

L'ASSAIG CLÍNIC

(Descobrint nous tractaments mèdics)

1. Què és un assaig clínic	4
1.1 Per què es fan els assajos clínics ?	5
1.2 Previ a l'assaig	6
1.3 Elaboració dels protocols	8
1.3.1 Organització del protocol	9
1.3.2 Contingut del protocol	11
1.4 Selecció de la població	14
1.5 Fases	14
1.5.1 Fase I	16
1.5.2 Fase II	17
1.5.3 Fase III	18
1.5.4 Fase IV	19
1.6 Com es determina la dosi del fàrmac d' un assaig clínic	20
1.7 Finançament d'un assaig	20
1.8 Tipus d'assaig	21
1.8.1 En funció de l'àmbit mèdic	21
1.8.2 En funció de l'administració del fàrmac	23
1.8.3 En funció del coneixement del tipus d'assaig	27
2. Tema a investigar en els assajos	30
2.1 Elecció del tema	30
2.2 Quins són els assajos clínics més abundants (Oncologia i Hematologia)	33
3. Com es dissenya un nou fàrmac ?	36
4. Història dels assajos clínics	40
5. Implicacions ètiques dels assajos clínics	42
6. Organització dels assajos clínics	44
7. Estudi del grau de coneixement que te la població respecte els assajos clínics	51
8. Conclusions	60
9. Glossari	61
10. Annexos	63
11. Bibliografia	71

INTRODUCCIÓ

Qualsevol ésser humà té ganes d'investigar i l'ambició d'arribar a algun lloc per tal d'aconseguir satisfer els seus objectius. Provar coses noves ens forma i ens enriqueix com a persones. Aquest treball ha servit per resoldre certes inquietuds envers el funcionament d'un hospital, el que passa realment darrere de les portes blanques on no penses de veure metges amb bata blanca, amunt i avall.

Investigar no és emmagatzemar dades de forma indiscriminada. La recerca científica és una activitat orientada a la resolució de problemes concrets mitjançant una metodologia adequada.

*La investigació és un procés sistemàtic, organitzat, i el seu objectiu és respondre una pregunta que es planteja. El que es fa és: mesurar, comparar, comunicar i interpretar. **

Els objectius pràctics proposats en aquest treball de recerca són els següents:

- Conèixer a fons l'organització d'un assaig (elaboració d'un protocol, fases, Com es realitza? Qui hi intervé? Per què?).
- Analitzar diversos assajos clínics.
- Determinar per mitjà d'enquestes el coneixement que té la població sobre els assajos clínics.

Aquests objectius han estat possibles gràcies a l'oportunitat d'observar assajos clínics (oncològics i hematològics) a l'Hospital Clínic de Barcelona, durant l'estiu.

La Motivació que m'ha empès a realitzar aquest treball ha estat la de poder començar a formar-me en el camp científic. En un futur m'agradaria ser metge i ajudar a les persones, aquest és el meu objectiu, que curiosament és el mateix que el d'un assaig clínic.

* "Introducció a la recerca científica, capítol 1.

<http://web.udl.es/Biomath/Bioestadistica/Dossiers/Temas%20especiales/Generales/Capitol01Dissenys.pdf>

1. QUÈ ÉS UN ASSAIG CLÍNIC?

Un assaig clínic és una investigació en humans, amb un medicament en fase d'experimentació (Fig. 1).

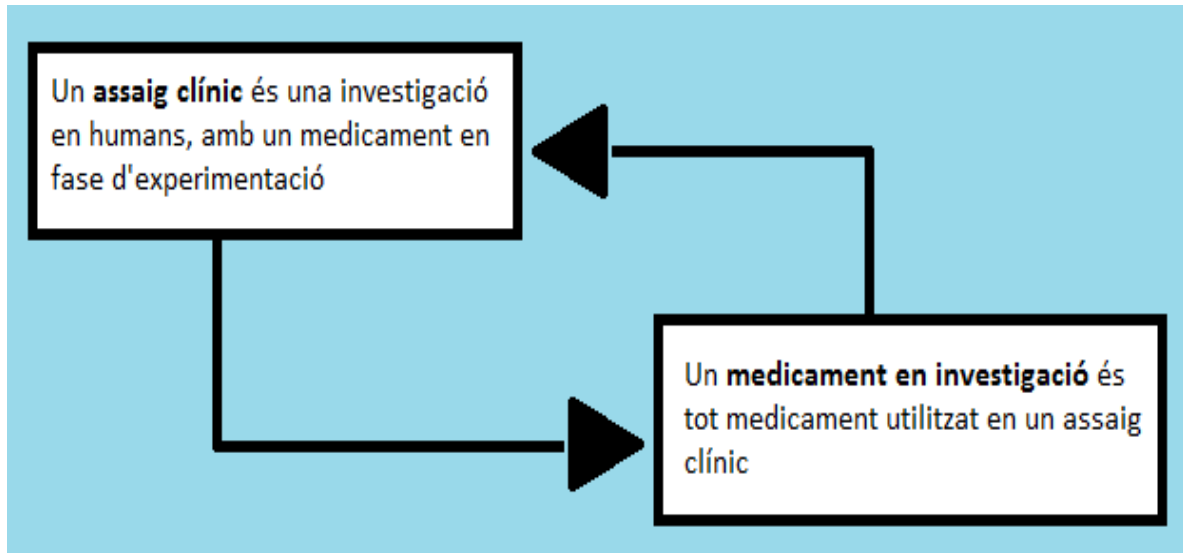


Figura 1. Relació directa que hi ha entre un assaig clínic i un medicament en investigació, els dos es complementen.

Principals membres que intervenen en un assaig clínic:

- **Centre d'investigació:** es defineix com el creador. És l'encarregat de descobrir noves molècules, que combinades podran donar lloc a un nou medicament, el qual serà utilitzat durant un assaig clínic.
- **Empresa farmacèutica:** també s'anomena promotor, ja que és l'encarregada de promoure l'assaig clínic. L'empresa contracta un centre d'investigació perquè descobreixi un nou fàrmac. Entre l'empresa farmacèutica i el centre d'investigació dissenyen l'assaig clínic, que s'ha de dur a terme en un hospital.
- **Hospital:** lloc on es desenvoluparà l'assaig clínic. Aquest terme també engloba el conjunt de persones que treballen perquè és pugui desenvolupar correctament l'assaig, principalment els metges, els subjectes de l'assaig (voluntaris i malalts), els serveis de farmàcia, els laboratoris, els magatzems, etc.

1.1 PER QUÈ ES FAN ELS ASSAJOS CLÍNICS?

Els éssers humans tenim la necessitat de fer avenços, d'investigar, d'experimentar, de millorar les nostres condicions de vida i d'evitar malalties, per això es van crear els assajos clínics, per intentar eradicar les malalties o fer-les més lleus i, per tant, més suportables. Actualment la seva finalitat és trobar un tractament eficaç per curar una malaltia.

Cal remarcar que en els assajos hi poden col·laborar dos tipus de subjectes :

- **Voluntaris malalts.** Són aquells pacients que pateixen una malaltia concreta.
Tots els malalts volen curar-se de la malaltia que pateixen, a vegades han fet tot el possible per mitjà d'un tractament anomenat estàndard i no els ha servit de cura total. Com a última opció intenten col·laborar en un assaig clínic, en una investigació amb un nou fàrmac, per intentar curar-se.
Una frase textual que em va dir un pacient de l'hospital va ser:
"Ja no tinc cap altra opció per poder seguir endavant, no hi ha remei, però si més no, puc donar la meua vida per millorar algun dia la dels altres".
- **Voluntaris sans.** Són aquelles persones que col·laboren en un assaig clínic per ajudar a la ciència o bé per treure un sobresou, tot i que saben els riscos als quals estan exposats. Per exemple, una persona que participa en un assaig clínic sobre una nova vacuna per prevenir el papil·loma no sap els efectes que podrà tenir a llarg termini.
Hi ha molts assajos en els quals aquests voluntaris no poden col·laborar, ja que no pateixen la malaltia per la qual es desenvolupa l'assaig.

Una persona quan entra en un assaig clínic no sap les opcions que pot tenir de sobreviure, però molts malalts hi entren perquè és l'única possibilitat que els queda. Molts diuen que si ells moren, com a mínim ajuden a la ciència i ajuden a curar en un futur als propers malalts.

L'objectiu de la indústria farmacèutica és el de R+D (Recerca i Desenvolupament). Dedicar un gran esforç a la Recerca i Desenvolupament de fàrmacs nous i més potents. Els resultats, però, s'obtenen al cap de molts anys i de molts esforços, sobretot en inversió de diners, ja que calen molts protocols, sous, estudis i complir qüestions legals i administratives al llarg de tot l'assaig.

1.2 PREVI A L'ASSAIG CLÍNIC

Un assaig clínic no es realitza directament en humans, hi ha una fase prèvia anomenada Pre-clínica (realitzada pels investigadors de la indústria farmacèutica i del centre d'investigació). Consisteix en experimentar en plaques de petri, que contenen un conjunt de cèl·lules. Si tots els resultats són satisfactoris, és a dir, favorables, es fa un pas i es comença l'experimentació en animals (Fig. 2), que és pròpiament la fase Pre-clínica.



Figura 2. Ratolí (*Mus Musculus*) emprat en assajos clínics

Si tots els resultats anteriors són positius, es comença a elaborar el protocol de l'assaig. Aquesta tasca és de l'empresa farmacèutica, que sol demanar ajuda al centre d'investigació.

Un cop elaborat el protocol, aquest ha de ser revistat i acceptat en primer lloc pel CEIC (Comitè Ètic d'investigació Clínica)* i perquè aquest l'aprovi, cal que s'enviïn els documents següents;

- **Una carta de sol·licitud:** carta de cortesia en la qual es detalla la documentació que es presenta i es demana l'avaluació del protocol .
- El **protocol en versió final** segons el RD 561/1993. Ha de constar d'un esquema, format per dotze punts (explicats en l'apartat 1.3.1).

Posteriorment també ha de ser aprovat per PNT(Procediment Normalitzat de Treball)*. Això significa que el metge capdavanter en l'assaig no és el més important. Hi ha un equip i, per això, tothom és important . El fet més rellevant, per tant, és l'organització del centre. Si per exemple el metge està de vacances, què passa amb l'assaig? Doncs en principi res, tot continua al seu ritme, ja que sempre es deixa per escrit cada pas que es fa, es tracta de fer un dietari per mantenir la qualitat del treball, perquè tothom treballi bé. En els assajos s'han de tenir ben assumides aquestes bases, tot ha de tenir una coherència i s'ha de fer a la perfecció, ja que és un procés llarg i repetitiu. Un petit error al principi de l'assaig, pot ser causa directa de que els resultats finals no siguin al 100% fiables, és a dir, que podrien ser erronis.

Per últim el protocol de l'assaig ha de ser aprovat per AEM (Agència Espanyola del Medicament)* i per la indústria farmacèutica, per mitjà de la visita d'inici, que és una visita realitzada per la indústria farmacèutica i dirigida a l'investigador i als seus col·laboradors per tal d'ensenyar-los els diferents procediments que se seguiran durant l'assaig.

Sol ser una visita curta que dura de 3 a 5 hores. Entre altres coses es discuteixen els principis següents:

- L'objectiu i motivació de l'assaig: aclarir a l'investigador i als col·laboradors per què es fa l'assaig i amb quina finalitat.
- Farmacologia de la medicació: determinar la composició química del medicament.
- BPC (Bones Pràctiques Clínicas)*: són unes bases que s'estableixen a nivell internacional i que s'han de respectar sempre que es realitzi un assaig clínic.
- Protocol (se centren sobretot en els criteris d'exclusió i inclusió de la població).
- Quadern de recollida de dades: on s'anotaran tots els resultats i proves que es fan a cada pacient, dia a dia. (Annex 1)
- AAG (Efectes Adversos Greus)*: els possibles efectes adversos que es poden manifestar. I en cas que es manifestessin, en aquest manual s'indica com s'han de tractar.
- Procediments de laboratori: diferents proves que es poden realitzar als subjectes durant l'assaig. Per exemple, proves radiològiques, psicològiques, etc. Varien en funció de l'àmbit al qual pertany l'assaig.
- Medicació de l'estudi: consisteix a especificar tota la medicació que s'utilitzarà, ja que moltes vegades a part del medicament que s'està investigant també se'n fan servir d'altres.
- Les visites de monitorització: el promotor de l'assaig (l'empresa farmacèutica) busca una persona que serà el monitor de l'assaig clínic i s'encarregarà de fer visites a l'hospital sense sol·licitar-ho. Són visites esporàdiques que es fan en un dia qualsevol per observar que l'investigador i tots els col·laboradors de l'assaig segueixen treballant tal i com el protocol ho indica.
- Possibles auditories: una auditoria és com una visita de monitorització, és a dir, sense un avís previ. Pot ser proposada pel promotor o bé per organismes reguladors independents de l'assaig (persones externes a un assaig clínic que són contractades per la indústria farmacèutica).

