispensador, pueden participar otros miembros de la clínica (auxiliares, otros veterinarios, personal técnico, etc.) siempre y cuando hayan sido formados todos en las buenas prácticas clínicas y en sus respectivas tareas a ejecutar durante el ensayo. Lo mismo aplica en los ensayos en animales de abasto donde el veterinario Investigador normalmente requiere de un equipo o personal asistente que lleva a cabo funciones de apoyo (ej. pesaje de animales, crotalar, etc.)

Por lo general, en el ámbito de los ensayos clínicos veterinarios en animales de compañía, se requieren aproximadamente entre 20 y 40 clínicas/hospitales participantes en cada ensayo que, típicamente, están repartidos en un mínimo de 2 o 3 países y el número de animales a enrolar suele ser de 10 a 20 pacientes por clínica. En los ensayos clínicos de animales de renta, el número de investigadores participante por ensayo clínico es mucho más reducido dado que el número de casos enrolados por investigador es muy superior comparado con los ensayos en animales de compañía.

Dentro de los participantes del ensayo clínico, otra figura clave es la del monitor del ensayo clínico. Dicho individuo es la persona responsable del seguimiento global del ensayo, de la verificación de los datos obtenidos por los investigadores y de asegurarse que el ensayo clínico se lleva a cabo según las buenas prácticas clínicas y en estricto cumplimiento del protocolo del ensayo. El monitor representa al sponsor del ensayo (laboratorio farmacéutico) o

El investigador puede ser un veterinario generalista, para aquellos ensayos donde no se requiera un conocimiento específico ni una especialización concreta, o puede ser un especialista para aquellos ensayos cuya enfermedad en estudio requiera especialización, diplomatura o similar (ej. ensayos de cardiología, oncología, etc.). Además de la figura del investigador, que es el responsable en su clínica de la inclusión de los casos

en el estudio, de recopilar su historial y de las evaluaciones clínicas, la mayoría de los ensayos clínicos requieren en cada clínica o explotación ganadera de la presencia del dispensador del producto. El dispensador es la persona responsable de la administración del producto del ensayo y del producto control o placebo siguiendo una lista de aleatorización. Por lo tanto, el dispensador no actuará en ciego y con el fin de evitar el

a la CRO (empresa delegada por el espónsor para llevar a cabo el ensayo clínico) y por lo tanto no pertenece al personal de la clínica ni de la explotación ganadera.

El monitor del ensayo clínico puede ser un veterinario, pero no puede actuar bajo ningún concepto como investigador dentro del ensayo y normalmente se responsabiliza de la monitorización y seguimiento del ensayo en uno de los países participantes. De este modo, en los ensayos multicéntricos, suelen representar al laboratorio dos o más monitores que actúan como enlace entre el laboratorio y los investigadores.

## ¿Que aportan los ensayos clínicos al veterinario clínico?

Hoy en día, la figura del investigadores cada vez más habitual en las clínicas y hospitales veterinarios, ya que se considera una actividad compatible con la clínica veterinaria que aporta indudables ventajas. Por un lado, permite al clínico estar al día en las últimas novedades terapéuticas disponibles antes de la comercialización

**“ El objetivo general de los ensayos clínicos veterinarios es la confirmación en pacientes (casos clínicos) de la seguridad y eficacia del producto (molécula, vacuna, etc.) previamente evaluado en el laboratorio.”**

de los productos. Por otro lado, le aporta un prestigio y la posibilidad de participar en el desarrollo de nuevos productos durante su fase de I+D. Además, la participación en ensayos clínicos es una actividad bien remunerada que puede reportar ingresos significativos a

Sección del protocolo	Detalles a incluir
 Para los animales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acceso a nuevas terapias no disponibles en el mercado.</li> <li>• Seguimiento clínico y diagnóstico durante todo el estudio</li> </ul>
 Para los dueños	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamientos gratuitos</li> <li>• Visitas, exámenes, analíticas y diagnósticos gratuitos</li> <li>• Remuneración por su participación en forma de servicios o productos veterinarios (pienso, vacunaciones, etc.)</li> </ul>
 Para el Investigador	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desarrollo profesional</li> <li>• Actividad de prestigio</li> <li>• Formación</li> <li>• Fuente de ingresos adicionales</li> </ul>
 Para la Clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fidelización de clientes</li> <li>• Aumento de ingresos y beneficios financieros</li> </ul>

Tabla 2: Beneficios de la participación en los ensayos clínicos veterinarios

las clínicas participantes en los ensayos ya que es una actividad que requiere tiempo y dedicación para llevarlos a cabo.