En aquesta visita d'inici s'accedeix als serveis de farmàcia que proporciona l'hospital, per tal de controlar on s'emmagatzemaran els medicaments, si està ben indicat com és la seva administració i la dosis corresponent. També controlen altres serveis que hi estan implicats, com per exemple l'àrea en la qual es desenvoluparà l'assaig (els laboratoris, els serveis de radiologia, la consulta d'un

psiquiatra...).

Aquesta visita només es realitzarà un cop, però al llarg de l'assaig hi haurà les visites de monitorització, en les quals es verificarà el benestar dels subjectes, la viabilitat dels resultats obtinguts i que l'assaig s'estigui desenvolupant tal i com el protocol ho indica.

Després d'aquesta visita ja es pot començar l'assaig, seguint els passos següents:

1. Selecció dels subjectes (inclusió i exclusió).
2. Determinació de la dosi.
3. Desenvolupament de l'assaig.

1.3 ELABORACIÓ DELS PROTOCOLS

Per poder realitzar un assaig clínic en primer lloc s'ha d'elaborar un protocol, les bases del qual són imposades a l'hospital pel centre d'investigació i l'empresa farmacèutica.

A Espanya estan obligats a complir els següents requisits:

1. REAL DECRETO 1720/2007 del 21 de Desembre del 2007, pel qual s'aprova el Reglament de Desenvolupament de la llei orgànica 15/1999 del 13 de Desembre de protecció de dades de caràcter personal.
2. Guia ICH de les BPC (Conferència Internacional d'Harmonització de les Bones Pràctiques Clíniques)*. Reunió del Comitè de ICH el dia 1 de Maig de 1996 i en vigor des del Gener de 1997.
3. Real Decret 223/2004 del dia 6 de Febrer de 2004, el qual regula tots els assajos clínics, s'encarrega d'assegurar-se que tots els assajos és realitzen correctament, observant quin medicament (principalment es fixen en la seva composició química) es subministra a cada pacient i quina n'és la forma d'administració (si és una de les vies que hi ha aprovades o no).

1.3.1 Organització del protocol

El protocol és escrit pel promotor (l'empresa farmacèutica) i el centre d'investigació que ha elaborat el fàrmac. Ha de constar d'un esquema format per dotze punts i annexos :

- 1.** Resum: tal com indica el nom, cal fer un resum breu de dues o tres línies sobre el protocol, és a dir, donar una explicació sobre quin és el principal objectiu, el fàrmac que es proposa utilitzar i per a quina finalitat.
- 2.** Índex: és la manera més senzilla i ordenada de dividir els diferents continguts del protocol per punts.
- 3.** Informació general: consisteix en la descripció detallada del fàrmac (la seva composició, la dosi que s'ha utilitzat en els animals, la seva via d'administració, etc.).
- 4.** Justificació i objectius: la finalitat d'un assaig és crear un nou tractament per a una malaltia per mitjà d'un nou fàrmac. El que es pretén és millorar l'estat de salut de les persones que pateixen una malaltia concreta, per a la qual es desenvolupa l'assaig. Per tant el que busca és el restabliment dels pacients. En aquest punt és on s'ha d'argumentar i justificar el perquè es creu que l'assaig proposat serà beneficiós per a la població.
- 5.** Classe d'assaig clínic i el seu disseny: els assajos clínics es classifiquen en funció de l'àmbit al qual pertanyen (l'especialitat mèdica) i la fase (I, II, III o IV : tot depenent de la dosi i el nombre de pacients). El seu disseny fa referència a l'organització de l'assaig, és a dir, on es proposa realitzar-lo, amb quants pacients i de quina manera.
- 6.** Selecció dels subjectes: en aquest apartat del protocol és defineix com triaran els subjectes que podran col·laborar en l'assaig. Això es fa per mitjà dels criteris d'inclusió (un conjunt de requisits que si una persona els compleix pot entrar a formar part de l'assaig) i d'exclusió (si una persona compleix algun d'aquests requisits no podrà entrar a formar part de l'assaig). (Annex 2)
- 7.** Descripció del tractament: s'explica detalladament com es realitzarà l'administració del fàrmac, cada quants dies s'administrarà, en quina dosi, etc.
- 8.** Desenvolupament de l'assaig i avaluació de les respostes: explica com es desenvoluparà l'assaig, és a dir, proposen una data d'inici i una de finalització. També hi ha indicat el mètode que s'utilitzarà per analitzar els resultats (és a dir, per trobar coherència als resultats de manera objectiva, cal que es segueixin un conjunt de normes establertes prèviament a l'assaig).
- 9.** Efectes adversos: és una descripció dels efectes no desitjats que s'han manifestat en utilitzar el fàrmac en animals.

10. Aspectes ètics: es descriu que l'assaig és èticament correcte. Això vol dir que no pot repercutir negativament en la població, ja que no pot violar la intimitat ni els valors de la persona, és a dir, que en cap cas podria ser subjecte d'un conflicte ètic, ja que tot està en regla.

11. Consideracions pràctiques: justificar per què s'han d'exercir unes pràctiques concretes per poder dur a terme l'assaig.

12. Anàlisi estadística: un cop obtinguts tots els resultats de l'assaig cal fer un balanç amb aquests per observar si realment l'assaig és positiu, és a dir, que el nou tractament serà millor respecte el tractament estàndard (tractament ja existent per a una malaltia concreta).

– Annexos: on hi poden constar procediments especials de reclutament, procediments analítics o proves complementàries.

– Compromís de l'investigador del centre: és el document que firma l'investigador i també tot el cos mèdic que hi treballarà conforme no deixaran l'assaig clínic a no ser que aquest s'anul·li per motius sòlids.

– Memòria econòmica: és allà on s'indica la quantitat de diners que s'han donat inicialment a l'hospital, per tal que pugui desenvolupar l'assaig. Es detalla com s'han invertit i administrat els diners. Per exemple: una part dels diners és per pagar els membres sanitaris que participen en l'assaig (els seus sous), una altra part per pagar les proves que es realitzen a cada subjecte per anar fent un seguiment, etc.

– Pòlissa d'assegurança o certificat de responsabilitat civil conforme pagaran una indemnització de 180 mil euros per subjecte sotmès al AC (Assaig Clínic) : són els diners que el promotor (indústria farmacèutica) haurà de donar a cada subjecte de l'assaig si no surt bé o detecten que l'assaig no està essent èticament correcte.

– Llista exhaustiva dels centres mèdics en els quals es vol dur a terme l'assaig.

1.3.2 Contingut del protocol

En el primer full del protocol hi ha d'haver:

1. Títol: on s'explica l'objectiu de l'assaig i què es farà. Consisteix en una introducció breu per al lector (el cap de l'assaig, el metge responsable, les infermeres...).

Per exemple:

"Aquest assaig clínic està denominat amb el següent nom: prevenció de la disfunció ventricular amb enalapril i carvedilol en pacients sotmesos a quimioteràpia intensiva per al tractament d'hemopaties malignes.... "

2. Fase: consisteix a definir les fases que tindrà l'assaig, o referir-se a quina fase pertany aquell protocol concret, ja que per a un mateix assaig es pot anar modificant el protocol en funció de la fase en la qual es troba.

"Fase : I / II / III / IV"

3. El nom del producte: cal indicar específicament el nom complet del producte o productes que s'utilitzaran.

Per exemple:

"V503 GARDASIL, és una vacuna tetravalent que està aprovada. És per a la protecció enfront 4 tipus de VPH (Virus del Papi·loma Humà)".

4. Codi d'aprovació: és conegut com el nombre Eudra CT (Nombbre Eudra Clinical Trainers)*, i permet que s'aprovi un assaig clínic a nivell d'Espanya.

Aquesta seria la primera pàgina del protocol. La resta no té un nombre concret de pàgines, però sí de temes. Essencialment ha de contenir tota la informació sobre el fàrmac que està en investigació; es denomina *Investigator Brochure*, i que conté els següents apartats:

- Un recull farmacològic de la molècula.
- Un resum de la informació sobre la seguretat i l'eficàcia que possiblement tindrà el fàrmac en humans.

- Un recull dels efectes tòxics de la molècula.
- Una descripció dels possibles riscos i efectes secundaris, conjuntament amb un recull de les precaucions i els controls que s’haurien de seguir en el cas que es descobrís un efecte secundari advers.

També s’ha de presentar:

- Protocol complet de l’assaig en llengua oficial estructurat segons la normativa vigent.
- Fitxa tècnica.
- Quadern de recollida de dades.
- Manual de l’investigador: és per tal que es realitzi tot l’assaig tal i com el promotor indica en aquest manual.
- El document de consentiment informat i el full d’informació al pacient en castellà/català (sense grapar i a dues cares) : són uns fulls on s’informa al subjecte sobre l’assaig en el qual entra, és a dir, tots els possibles efectes adversos coneguts, una descripció detallada del fàrmac, la seva dosi, els criteris d’inclusió i exclusió...
- Els procediments i material emprat per al reclutament dels individus de l’assaig: mètodes utilitzats per reunir tots els subjectes.
- Còpia de la pòlissa d’assegurança o del justificant de garantia financera de l’assaig clínic, quan procedeixi: un assaig clínic sempre ha d’estar finançant per algú i això cal que es justifiqui amb proves sòlides i palpables.
- En els casos previstos en l’article 8.3 d’absència d’assegurança o d’assegurança amb cobertura parcial, s’haurà d’acompanyar amb un document signat conforme el promotor de l’assaig és el responsable en el cas que es produeixin danys com a conseqüència de l’assaig.
- Les quantitats i la manera en què els investigadors i els subjectes de l’assaig podrien ser, en el seu cas, remunerats o indemnitzats per la seva participació en l’estudi, així com els elements pertinents del contracte previst entre el promotor i el centre: consisteix en determinar el sou que cobrarà cada persona que col·labori en l’assaig, i d’acord amb això cal adjuntar el contracte.
- Compromís de publicació dels resultats.
- Si l’estudi és amb menors d’edat s’haurà d’enviar el compromís de comunicació al Ministeri Fiscal (Fiscalia de Menors).

- Esborrany del contracte entre el promotor i el centre, on s'ha d'incloure la via de subministrament del fàrmac.
- Els documents sobre la idoneïtat de l'investigador i els seus col·laboradors: es demostra que estan d'acord amb el protocol de l'assaig.
- Informe de la càrrega investigadora dels investigadors (estudis en marxa, activitat assistencial).
- El compromís de l'investigador principal i col·laboradors que està previst que participin a l'estudi: demostren que seguiran el protocol.
- Els documents sobre la idoneïtat de les instal·lacions signat pel promotor, conforme és una zona apte per realitzar l'estudi: és un dels documents més importants ja que acredita que el centre mèdic és el lloc idoni per realitzar l'assaig.
- Coneixement i conformitat de tots els serveis implicats.
- Resguard d'ingrés de 300,51 Euros + IVA en concepte de despeses administratives en la revisió del protocol.

Dins del protocol hi ha de constar l'acord de monitorització (l'hospital ha d'acceptar que es poden fer visites sense cita prèvia, esporàdiques, per fer un seguiment de l'assaig). Això vol dir que el promotor* pot presentar-se qualsevol dia a l'hospital en el qual s'està realitzant l'assaig i exigir-los que presentin totes les dades del pacient, el document basal (on hi ha la informació primordial) i també exigeix el TRF¹ (si es tracta d'un assaig d'oncologia), que ha de trobar-se dins del CRD (Quadern de Recollida de dades)*, com es pot veure en l'annex 1.

1.4 SELECCIÓ DE LA POBLACIÓ

Aquesta part és molt relativa, ja que depèn directament de cada assaig, no hi ha un model a seguir, però en tots han de quedar definits els criteris d'inclusió i d'exclusió:

- Criteris d'inclusió: són els que ens indiquen quines persones poden participar en l'assaig.
- Criteris d'exclusió: són els que en indiquen quines persones no poden participar-hi.

Entre els dos blocs de criteris es determina i se selecciona la població. Es pot trobar que una persona compleixi la majoria de requisits dels criteris d'inclusió, per tan podria formar part de l'assaig, però si presenta algun criteri d'exclusió ja no hi pot entrar a formar part. L'annex 2 és una mostra de criteris d'exclusió i inclusió d'un assaig.

1.5 FASES

L'organització d'un assaig clínic es divideix bàsicament en dos blocs:

- **Fase Pre-clínica**: és la primera part i es realitza en animals, és el pas previ a l'assaig clínic. En aquest bloc descobreixen si un medicament és tòxic o no, i s'intenta definir una dosi concreta.
- **Fase Clínic** : és la part en què se subministra el medicament en éssers humans. Es divideix en quatre fases. Cada fase es caracteritza per la dosi que s'administra i el nombre de subjectes que hi ha implicats. També es denomina com "assaig clínic".
 - La fase I: sempre es fa amb molècules noves.
 - Les fases II, III, IV: es fan amb una molècula ja existent: pot ser la nova que s'ha creat durant la fase I, o bé utilitzant un medicament estàndard que ja s'està comercialitzant. En aquestes fases és quan poden fer combinacions de molècules o bé comparar amb altres fàrmacs.

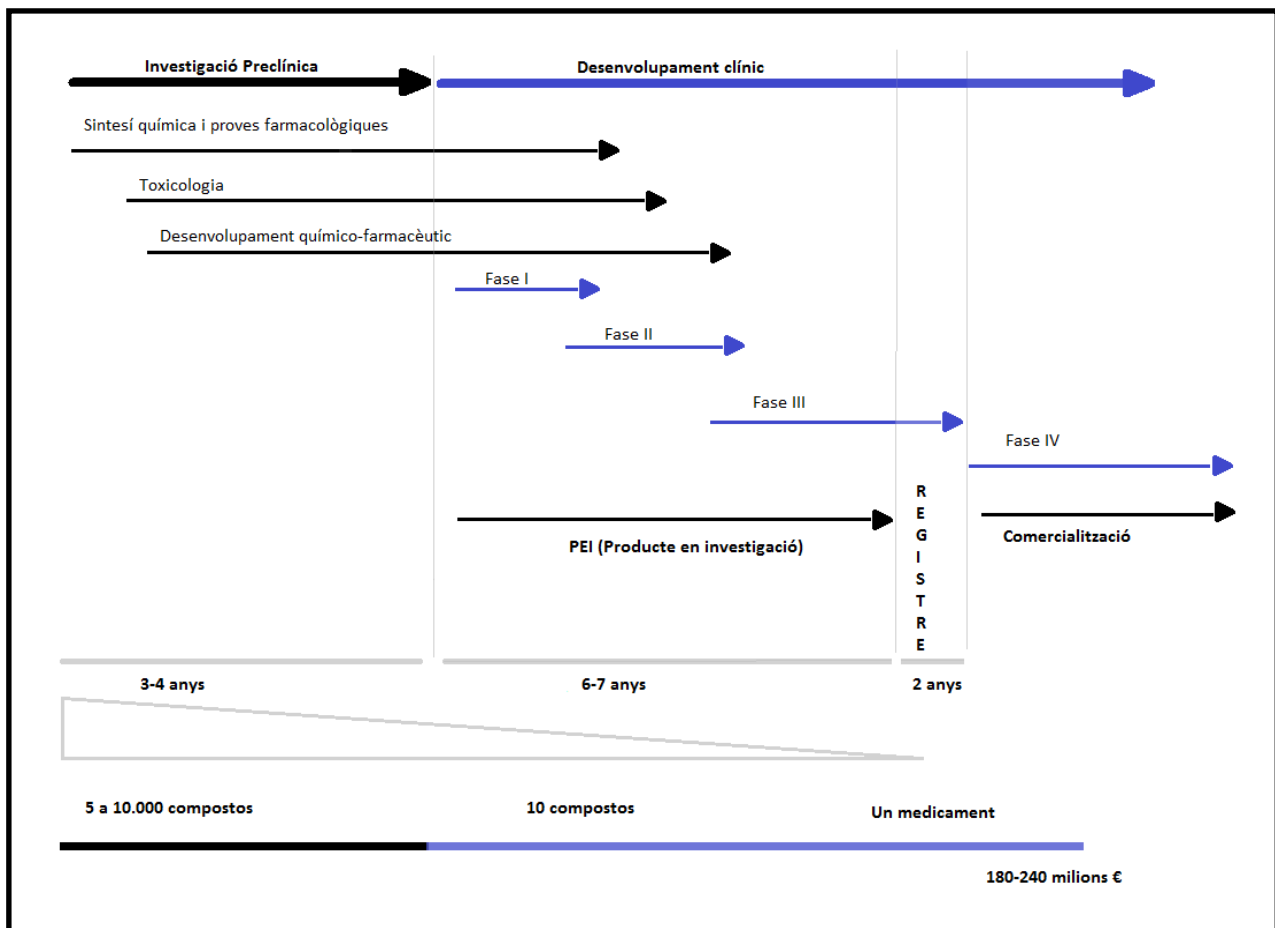


Figura 3. L'organització d'un assaig clínic

En la Fig. 3 es mostra esquemàticament el desenvolupament d'un assaig clínic.

En primer lloc, a la part superior s'observa la divisió de l'assaig en la fase Pre-clínica (la que es fa en animals i dura uns 3 o 4 anys) i el desenvolupament clínic (té una duració de 6 o 7 anys) i que, com es pot veure, es troba dividit en quatre fases.

Hi ha un conjunt de fletxes negres que indiquen el curs que segueix el disseny d'un fàrmac:

- **Síntesi química i proves farmacològiques:** consisteix en la síntesi del compost (fàrmac) a partir dels elements químics que el componen. Es realitzen les proves farmacològiques que determinen les propietats físico-químiques del fàrmac.
- **Toxicologia:** detectar els possibles efectes adversos que pot presentar.
- **Desenvolupament químic-farmacèutic:** a partir de l'agrupació dels compostos que hem obtingut inicialment, es fa el disseny del fàrmac.

Durant el desenvolupament clínic el fàrmac rep el nom de PEI (Producte en Investigació). Arriba un moment en què si el fàrmac és tan eficient com s'havia suposat, passa a registrar-se com a medicament per tal que en un futur ja es pugui comercialitzar. Aquest procés de registre és fa al final de la fase III i dura uns dos anys. Just després es comença la fase IV que és quan hi ha la comercialització.

En la part inferior trobem quin ha estat l'origen del medicament. En primer lloc es va partir d'un conjunt de molècules (compostos) que es van agrupar de diferents maneres per comprovar-ne la funcionalitat i eficàcia. Després es va passar a tenir un petit grup de compostos, perquè la gran majoria es descarten perquè les molècules no són prou eficients. Finalment s'aconsegueix per mitjà de la unió de compostos, un medicament.

Just a sota d'això hi ha el preu que pot arribar a valdre un assaig, sol oscil·lar entre els 180 i els 240 milions d'euros.

1.5.1 Fase I (Seguretat i viabilitat)

Coneguda també com *first in humans* (és la primera vegada que s'administra el fàrmac en humans). És la continuïtat de la frase Pre-clínica. Ara en aplicar-se en humans no es coneix el grau de toxicitat que pot presentar el fàrmac i això és el primer que cal descobrir per seguir amb l'assaig.

- Es realitza en 24 subjectes com a màxim.
- Només s'utilitza la molècula nova, no hi pot haver comparacions amb altres, ja que l'objectiu és determinar la toxicitat de la molècula.
- Es subministra una dosi molt baixa (la desena part de la que s'ha subministrat finalment en animals) per així poder observar més fàcilment els efectes adversos (la toxicologia). Aquesta dosi es va augmentant fins al punt que no es detecten pràcticament efectes adversos greus, és a dir, que els pacients evolucionen correctament gràcies a la medicació.
- Els assajos de fase I són acreditats en molts pocs centres (dos o tres) ja que hi ha un elevat risc que l'assaig no sigui factible.

Per poder definir una dosi correcta s'estableix la DLT (Toxicitat Limitant de la Dosis)*, que consisteix a determinar un nombre mínim de toxines en funció d'una dosi. Això permet que quan es detecti una nova toxina la dosi es modifiqui, reduint-la, mentre que si no es detecta cap toxina la dosi anirà augmentant progressivament fins a arribar a la dosi màxima: MTD (Dosis Màxima Tolerada) *.

Els *end points* són els punts on es detecten toxines. Cada vegada que es troba un *end point* s'elimina, és a dir, es suprimeix el factor perjudicial que no ens interessa. A vegades no troben quina és la causa de les toxines i, si no són molt perjudicials (per exemple; marejos, vòmits...) l'assaig segueix el seu curs, però si és molt perjudicial l'assaig finalitza i per tant queda anul·lat. Si es van eliminant les toxines es poden incorporar més subjectes a l'assaig i això fa que es pugui passar a una fase superior.

1.5.2 Fase II (Eficàcia)

En aquesta fase es compara la nova molècula de la fase I amb altres que ja existeixen, que fan la mateixa funció. Moltes vegades també es fa amb placebo (substància que no conté res, no té cap finalitat a nivell mèdic). L'objectiu és comprovar l'eficàcia del medicament nou comparant-lo amb els altres . La dosi ja està definida.

- Hi ha entre 100 i 200 subjectes. En funció de la quantitat, es divideix la fase II en dues subfases: la II a i la II b.
- El grup de subjectes ha de ser el màxim d'homogeni. Si pot ser, només ha de presentar la patologia per la qual es realitza l'assaig.
- Es realitzen comparacions amb fàrmacs que ja es comercialitzen o amb placebo.
- L'objectiu és determinar l'eficàcia establint una relació entre la toxicitat i el tractament terapèutic que s'ha de seguir.

En funció dels resultats que s'obtenen en aquesta fase, es pot passar a la fase III, depenent de si el nou fàrmac és més eficaç que els ja existents. En el cas que no ho fos, s'hauria de tornar a la fase Pre-clínica i dissenyar altre cop la molècula per tal de millorar-la.

En un assaig clínic oncològic, per poder passar de la fase II a la III cal que el tumor hagi donat respostes antitumorals. S'ha establert una taula a partir de la qual es regeixen tots els metges;

Resposta objectiva antitumoral	Tumor
20-30 %	Colon-rectal, Pàncrees, Gàstric, Cèrvix, Bufeta, Pròstata
30-40 %	Mama, Pulmó, Cap i Coll
40-50 %	Testicles

Aquesta taula és molt senzilla d'interpretar. Per exemple, en el cas d'un assaig de càncer de mama, per poder passar de la fase II a la fase III serà necessari que el tumor doni com a mínim un 20% de resposta antitumoral, és a dir, que el tumor es vagi reduint i destruint.

1.5.3 Fase III (Benefici)

En aquesta fase es comparen els tractaments nous (representa que són igual d'eficaços o millors que els que ja hi ha, però amb menys toxicitats) amb els que reben el nom d'estàndards (nom amb el qual es denominen els millors tractaments coneguts fins ara).

En aquesta fase és quan es classifiquen els tractaments del "millor" (més eficaç, que millora les condicions de vida dels malalts) al "pitjor", ja que l'objectiu és que els pacients obtinguin un benefici, per tant el que volem és que el nou fàrmac sigui més rendible. Per això intentem millorar els tractaments anteriors.

En aquesta fase ens trobem amb dos tractaments: el que ja es comercialitza i el nou. La tria de quin dels tractaments durà a terme el subjecte es fa a l'atzar. Si els metges o els pacients i les seves famílies ho escollissin, sortirien resultats erronis que no beneficiarien ningú.

- És una fase en la qual es poden tractar des de centenars fins a milers de subjectes .
- En aquesta fase cal més personal mèdic que controli i realitzi l'assaig, ja que hi ha un gran augment en el nombre de subjectes.
- Si no hi ha un tractament estàndard per a aquesta malaltia se segueix utilitzant el placebo, com en la fase anterior.

Aquesta fase es defineix com: aquella en la qual es determina si un fàrmac és més bo sobre un altre. És a dir, es compara si la nova molècula, la qual hem estat investigant, és més eficaç que el

medicament que es comercialitza.

1.5.4 Fase IV (Vigilància)

Aquesta fase també és denominada com “estudis de fàrmaco-vigilància o de post-comercialització”. Consisteix en el seguiment d’un fàrmac quan ja es comercialitza, per tant és la continuació de l’estudi però a nivell exterior de laboratoris i hospitals, ja que aquest cop afecta pràcticament a tota la població que el pot adquirir anant a comprar a la farmàcia.

Tot i així, se segueix fent un seguiment en els subjectes que formaven part de l’assaig per veure els possibles efectes que pot manifestar aquest fàrmac a llarg termini.

L’estructura de la fase IV és:

- Més de 1000 pacients.
- Un dels objectius és seguir comprovant l’eficàcia del medicament, però en aquest cas a llarg termini.
- Comprovar que el medicament és segur després d’utilitzar-lo durant molt temps.
- Estudis fàrmaco-econòmics: analitzar la relació entre els costos i el tan per cent d’efectivitat (els costos en relació als beneficis).

Com ja hem dit, aquesta fase és el seguiment de l’evolució del medicament un cop comercialitzat. Sembla que no, però és la fase més complicada, ja que és quan més efectes adversos poden sorgir. Aquests depenen de cada persona, tots som diferents i de vegades a determinades persones els sorgeixen uns efectes imprevistos, que no sabem com ni per què es manifesten.

1.6 COM ES DETERMINA LA DOSI DEL FÀRMAC D'UN ASSAIG CLÍNIC

Per determinar la dosi que s'administrarà durant un assaig, en primer lloc el que s'ha de fer és realitzar-lo amb un grup de X pacients, el qual tindrà una dosi que serà 1/10 part de la que s'administrava en animals. Segons els resultats que es van obtenint en la mostra, la dosi es va ajustant (augmentant o disminuint) .

El terme "resultats" fa referència a la tolerància de la dosi en el pacient: si presenta efectes secundaris (no desitjats), com per exemple una neutropènia (baixada de defenses), una plaquetopènia (disminució de plaquetes). La determinació definitiva de la dosi és quan s'aconsegueix el resultat esperat: els pacients obtenen un benefici. En el cas d'un assaig oncològic, és quan s'aconsegueix disminuir la mida del tumor.