En los ensayos clínicos llevados a cabo en animales de compañía,

también se remuneran los costes asociados al tiempo dedicado a la formación para el estudio, los tratamientos concomitantes, los diagnósticos, las analíticas y una compensación a los dueños. Por todo ello, cada vez más clínicas veterinarias consideran la participación en los ensayos clínicos como una actividad interesante y que aporta beneficios indudables a la actividad cotidiana de la clínica (Tabla 2).

## Perfil del Investigador

Si bien la participación en los ensayos clínicos tiene unos beneficios indudables tanto para los dueños, animales, investigadores y la propia clínica, dichos beneficios acarrear unas responsabilidades y unos requisitos que el Investigador debe cumplir.

normalmente la remuneración se basa en el número de casos clínicos incluidos en el estudio en la clínica de tal forma que dependiendo de la complejidad del estudio y del tiempo requerido se abona una cantidad fija por visita y caso completado. Así mismo,



Por un lado, la clínica y en consecuencia el investigador debe tener acceso a un número suficiente de pacientes con la patología requerida por el estudio y que cumplan todos los criterios de inclusión para poder participar en el ensayo. Asimismo, la clínica debe disponer de los medios materiales y

calidad de los datos recopilados dependerán las conclusiones del estudio. Por ello, además de la motivación científica y económica para el investigador, es importante remarcar que se requiere un perfil de investigador organizado, metódico y con disponibilidad de tiempo suficiente para llevar a

## Conclusiones

Los ensayos clínicos veterinarios son una parte fundamental de las actividades de I+D llevadas a cabo para el registro y comercialización de nuevos medicamentos veterinarios. Al tratarse de una actividad altamente regulada tanto por la legislación vigente como por las agencias de medicamentos, la calidad y el rigor de los datos obtenidos son clave para el registro de nuevos productos.

Siendo el objetivo principal de los ensayos clínicos la evaluación de nuevos productos antes de su comercialización en condiciones reales, es decir con pacientes, el veterinario clínico juega un papel fundamental. Por ello hoy en día el número de clínicas y hospitales que participan en ensayos clínicos se ha incrementado de forma notable y la oportunidad de participar como investigador se presenta como una opción atractiva de diversificar la actividad para muchos veterinarios clínicos. Ello se debe a una serie de beneficios tanto a nivel científico, de formación y económicos que conlleva la participación del veterinario como investigador en los ensayos clínicos veterinarios. Dicha actividad, totalmente compatible con la práctica clínica habitual es considerada por muchas clínicas como una fuente de ingresos adicionales a la actividad habitual, pero que a su vez requiere una dedicación y el rigor científico necesario con el fin de garantizar el éxito del ensayo clínico.

**“ Al tratarse de una actividad altamente regulada tanto por la legislación vigente como por las agencias de medicamentos, la calidad y el rigor de los datos obtenidos son clave para el registro de nuevos productos.”**

del personal necesario para poder llevar a cabo las actividades específicas de cada estudio. Si bien las clínicas participantes suelen ser de primera intención salvo que el estudio requiera clínicas especializadas de referencia, es siempre necesario que la clínica cuente con al menos los medios básicos y un número de personal mínimo de dos o tres personas para afrontar el ensayo clínico más básico.

A nivel individual, los ensayos clínicos requieren rigor, dedicación y tiempo ya que, además de los aspectos puramente clínicos, los ensayos conllevan una importante carga administrativa, de gestión y de verificación de datos. Dichos datos son los que se utilizarán más adelante en el análisis estadístico llevado a cabo por el laboratorio y, por lo tanto, de la

cabo las tareas del ensayo clínico, tanto las clínicas como las administrativas.

Del mismo modo que el perfil del investigador es esencial para garantizar la calidad del ensayo, no lo es menos el del dueño del animal. Es fundamental que el propietario esté comprometido con el ensayo y siga las instrucciones que le encomiende el investigador en base a los requisitos del protocolo (ej. atender las visitas programadas a la clínica, rellenar cuestionarios de administración del producto o de calidad de vida, etc.). Por ello, la selección tanto del paciente como de sus dueños son dos aspectos fundamentales que debe llevar a cabo el Investigador para evitar problemas durante el ensayo clínico.

## Referencias

- 1 Real Decreto 1157/2021, de 28 de diciembre, por el que se regulan los medicamentos veterinarios fabricados industrialmente: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2021/12/28/1157/dof/spa/pdf>
- 2 Reglamento (UE) 2019/6 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de diciembre de 2018, sobre medicamentos veterinarios y por el que se deroga la Directiva 2001/82/CE: <https://www.boe.es/doue/2019/004/L00043-00167.pdf>
- 3 Documento Guía sobre Buenas Prácticas Clínicas para medicamentos veterinarios VICH-GCP GL9 de 2001: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl9-good-clinical-practices-step-7\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl9-good-clinical-practices-step-7_en.pdf)