Per anar augmentant la dosi se sol utilitzar la llei de Fibonacci:

1a dosi	Inicial (1/10 part de la que es dóna en animals)
2a dosi	Doble de la primera
3a dosi	Un 67% més respecte la 2a
4a dosi	Un 50% més respecte la 3a
5a dosi	Un 40% més respecta la 4a
6a dosi i les següents	Un 33% més respecte l'anterior

1.7 FINANÇAMENT DE L'ASSAIG

Qui paga un assaig clínic? Aquesta és una pregunta molt freqüent que es plantegen, entre d'altres, els subjectes que col·laboren en un assaig clínic. Abans les principals fonts de diners d'un assaig clínic eren :

- **Assajos potenciats per la indústria farmacèutica.** Molts laboratoris tenen la intenció de vendre una molècula que han descobert, per tant el que fan és invertir diners en un assaig clínic que els permetrà en un futur poder comercialitzar el medicament.
- **Finançats per la ciència,** és a dir, proposats per un investigador. Normalment són aquells assajos autofinançats per l'investigador, i que el que proposa és utilitzar dos medicaments

que estiguin sent comercialitzats, els millors en el seu àmbit, i comparar-los per tal de combinar-los i millorar-ne l'eficàcia.

Recentment s'han començat a potenciar dues noves formes de finançament:

- **Associacions de col·lectius de persones** que paguen ells l'assaig. És a dir, un col·lectiu de persones s'agrupa amb una mateixa finalitat, intenta trobar un tractament que sigui més eficaç que el que hi ha actualment per curar una malaltia concreta. Aquesta associació recapta diners i amb aquests paguen a un centre d'investigació i a una indústria farmacèutica perquè realitzi un assaig. Per exemple: la fundació ADANA dedicada als nens amb TDAH (trastorn del dèficit d'atenció e hiperactivitat).
- **Finançats per un laboratori (indústria farmacèutica)**. Volen comercialitzar un nou fàrmac al mercat, i el que fan és pagar a un hospital perquè els hi desenvolupi l'assaig allà. Aquests assajos normalment són aquells en els quals els subjectes cobren diners.

El govern directament no és qui subvenciona un assaig clínic, el que fa és donar beques als metges per tal que estudiïn una malaltia. Indirectament aquests diners són destinats a un assaig. També sol donar beques i ajuts a les associacions col·lectives, que després donen els diners per fer els assajos. Per tant el govern, de forma indirecta, també col·labora econòmicament en un assaig clínic.

1.8 TIPUS D'ASSAIG

Els assajos clínics es poden classificar de moltes maneres diferents. Pràcticament sempre s'agrupen en funció de l'àmbit mèdic al qual pertanyen i després segons l'administració del fàrmac.

1.8.1 EN FUNCÍO DE L'ÀMBIT MÈDIC

Consisteix a classificar els assajos en funció de l'especialitat mèdica a la qual pertanyen. És la manera més senzilla i pràctica d'agrupar-los.

En un hospital trobem les diferents especialitats mèdiques distribuïdes per les diferents plantes.

En el cas de l'Hospital Clínic, a la tercera planta (escala sis) hi trobem Oncologia i Hematologia, i en aquella mateixa planta a l'escala dos hi ha la zona d'assajos clínics (coneguda com a zona de noves teràpies oncològiques i hematològiques).

Els assajos se solen dividir en els diferents àmbits mèdics :

Oncologia, Hematologia, Pediatria, Pneumologia, Neurologia, Cirurgia, Cardiologia, Dermatologia, Estomatologia, Oftalmologia, Otorrinolaringologia, Psiquiatria, Traumatologia, Urologia i Podologia.



a.

b.

c.

Figura 4.

- a. Zona on és realitza la quimioteràpia
- b. Laboratori d'investigació de noves teràpies
- c. Possible assaig clínic dermatològic

1.8.2 EN FUNCIÓ DE L'ADMINISTRACIÓ DEL FÀRMAC

En funció del fàrmac i també de la malaltia, aquest es pot administrar de moltes maneres diferents.

En el cas dels assajos oncològics i hematològics:

- **Assajos on el fàrmac s'administra per via oral (Fig.5).** S'administra per la boca amb la finalitat de ser absorbit per les mucoses gastrointestinals. Té una absorció lenta i no es pot determinar quina serà l'eficàcia del fàrmac, ja que depèn directament de cada persona. És una forma senzilla d'administrar el fàrmac, ja que ho pot fer el pacient per si sol. A vegades el fàrmac irrita les mucoses, pot tenir un sabor desagradable i pot provocar una coloració de les dents.

Per exemple la Fig. 5 , és un tractament que s'utilitza per eradicar el càncer de mama.



Figura 5. Vinorelbina

- **Assajos on el fàrmac s'administra per via intravenosa /endovenosa (Fig. 6 i 7).** Consisteix a administrar el fàrmac directament a la sang i així facilitar-ne l'absorció. Això permet administrar solucions de gran volum, de forma contínua. Permet mantenir les concentracions plasmàtiques estables. Sol ser dolorosa i en estendre's pot produir lesions locals. És irreversible, l'efecte del fàrmac es manifesta immediatament, en cas d'error hi ha molt poc marge d'actuació.

Per exemple l'àcid *Ibandrònic* que serveix per tractar el càncer de pit.



Figura 6. Aparell que s'utilitza per administrar un fàrmac per via endovenosa



Figura 7. Pacient al qual li administren un fàrmac per via intravenosa

- **Assajos que tenen la combinació de dos fàrmacs, un per via endovenosa i l'altre per via oral.** Els dos fàrmacs poden ser o bé un fàrmac d'estudi i l'altre convencional, és a dir que ja comercialitza, o bé dos fàrmacs en estudi.
- **Assajos on el fàrmac s'administra per via subcutània (Fig. 8).** Consisteix a administrar directament el fàrmac en un teixit subcutani amb finalitats terapèutiques o preventives. S'utilitza molt ja que és poc agressiva i permet una auto-administració per part del pacient o dels seus familiars. Es pot administrar amb una injecció de forma contínua o per "Bolus" (administrar el fàrmac de manera intermitent). És molt més ràpida que per via oral, però més lenta que la via intramuscular.
Per exemple, un antiinflamatori (Fig. 9) , pretén evitar el dolor i reduir la inflamació.



Figura 8 . Administració via subcutània



Figura 9. Ketorolaco

- **Assajos on el fàrmac s'administra per via intramuscular (Fig. 11).** Consisteix en la punció directa del múscul, pràcticament sempre es fa en els músculs del glutis o els deltoïdes. Té més rendiment que els medicaments de via subcutània, ja que presenten una absorció més ràpida. Tot i que les dues vies utilitzen el mateix mètode d'administració, una agulla, la que es fa servir per via intramuscular és més llarga, perquè ha de travessar el teixit subcutani i arribar directament al múscul (Fig.11). El fet d'administrar-se directament al múscul, una capa més interior que per via subcutània, fa que l'absorció sigui més ràpida. Per exemple l'Amoxicilina (Fig. 10), és un medicament que s'administra per via intramuscular que s'utilitza per tractar diferents infeccions causades entre d'altres per bacteris.



Figura 10. Amoxicilina

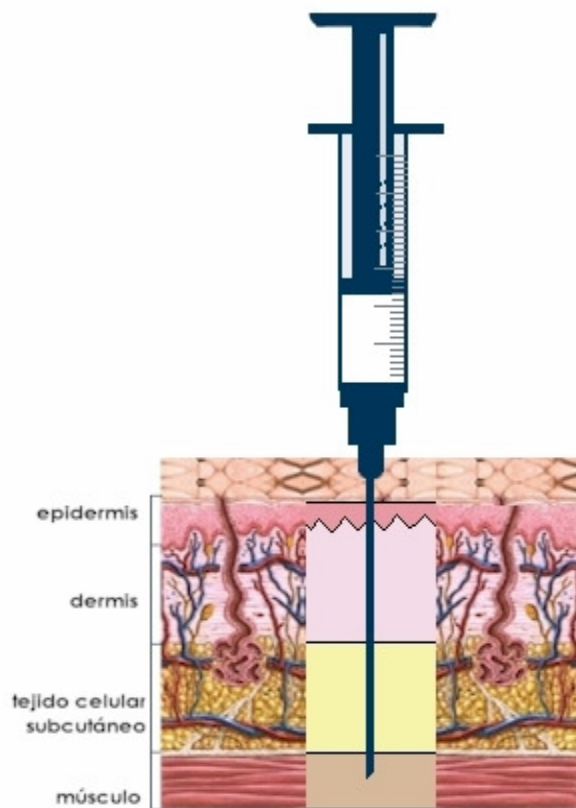


Figura 11. Via intramuscular

- **Assajos que tenen la combinació de dos fàrmacs**, un s'administra per via intramuscular i l'altre per via oral.
- **Assajos que tenen la combinació d'un fàrmac per via oral o endovenosa (o ambdós) juntament amb radioteràpia**. S'utilitza pràcticament sempre en els assajos en els quals es tracten càncers.

Hi ha altres vies d'administració dels fàrmacs, però no s'utilitzen en els assajos oncològics ni hematològics, com per exemple: la **via rectal** (supositoris), la **via oftàlmica** (pomades per a la conjuntivitis), etc.

1.8.3 EN FUNCIÓ DEL CONEIXEMENT DEL TIPUS D'ASSAIG

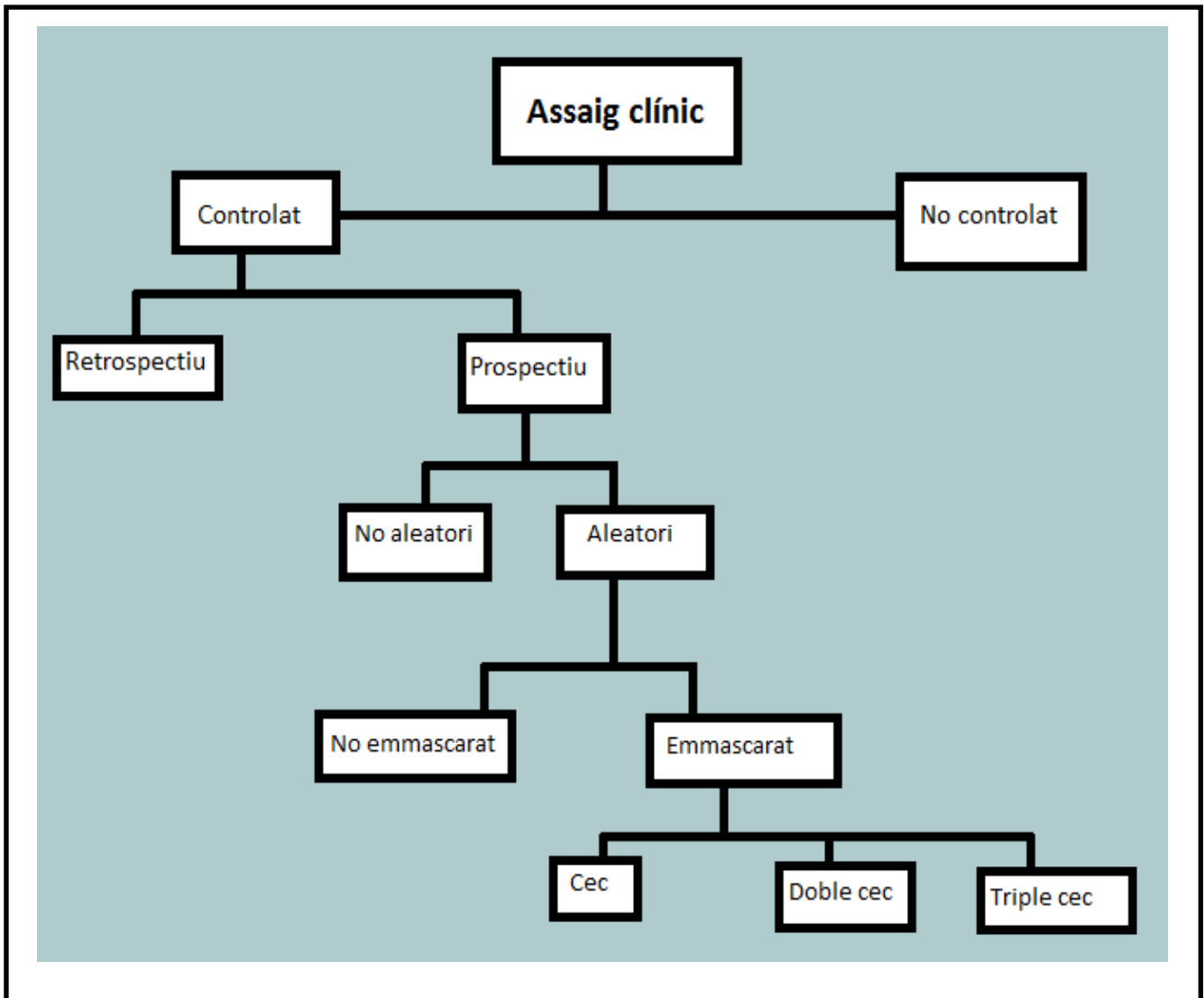


Figura 12. Font sobre la classificació de l'assaig clínic en funció del coneixement

El primer pas a l'hora de realitzar un assaig és distribuir els subjectes de l'assaig en grups (Fig. 12). A cadascun dels quals se'ls assignarà una medicació.

L'assaig pot ser:

- **Controlat:** és aquell en el qual es tenen en compte moltes variables que s'han d'anar observant a mesura que avança l'assaig.
- **No controlat:** a l'estat espanyol no està permès fer assajos sense control, per tant qualsevol assaig d'aquest tipus seria il·legal.
- **Prospectiu:** és un assaig que es realitza en el present, però les dades que interessin són les que s'obtidran en un futur.

- **Retrospectiu:** és un assaig que es realitza en el present, però s'utilitzen dades del passat, per tal de fer controls històrics. Actualment no es practiquen, ja que el que interessa és crear medicaments nous per comparar-los amb d'altres que es venen al mercat, en comptes de comparar l'eficàcia que tenia un medicament en el passat amb la que té ara.

Dins dels assajos prospectius trobem:

- **No aleatori:** com es pot observar en la figura 12. Mai hi ha assajos d'aquest tipus, ja que el metge no pot assignar a cada pacient la medicació que ell vulgui, això faria que un assaig deixés de ser objectiu.

- **Aleatori:** es distribueixen els medicaments sense saber quin es donarà a cadascú, ja que es fa per mitjà d'un número. Cada subjecte té un número i se li va adjudicant un medicament concret. De vegades el metge sap quin té cada subjecte i hi ha vegades que no, depenent de si és emmascarat o no.

L'emascarament o randomització consisteix en el coneixement o no del fàrmac que s'administrarà al pacient. Hi ha moments en els quals es desconeix si s'administra el fàrmac en investigació o placebo o qualsevol altre medicament. Això es fa a l'atzar.

- **No emmascarat:** tant els metges com els subjectes de l'assaig coneixen la medicació que se'ls administra. Actualment no es fan d'aquesta manera, però és possible que algun assaig es faci així. Un exemple d'això és un assaig de la Medical Research Council del segle XX que es va fer sense recórrer a l'ús de l'emascarament, és a dir, del cec, doble cec... i va tenir uns resultats positius que han servit per avançar en el camp de la tuberculosi. Però si no és emmascarat els resultats sembla ser que no poden ser tan creïbles, ja que en conèixer la medicació, es presta més atenció als subjectes que se'ls administra el fàrmac nou.

- **Emmascarat:** és aquell en el qual hi ha algú que participa en l'assaig i en desconeix el tractament. En funció de qui desconeix el medicament que s'administra a cada subjecte, n'hi ha de tres tipus:

- **Cec (*single-blind*):** es coneix també com a "simple cec" i és aquell en el qual el subjecte desconeix el tractament que se li està donant, mentre que els metges, infermeres... sí que ho saben.

- **Doble cec (*double-blind*):** en aquest tipus d'assaig ni el subjecte ni el metge coneix el tractament que se li ha assignat al pacient.

- **Triple cec (*observer-blind*):** en aquest cas ni el subjecte ni el metge ni el responsable de valorar els

resultats terapèutics (com per exemple: un radiòleg, un psicòleg,...) coneix la composició del fàrmac que se li està administrant al subjecte.

Un assaig clínic **controlat, prospectiu, aleatori i doble cec**, és el més adequat per obtenir uns resultats objectius que serveixen per observar l'eficàcia dels tractaments. Un assaig d'aquestes característiques s'està realitzant a Barcelona (Hospital Clínic) sobre una nova quimioteràpia per tractar un càncer. L'objectiu és millorar l'eficàcia del tractament i reduir el nombre d'efectes adversos, i com a conseqüència intentar curar les persones que pateixen aquest càncer.

2. TEMA A INVESTIGAR EN ELS ASSAJOS

2.1 ELECCIÓ DEL TEMA

Per poder iniciar un assaig clínic, prèviament s'ha de tenir un bon coneixement sobre la patologia que es vol investigar. Els possibles temes d'un assaig clínic es defineixen en funció de l'especialitat mèdica.

Assajos en Cardiologia:

La majoria dels assajos que es fan avui dia de cardiologia són sobre: la hipertensió arterial (augment de la pressió de la sang a l'interior de les artèries) i la cardiopatia isquèmica (l'arteriosclerosi de les artèries coronàries (les que van directes al cor), és a dir, un procés en el qual es forma col·lagen i acumulacions de lípids) .

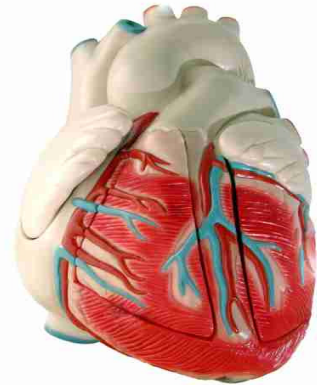


Figura 13. Representació d'un cor humà

El que pretenen els assajos és augmentar la capacitat funcional de l'òrgan, en aquest cas del cor (Fig. 13), ja que qualsevol malaltia d'aquest àmbit provoca problemes en el seu funcionament. Per tant es vol millorar la qualitat de vida dels malalts i reduir la incidència d'aquesta malaltia en la població. Són un tipus d'assajos en els quals es presenten molts efectes adversos a causa de la naturalesa de la malaltia.

Assajos en Neurologia (estudia l'anatomia del sistema nerviós) i Psiquiatria (estudia el tractament de malalties mentals i problemes d'adaptació de la personalitat):



Figura 14. Depressió

Els assajos més abundants avui dia són : les migranyes, el Parkinson i l'Esclerosi Múltiple. Per sobre de tots hi ha la depressió (Fig. 14), un 80% dels assajos són sobre els antidepressius. Qualsevol patologia neurològica sol ser degenerativa i mai hi ha una teràpia prou eficaç per fer desaparèixer aquestes malalties, però sí que hi ha tractaments que poden controlar els seus símptomes i és un alleujament per als pacients.

Són assajos molt subjectius, ja que tot i basar-se en el diagnòstic per mitjà de proves objectives, com poden ser biòpsies cerebrals, es basen molt en la interpretació que fa el metge sobre els símptomes que presenta el pacient, i en funció de la seva opinió s'inclou o no el

subjecte, ja que amb proves sòlides no es pot interpretar clarament el grau de la malaltia. Això implica que a vegades hi hagi errors en els diagnòstics.

En aquest cas per obtenir el consentiment informat, com que són persones amb problemes psíquics, la majoria de les vegades és la família qui ho autoritza.

Els objectius d'aquests assajos poden ser diversos; entre d'altres, observar com actua la malaltia a llarg termini, és a dir, al cap dels anys veure si els malalts empitjoren o realment milloren gràcies a la medicació. Un altre objectiu, que és el que pràcticament sempre es proposen, és intentar tractar els efectes de la malaltia per tal de reduir-los.

Assajos en trasplantaments:

Els trasplantaments (Fig. 15) més habituals són: medul·la òssia, ronyons, fetge i pulmons. Sembla ser un àmbit en el qual no es poden realitzar assajos, però si ens ho mirem bé "cada operació pot ser un assaig", ja que sempre s'experimenta i les persones saben que estan exposades a perills, com per exemple, que l'òrgan no s'adapti en el nou organisme, per tant hi hagi un rebuig. Per això els assajos que es fan són per provar nous fàrmacs que millorin l'adaptació d'un òrgan, que sigui més ràpida, etc. Actualment un 99% dels trasplantaments és realitzen amb òrgans de cadàvers.



Si el donant és viu, cal que sigui una persona major d'edat i que ho faci per voluntat pròpia, i que tingui un bon estat de salut. No tenen uns objectius concrets, ja que l'objectiu seria observar l'adaptació de l'òrgan, però això és impossible. No poden observar en quina zona concreta falla un nou òrgan. Quan aquest és rebutjat, costa molt trobar-ne una causa. Els subjectes d'aquests assajos sempre solen ser persones que no hagin patit mai un rebuig d'un òrgan.

Figura 15. Trasplantament

Les variables més observades són: la supervivència dels pacients, els efectes adversos, la qualitat de vida i l'ús dels recursos sanitaris, posteriorment al trasplantament.

L'objectiu és que en un futur aquestes persones no hagin de dependre tant dels centres sanitaris per culpa de l'òrgan que se'ls ha trasplantat.

Assajos en Oncologia i Hematologia:



En aquests assajos clínics d'oncologia (Fig.16) , l'objectiu és eliminar les possibles cèl·lules tumorals, però també eliminen cèl·lules de teixits sans. Sempre se subministra la DMT (Dosis Màxima Tolerada) ja que és la més eficaç. Els assajos d'hematologia són els que estan directament relacionats amb la sang.

Figura 16. Sessió de quimioteràpia d'un assaig oncològic

Aquests assajos només es realitzen amb pacients, mai amb voluntaris sans. Els subjectes de l'assaig són persones que pateixen aquestes malalties. L'objectiu és estudiar la relació entre la toxicitat i la pauta de dosificació. En aquest darrer grup d'assajos no es citen els més importants ja que es mostraran més endavant.

2.2 QUINS SÓN ELS ASSAJOS CLÍNICS MÉS ABUNDANTS (ONCOLOGIA I HEMATOLOGIA)

Per realitzar aquest apartat he extret les dades més recents del departament de noves teràpies d'Oncologia i Hematologia de l'Hospital Clínic de Barcelona.

A continuació es resumeix l'activitat d'AC (assajos clínics), d'HEM (hematologia) i ONC (oncologia) a l'hospital. És només una petita mostra, ja que en tots els instituts de l'hospital fan AC, però no s'ha pogut accedir a la informació.

És una informació no gaire objectiva, ja que la quantitat d'AC que hi ha sobre una patologia concreta no es pot extrapolar globalment. Moltes vegades hi ha més AC perquè hi ha un investigador capdavanter que col·labora en molts laboratoris.

En aquest moment, en total hi ha 287 assajos clínics (Fig. 17) : 59 d'hematologia i 228 d'oncologia.

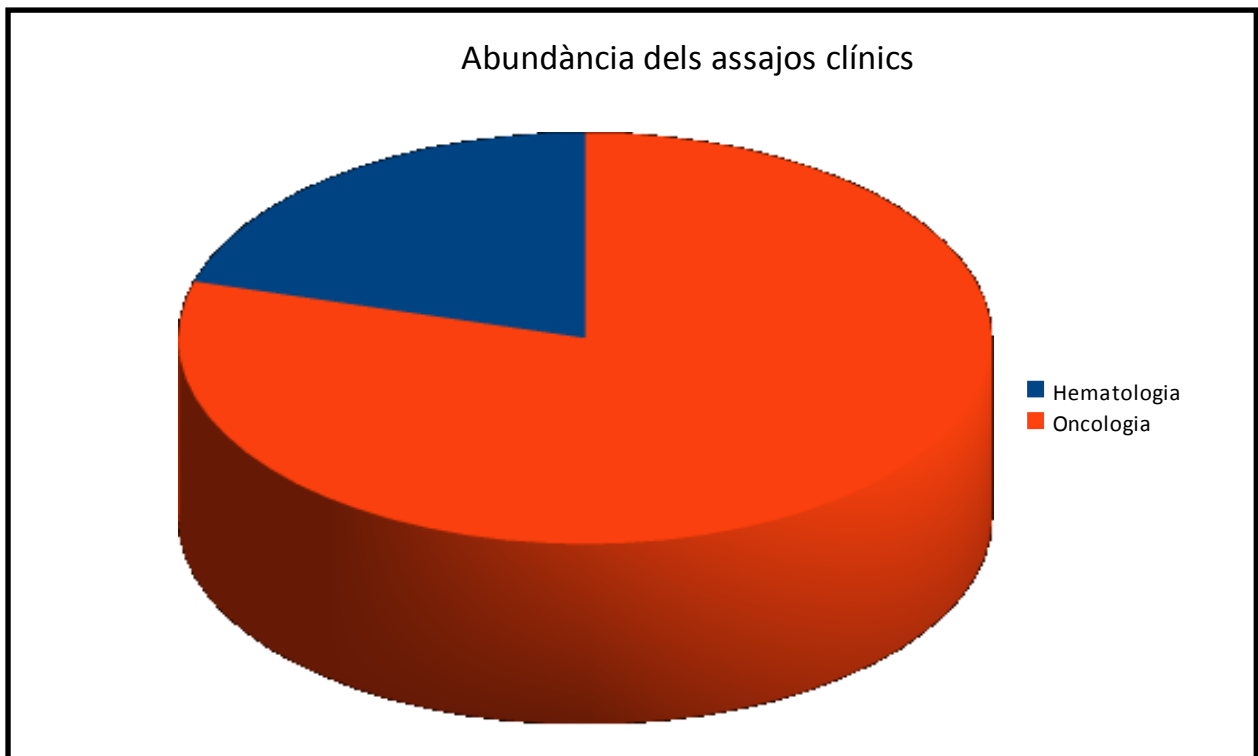


Figura 17. Gràfic sobre els assajos d'hematologia i oncologia

Actualment a l'Hospital Clínic de Barcelona hi ha un 79% d'assajos d'Oncologia, i la resta, un 21% són d'Hematologia. Un dels motius possiblement és que la població presenta moltes malalties oncològiques comparat amb les hematològiques, és a dir, a nivell oncològic hi ha molta diversitat de malalties, com el càncer de pit, el càncer de pell, el càncer d'úter... en canvi a nivell hematològic hi ha menys malalties que es presentin a un percentatge elevat de la població, com la leucèmia,

l'anèmia, l'hemofília... que són unes malalties que afecten la població, però no amb un percentatge tan elevat com les malalties oncològiques. No per això són menys importants, però es fan menys assajos (Dades extretes de l'Hospital Clínic de Barcelona, de l'any 2009-2010).

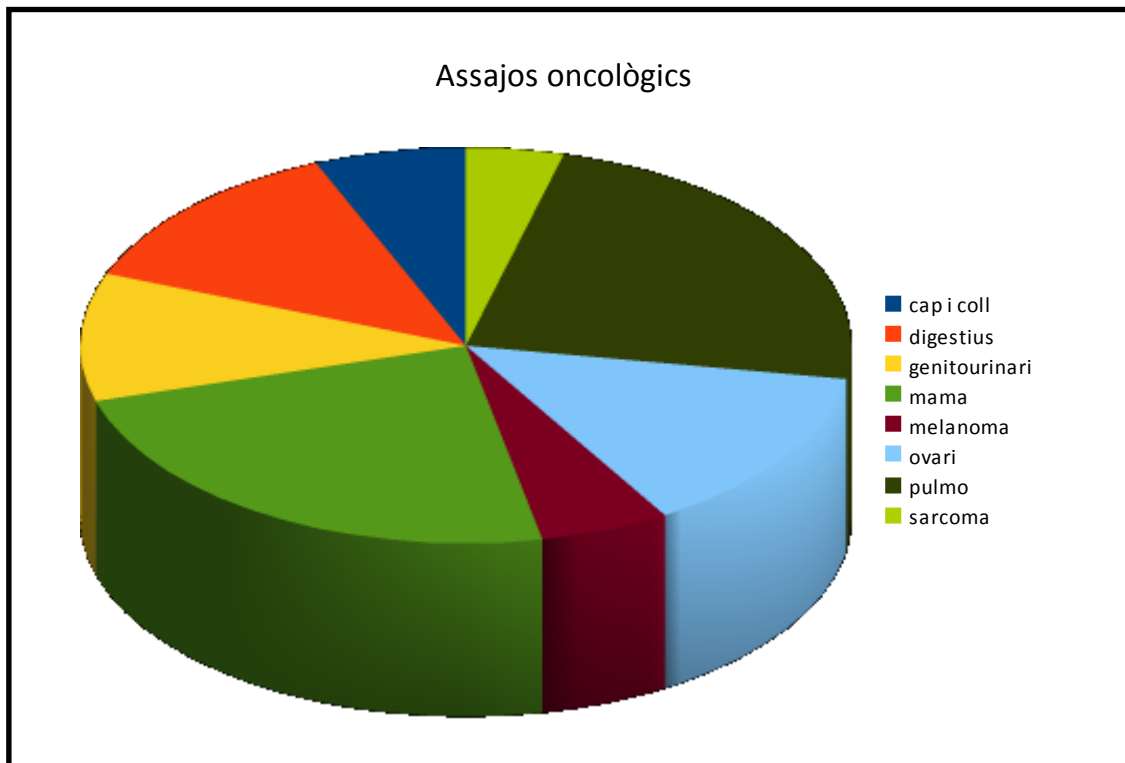


Figura 18. Gràfic que mostra els assajos d'Oncologia

En aquest gràfic (Fig. 18) hi ha representats els 228 assajos clínics d'oncologia. A l'Hospital Clínic s'estan portant a terme assajos sobre les següents malalties;

- Càncer de pulmó un 24%.
- Càncer de mama un 24%.
- Càncer d'ovaris un 14%.
- Càncer digestiu un 13%.
- Càncer Genitourinari (sistema reproductiu i el sistema urinari) un 10%.
- Càncer de cap i coll un 6%.
- Càncer de sarcoma (tumors malignes del teixit conjuntiu) un 4%.

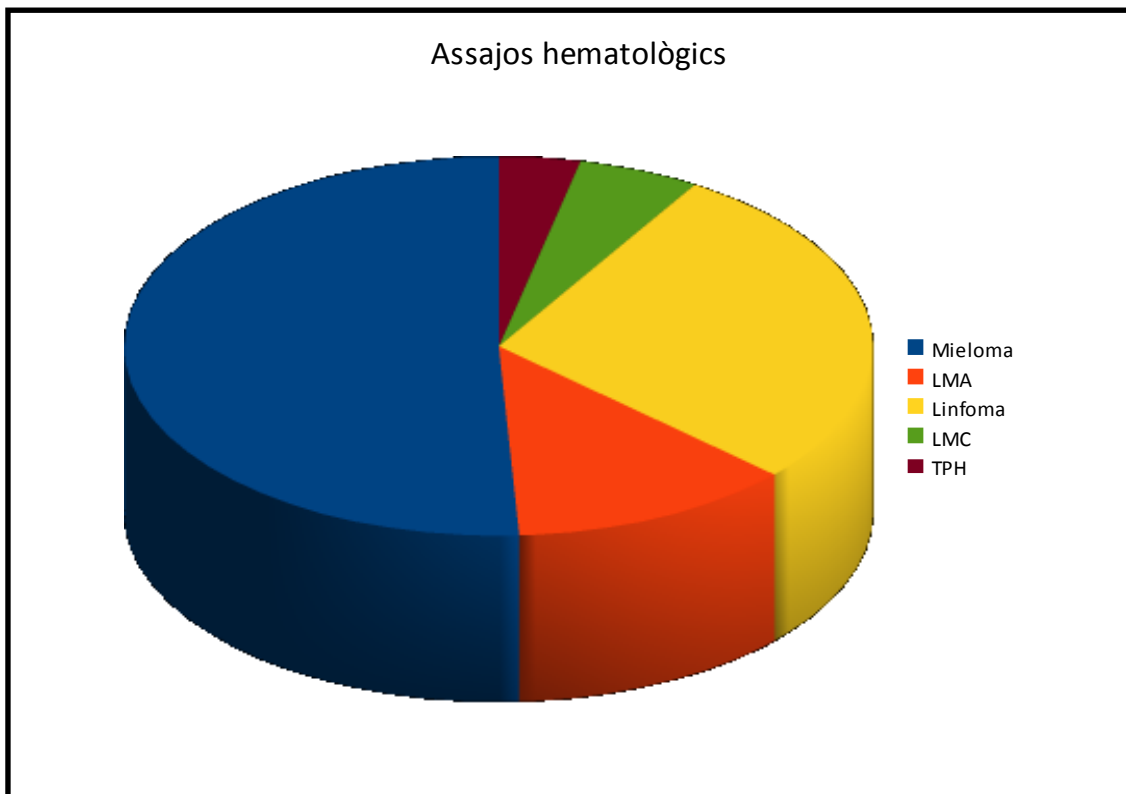


Figura 19. Gràfic sobre els assajos d'hematologia

A l'Hospital Clínic es realitzen 59 assajos clínics d'Hematologia (Fig.19) :

- Mieloma (tumor de la medul·la espinal, especialment, de la medul·la òssia) un 51%.
- Linfoma (càncer en el sistema limfàtic que forma part del sistema immunitari del cos humà. També conegut com càncer de tumors sòlids, ja que així es diferencia de les leucèmies) un 28%.
- LMA, Leucèmia mieloide aguda (és un tipus de càncer pel qual la medul·la òssia produeix mieloblasts (glòbuls blancs), glòbuls vermells o plaquetes anormals) un 12%.
- LMC, Leucèmia mielògena crònica (producció massiva de glòbuls blancs) un 5%.
- TPH, Trasplantament de precursors Hematopoètics (es refereix al trasplantament d'òrgans) un 4%.

3. COM ES DISSENYA UN NOU FÀRMAC ?

Avui dia s'utilitzen sis mètodes per dissenyar nous fàrmacs;

El disseny racional de molècules:

Rational drug design.

Actualment s'estableix una relació entre SAR² (l'estructura i l'activitat d'una molècula).

El que es fa és dissenyar una molècula amb una estructura i una composició química (que és el que determina l'activitat de la molècula) concretes.

Es pot fer per mitjà de l'ordinador una representació esquemàtica que ens permeti establir relacions, com per exemple els enllaços, punts on es repel·len... i a partir d'aquí s'intenta sintetitzar la molècula en els laboratoris.

Per dissenyar molècules per aquest mètode cal que la indústria farmacèutica inverteixi molts diners.

Estudi de molècules creades a l'atzar:

El nom sembla indicar una cosa poc seriosa, però és un molt bon mètode. És molt rendible a nivell econòmic ja que és molt barat. Senzillament s'han de realitzar un conjunt de proves per descobrir una nova molècula, que valoren l'eficàcia i la funcionalitat que tenen les diferents molècules creades.

Un exemple ben clar va ser el descobriment de la penicil·lina (Fig.21) o bé el descobriment de l'efecte antidepressiu del liti, quan s'estava intentant millorar la solubilitat de l'àcid úric en aigua. El mateix va passar amb els edulcorants, com la sacarina (Fig.22). Van ser descoberts de casualitat per un grup de químics que van provar el gust tocant-se la boca, mentre fumaven o prenien un cafè, després d'haver-se embrutat les mans amb aquests producte.

Per tant aquest mètode consisteix en provar combinacions de substàncies químiques, com els compostos, i observar la funcionalitat que poden tenir.

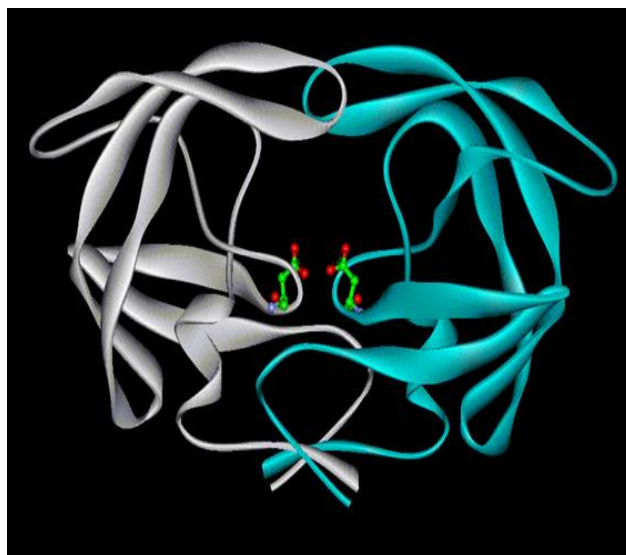


Figura 20. Representació esquemàtica del fàrmac



Figura 21. Penicil·lina



Figura 22. Sacarina

Tamisatge de productes naturals:

Consisteix en l'obtenció de fàrmacs a partir d'espècies vegetals com les plantes.

Durant un temps aquesta font no s'utilitzava ja que la societat només utilitzava els mètodes que es podien justificar científicament (per mitjà del mètode científic) i no es valoraven els medicaments que es podien arribar a obtenir a partir de la natura.

Actualment un 40% dels medicaments s'obtenen d'algun derivat natural.

Molts grups d'investigadors treballen en hivernacles i es dediquen a aïllar, purificar i identificar (Fig.22) noves estructures químiques que poden ser útils per crear nous fàrmacs.



Figura 22. Tamisatge

Modificar molècules conegudes:

Tal com indica el seu nom, consisteix a modificar medicaments que ja existeixen, i en principi l'objectiu hauria de ser millorar l'eficàcia i seguretat del fàrmac. Però com tot, això és un negoci i el que volen és obtenir molts més beneficis. Com ho fan ? Doncs el que intenten és millorar el fàrmac, però per tal de poder desbancar el medicament existent i així treure'l del mercat i comercialitzar el nou.

És el que va passar fa poc amb el medicament "Dalsy", que va passar a anomenar-se "Junifen". Pràcticament són el mateix medicament, però el Junifen conte menys sucres que el Dalsy.



Figures 23.

- a. El medicament Dalsy
- b. El medicament Junifen

Biotecnologia:

És la tècnica més moderna per dissenyar fàrmacs, ja que requereix l'ús d'una tecnologia molt avançada i precisa (Fig. 24). Consisteix en la clonació genètica per obtenir certes cadenes peptídiques (proteïna formada per un conjunt de pèptids que són els aminoàcids).

Per mitjà d'això es poden crear nous fàrmacs, tot i que de cada 5.000 molècules només una arriba a ser un fàrmac que es pot comercialitzar.

Actualment només s'obté un fàrmac per aquest mètode, però com que és una tècnica molt nova s'ha de practicar i perfeccionar.



Figura 24. Laboratori on és realitzen investigacions en biotecnologia

El genoma humà:

Passa el mateix que amb la biotecnologia, és un mètode molt modern el qual requereix encara molta investigació.

Actualment ja hi ha la seqüenciació del genoma, és a dir es coneixen els gens. Ara el que estan buscant és la relació gen-malaltia (la manifestació d'un gen concret (Fig.25) fa que una persona pateixi una malaltia concreta).

En un futur quan es conegui aquesta relació es podran dissenyar fàrmacs a la carta, és a dir, un fàrmac personalitzat, concret per a cada persona i per a cada malaltia que es pugui manifestar. De moment això només són idees que s'estan portant a terme en laboratoris i centres especialitzats en aquests estudis del projecte genoma humà, per mitjà de l'enginyeria genètica, entre altres mètodes.

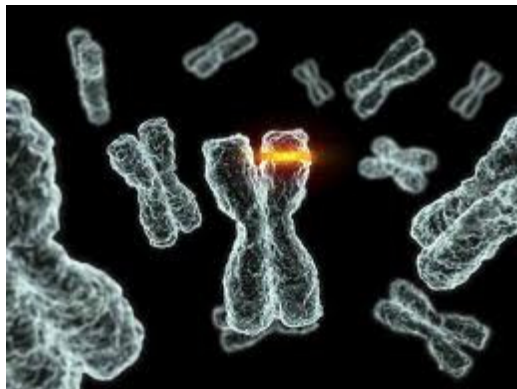


Figura 25. Conjunt de cromosomes, marcat amb taronja es destaca un gen

4. HISTÒRIA DELS ASSAJOS CLÍNICS

El primer assaig clínic que es va fer públic fou un experiment del cirurgià escocès James Lind, el 1747, quan treballava per a la Marina Britànica. En el vaixell era l'encarregat d'atendre als malalts que patien l'escorbut. En aquella època no hi havia gaire medicaments i per això ell va donar-los cítrics, com la llimona. James Lind (Fig.26) va observar que els malalts que havien ingerit cítrics van ser els que es van curar més ràpid de l'escorbut (malaltia provocada per falta de vitamina C, els cítrics contenen aquesta vitamina).



Figura 26. James Lind administrant cítrics als malalts

El segon assaig fou el primer realitzat de manera aleatòria.

Va ser dissenyat per l'estadístic anglès Austin Bradford Hill, l'any 1948. Tractava sobre la tuberculosi (és una malaltia infecciosa provocada pel *Mycobacterium tuberculosis* que pot afectar qualsevol òrgan, però sobretot els pulmons. Els malalts de tuberculosi se'ls van desferent els òrgans i els expulsen a l'exterior per mitjà de la tos.)

Els experiments clínics van començar a tenir repercussions ètiques a partir de les dècades de 1930 a 1940. Durant el regnat Nazi. Aquests es dedicaven a fer experiments mèdics sense tenir cap precaució ni seguir cap protocol, senzillament seleccionaven un conjunt de membres (presoners i jueus els quals eren considerats com a enemics) i amb aquests, experimentaven qualsevol cosa. La majoria de casos fracassaven, per tant tractaven als subjectes dels experiments com a objectes: un cop és utilitzat es llença.

Èticament estava molt mal vist, ja que era violar la dignitat de la persona, però en aquella època això no es tenia en compte, senzillament es volia experimentar sense que importessin les conseqüències.

Aquests fets han repercutit, de manera que actualment encara hi ha molta gent que no confia en els assajos clínics ni en les investigacions mèdiques. Creuen que és utilitzar persones "com a conillets d'índies", i si els resultats són negatius doncs fer com els nazis. Avui dia no passa això. És cert que pot morir gent en un assaig clínic, però si mor és perquè la medicació no ha estat prou eficaç en el seu cas; ningú està obligat a participar en un assaig clínic.

5. IMPLICACIONS ÈTIQUES DELS ASSAJOS CLÍNICS

Fins fa poc els assajos clínics eren èticament molt mal vistos, però per sort actualment una de les condicions del protocol d'un assaig clínic és que ha de ser èticament correcte, per tant s'han de respectar els valors ètics.

“Tot el que pot ser tècnicament possible no té perquè ser acceptat èticament”³

Actualment els principals dilemes ètics són :

El tracte que es dóna als pacients.

Hi ha un cert percentatge de la població que no confia plenament en les entitats mèdiques, desconfien que el personal d'infermeria estigui dotat i qualificat al cent per cent per poder realitzar aquesta feina. Una de les alternatives que es proposa és que l'investigador de l'assaig s'encarregui de supervisar-los mentre atenen un pacient. Els membres del personal d'infermeria, però, no saben que els observen, ja que podrien tenir una conducta diferent. Si el personal sanitari no ho fa de la manera correcte, és substituït per una altre membre que sigui més apte per realitzar aquesta feina.

El tracte que es dóna a les famílies dels pacients.

La decisió d'entrar o no en un assaig clínic l'ha de prendre el pacient, tot i que sovint hi ha membres de la família que necessiten atenció psicològica, ja que els afecta molt que una persona s'involucri en un assaig.

La majoria de les persones creuen que ningú procura per vetllar en aquest aspecte, però en realitat hi ha a la disposició de les famílies molts psicòlegs disposats a ajudar-los, no només a la persona que s'involucra a l'assaig, sinó a tota la família.

Comitè Ètic d'Investigació Clínica.

Actualment per dur a terme un assaig clínic s'ha de seguir el protocol, i perquè es pugui desenvolupar cal que sigui acceptat, entre d'altres membres, pel CEIC (Comitè Ètic d'Investigació Clínica), que verificarà l'interès de l'investigador i la relació de risc/ benefici, i observarà que es compleixin les BPC (Bones Pràctiques Clíniques).

Ezekiel Emanuel⁴ (Fig. 27) va proposar set requisits per avaluar l'ètica d'un assaig clínic :



Figura 27. Ezekiel Emanuel

- **Valor:** ha de tenir importància a nivell social i clínic. Fa referència a que els resultats que s'obtinguin han de millorar la salut, el benestar i donar informació a la població.
- **Validesa científica:** ha de definir que no es pot dur a terme cap estudi que estigui mal dissenyat. Per tant s'han d'utilitzar mètodes i pràctiques que siguin segurs i hagin estat acceptats.

- **Selecció equitativa dels subjectes:** hi ha d'haver uns criteris concrets a l'hora d'incloure un subjecte en un assaig.
- **Risc/ Benefici:** en un principi no saben quina serà la relació entre riscos i beneficis; sempre s'ha d'intentar que es minimitzin els riscos i així poder augmentar els beneficis.
- **Avaluació independent:** a part de l'avaluació que realitzen els investigadors, també cal que se'n realitzi una des de l'exterior, per així poder comprovar que es compleixen els requisits ètics i garantir a la població que les persones inscrites en els assajos seran tractades èticament, i no només com a mitjans.
- **Consentiment informat:** per formar part d'un assaig, qualsevol persona ha de saber on es fica, és a dir, ha de veure que l'assaig clínic ha de ser compatible amb els seus valors, interessos i preferències. El consentiment l'informa que pot prendre decisions racionals i lliures, que mai la poden obligar a fer res que no vulgui.
- **Respecte als subjectes:** com indica el seu nom s'ha de respectar el subjecte en qualsevol moment i per això s'han establert cinc punts:

1. El subjecte pot canviar d'opinió i retirar-se quan vulgui.
2. S'ha de respectar la seva privacitat, és a dir, administrar de forma correcta la informació confidencial.
3. Si durant l'assaig s'obtenen noves dades sobre riscos i beneficis, se l'ha d'informar.
4. S'ha d'informar els subjectes sobre els coneixements científics que s'obtenen de la investigació.
5. A mesura que avança l'estudi s'ha d'anar procurant pel benestar dels subjectes.

4. Cap del departament de Bioètica del Centre Clínic dels Instituts Nacionals de la Salut (NIH, és un campus d'investigació clínica que es troba a Maryland, els Estats Units)

6. ORGANITZACIÓ DELS ASSAJOS CLÍNICS



Figura 28. Logotip de l'Hospital Clínic

The image shows a vertical informational sign with a grid layout. The sign is divided into four main horizontal sections, each labeled with a level (P1, P2, P3, P4) on the left. The text on the right describes the departments and services for each level. The P3 section is highlighted with a dark green background.

P4	Neurologia: Hospitalització, Cures Intermèdies i Hospital de Dia
P3	Institut de Malalties Hematològiques i Oncològiques: Hospital de Dia, Administració, Gestió de Pacients i Treball Social
P2	Pneumologia: Hospitalització i Àrea Medicoadministrativa
P1	Unitat de Reanimació / URPA

Figura 29. Plafó Informatiu

A la tercera planta, és on trobem els assajos clínics d'oncologia i hematologia. La sala s'anomena "zona de noves teràpies" i és on es realitza l'administració de la medicació, on hi ha els diferents protocols emmagatzemats, etc.

En primer lloc només entrar hi trobem la secretaria (Fig. 30 - 31). Aquí és on es realitzen tots els tràmits relacionats amb els pacients, és a dir, a l'ordinador hi ha guardats tots els historials de cada assaig. La secretària és l'encarregada de donar les hores correctes als pacients, en funció de l'assaig al que pertanyen. Per exemple: en un assaig en el qual s'hagi de fer quimioteràpia, el pacient haurà de venir un cop al mes. La secretària s'encarrega de fixar-li un dia i una hora cada mes. A més, és l'encarregada d'anotar les dades personals dels pacients, com el telèfon, el carrer, etc.



Figura 30. Plafó que ens indica que hi ha la zona de secretaria.

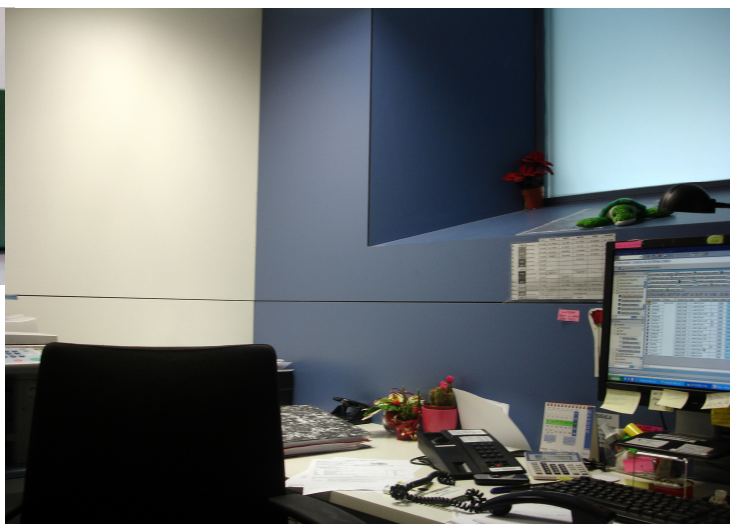


Figura 31. El despatx de la secretària

Al principi sembla que la feina de secretària és molt senzilla. Si ho ets durant una hora t'adones que no és tan senzill com sembla. Cada cinc minuts entra un pacient i la secretària ha de comprovar que és el pacient correcte, és a dir, el subjecte de l'assaig nº X . A més, no para de rebre trucades, que a vegades són pacients dient-li que no podran assistir a la cita que tenien donada, i per tant, els ha de canviar el dia i l'hora. També rep trucades dels laboratoris (dient-li que els anàlisis que van enviar ja han estat analitzats), del magatzem de farmàcia (dient que ja han rebut els diferents medicaments d'un assaig), dels promotors de l'assaig.

"És una feina en la qual s'ha d'estar sempre molt atent, ja que un petit error pot tenir grans repercussions." Frase que va dir la Cristina, secretària de noves teràpies, la qual em va permetre fer de secretària durant una estona.



Figures 32. Petit magatzem

Hi ha una zona que es coneix com el magatzem (Fig.31), és una petita sala on hi ha material (guants, pinces, xeringues, vasos) i els medicaments es troben en un altre magatzem que es situat a la zona de farmàcia. Cada dia es fa un control dels medicaments que hi ha. Abans que arribin els pacients, el membre de farmàcia, que solen ser les infermeres, seleccionen els medicaments que necessitaran per aquell dia (Fig.33).



Figura 33. Neveres que contenen els medicaments



Figura 34. Petita mostra de totes les carpetes de protocols i fitxes de pacients que tenen



Figura 35. Zones on es realitza l'administració dels medicaments.



Figura 36. Zona de noves teràpies (on hi ha les infermeres i on s'administren els fàrmacs)



Figura 37. Zona de control individual de cada pacient durant l'administració del fàrmac



Figura 38. Instrument que s'utilitza per administrar alguns fàrmacs



Figures 39. Màquines centrífugues



Figura 40. Contenidors blaus : Són les seves escombraries. N'hi ha molts, ja que cadascun conté uns residus concrets.



Figura 41. Pràctiques realitzades durant la meva estada a l'Hospital Clínic

7. ESTUDI DEL GRAU DE CONEIXEMENT QUE TÉ LA POBLACIÓ RESPECTE ELS ASSAJOS CLÍNICS

Metodologia: s'ha realitzat una enquesta amb les següents preguntes.

- Què és un assaig clínic?

A Un assaig clínic és un test clínic lliurat a una mostra de població per determinar el grau de coneixença d'un grup concret de persones sobre un referent mèdic

B Un assaig clínic és un estudi que permet als metges determinar si un nou tractament o medicament contribuirà a prevenir, detectar o tractar una malaltia.

C Un assaig clínic és un conjunt de proves que es realitzen quan un medicament ja es comercialitza, per comprovar-ne l'eficàcia

- Quin assaig clínic és més abundant actualment ?

A Melanomes (càncer de pell)

B Càncer de mama (càncer de pit)

C VIH (Sida)

- Les persones que participen en un assaig clínic són conillets d'índies ?

- El medicament que es subministra als pacients és una droga o un fàrmac ?

- Qui col·labora en un assaig clínic ?

- Participaria en un assaig clínic ?

- Quina és la finalitat d'un assaig clínic ?

En l'annex 3 hi ha un model de l'enquesta realitzada.

Mostra enquestada:

L'enquesta s'ha realitzat a 96 persones adultes entre 35 i 55 anys independentment del seu sexe i de la seva professió, és a dir l'enquesta no s'ha centrat amb unes professions concretes. Ha estat realitzada a les comarques del Barcelonès, Osona i Vallès Oriental.

Resultats i conclusions:

Anàlisi de resultats de les 96 enquestes realitzades.

Anàlisi i desglossament de les enquestes :

Nº	Què és un assaig	Més abundant	Conillets	D / F	Qui col·labora en un assaig?
1	B	A	Si	Fàrmac	Voluntaris Sans
2	C	B	No	Fàrmac	Personal Qualificat i voluntaris
3	B	C	No	F = D	Voluntaris
4	B	A/B/C	No	Fàrmac	Metges,persones carrer+malalts
5	B	A	No	F = D	Equip mèdic, voluntaris
6	B	B	No	Fàrmac	Metges i pacients
7	B	C	No	Fàrmac	Voluntaris anònims
8	B	A	Si	Fàrmac	Voluntaris
9	B	A	No	Fàrmac	Persones que tenen algun problema
10	B	C	No	Fàrmac	Persones sanes
11	B	A	No	D = F	Persones sanes i metges
12	B	C	No	Fàrmac	Pacients, voluntaris, metges i indústria farmacèutica
13	B	B	No	Fàrmac	Pacients, metges, ind.farma
14	B	B	No	Fàrmac	Metges, pacients, ind.farma
15	A/B/C	A/B/C	Si	Fàrmac	Pacients, metges
16	B	C	No	Fàrmac	Pacients
17	B	C	No	Fàrmac	Persones prèviament avisades
18	B	A	Si	Fàrmac	Metges,pacients i ind.farma
19	B	C	Si	D = F	Metges,pacients i ind.farma
20	B	A	N / S	Fàrmac	Voluntaris i metges
21	B	C	Si	Fàrmac	Voluntaris
22	B	C	No	Fàrmac	Voluntaris
23	B	C	No	Fàrmac	Voluntaris
24	A	C	No	Fàrmac	Població + laboratoris
25	B	A/B	No	Fàrmac	Metges,pacients, hospitals i laboratoris
26	B	A	Si	Fàrmac	Voluntaris
27	B	B/C	No	Depèn malaltia	Laboratoris i ind.farma
28	B	C	No	Fàrmac	Persones amb la malaltia
29	B	C	Si	Fàrmac	Persones
30	B	C	Si	Fàrmac	Metges,pacients i voluntaris
31	B	B	Si	Fàrmac	Metges, investigadors i voluntaris
32	B	C	No	Fàrmac	Metges i voluntaris
33	B	C	No	Fàrmac	Investigadors i voluntaris
34	B	B	Si	Fàrmac	Voluntaris
35	B	C	Si	Droga	Homes i animals
36	B	B	No	D = F	Metges i persones
37	B	C	Si	Fàrmac	Voluntaris
38	B	C	Si	Fàrmac	Malalts
39	B	B	Si	Fàrmac	Metges, laboratoris i pacients
40	B	C	Si	Fàrmac	Metges,voluntaris i ind.farmacèutica
41	B	C	Si	D = F	Metges,població i ind.farma
42	B	A	No	D= F	Pacients i voluntaris
43	B	A	Si	D = F	Metges i persones
44	B	B	No	D= F	Voluntaris
45	B	B	No	Fàrmac	Tothom
46	B	B	No	D = F	Voluntaris
47	B	A	No	D = F	Voluntaris i metges
48	B	A	No	D = F	Voluntaris
49	B	B	No	Fàrmac	Qui està interessat
50	B	A	No	D = F	Pacients

51	B	B	No	Fàrmac	Pacients i voluntaris
52	B	C	Si	Fàrmac	Estudiants, personers i malalts
53	B	A/B/C	No	Fàrmac	Metges, pacients i ind.farma
54	B	C	No	Fàrmac	Metges, pacients i ind.farma
55	B	B	No	Fàrmac	Metges, pacients i ind.farma
56	B	B	Si	D = F	Persones
57	B	C	Si	Fàrmac	Metges, pacients i ind.farma i comitè bioètic
58	B	B	No	Fàrmac	Metges, pacients i voluntaris
59	B	C	Si	Fàrmac	Voluntaris
60	B	C	Si	D = F	Metges i pacients
61	B	C	Si	Fàrmac	El que el fa i el que li fan
62	B	A	Si	Fàrmac	Voluntaris (malalts o no)
63	B	A	No	Fàrmac	Metges, pacients i ind.farma
64	B	C	No	Fàrmac	Voluntaris
65	B	A	No	D = F	Metges, pacients, ind.farma i voluntaris
66	B	A/B/C	No	Fàrmac	Metges, pacients i ind.farma
67	B	C	Si	Fàrmac	Metges i voluntaris
68	B	C	Si	Fàrmac	Malalts i metges
69	B	A	No	No sap	Metges, pacients i ind.farma
70	B	C	No	D = F	Metges, pacients i ind.farma
71	B	A	No	Fàrmac	Metges i persones
72	B	A	No	Fàrmac	Voluntaris
73	B	B	No	D = F	Voluntaris
74	B	A	No	D = F	Persones i equip mèdic
75	B	B	No	Fàrmac	Voluntaris
76	B	A	No	D = F	Voluntaris
77	B	C	Si	Droga	Persones
78	B	A	Si	Droga	Metges i conillets índies
79	B	A	No	D = F	Voluntaris
80	B	B	No	D=F	Voluntaris
81	B	B	No	Fàrmac	Col·laboradors i metges
82	B	A	No	D =F	Tothom qui vulgui
83	B	A	No	D=F	Voluntaris
84	B	B	No	D = F	Voluntaris
85	B	C	S/N	D =F	Voluntaris
86	B	B/C	No	F	Investigadors, ind.farma, pacients i metges
87	C	C	No	F i D*	Malalt, metge i laboratori
88	C	C	Si	F	Voluntaris sans i malalts
89	B	C	No	F	Voluntaris, metges, laboratoris farmacèutics
90	B	B	Si	F	Pacients, metges i farmacèutica
91	B	C	No	F	Pacients, metges, farmàcia i especialistes de la salut
92	B	C	No	F	Pacients, metges, farmàcia i investigadors
93	B	A	No	F	Voluntaris malalts o sans
94	B	C	No	F	Malalts
95	B	A	Si	Ns	Metges, laboratoris, malalts, farmacèutiques
96	B	C	Si	D i F	Voluntaris

* Un fàrmac és una droga, però no totes les drogues són fàrmacs.



Figura 42. Escollir entre tres opcions, la definició d'assaig clínic.

La majoria dels enquestats, un 94,8%, han seleccionat la resposta B (un assaig clínic és un estudi que permet als metges determinar si un nou tractament o medicament contribuirà a prevenir, detectar o tractar una malaltia). Hi ha un 3,1% que ha marcat l'opció C (un assaig clínic és un conjunt de proves que es realitzen quan un medicament ja es comercialitza, per comprovar-ne l'eficàcia). És un percentatge molt baix que ha confós la idea. Pensem que es fa un assaig clínic quan el medicament ja es ven, quan en realitat es fa abans de vendre'l.

Un 1,04% (una persona) creu que la resposta correcta és la A (un assaig clínic és un test clínic lliurat a una mostra de la població per determinar el grau de coneixença d'un grup concret de persones sobre un referent mèdic). Per últim, una altra persona creu que les tres opcions són correctes. En principi podríem suposar que és una persona que no sap gens del tema i ha decidit marcar-les totes, però en realitat ha estat un metge, expert en assajos clínics, el qual ha justificat el perquè triava les tres respostes; tot i això ha destacat que l'opció més adient és la B i més si l'enquesta es realitzava a persones del món laboral en general, no a unes professions en concret.

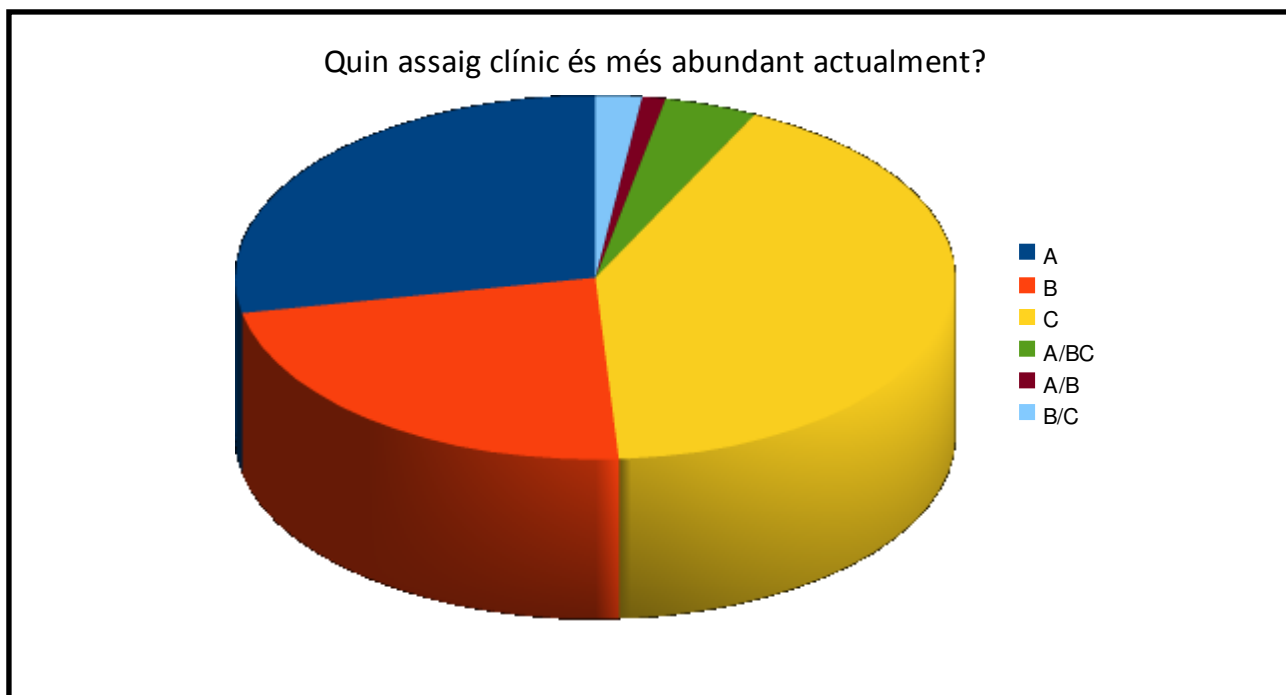


Figura 43. L'abundància de tres assajos clínics concrets :

La majoria de la població enquestada, un 41,67 % considera que actualment els assajos més abundants són els de la sida (el VIH, opció C). Basant-nos en fonts sòlides extretes d'un hospital concret, s'ha pogut deduir que no és la opció correcta. L'opció C, ha estat justificada en la majoria de casos dient que el VIH és una malaltia molt abundant arreu del món i que per tant afecta a moltes persones i a molts països, però de moment no se'n coneix la cura i s'està investigant en ella i en trobar medicaments capaços de curar-la.

Un 28,12% ha seleccionat l'opció A, és a dir, el càncer de pell (melanoma). Aquests actualment no són els més abundants, però en un futur no molt llunyà possiblement ho seran, ja que cada vegada s'estan potenciant més aquests assajos.

En un percentatge semblant a aquest últim, un 22,9% ha seleccionat la resposta B, és a dir, el càncer de pit (càncer de mama). No és estrany que es pensi que és aquest, doncs actualment s'estan detectant molts casos de càncer de pit i per això s'han potenciat els assajos clínics. Tot i que sembla que comencen a disminuir, ja que en els darrers anys la medicina relacionada amb aquesta malaltia ha avançat molt i s'han trobat tècniques eficaces de prevenció i també tractaments que en permeten la cura total, se segueix investigant per intentar trobar una cura que no sigui tan agressiva com la que hi ha actualment, la quimioteràpia entre d'altres. Per això aquesta és l'opció correcta.

Per últim hi ha tres franges que presenten uns percentatges semblants (4,16%, 2,09% i 1,04%) que són aquells enquestats que han seleccionat més d'una opció.

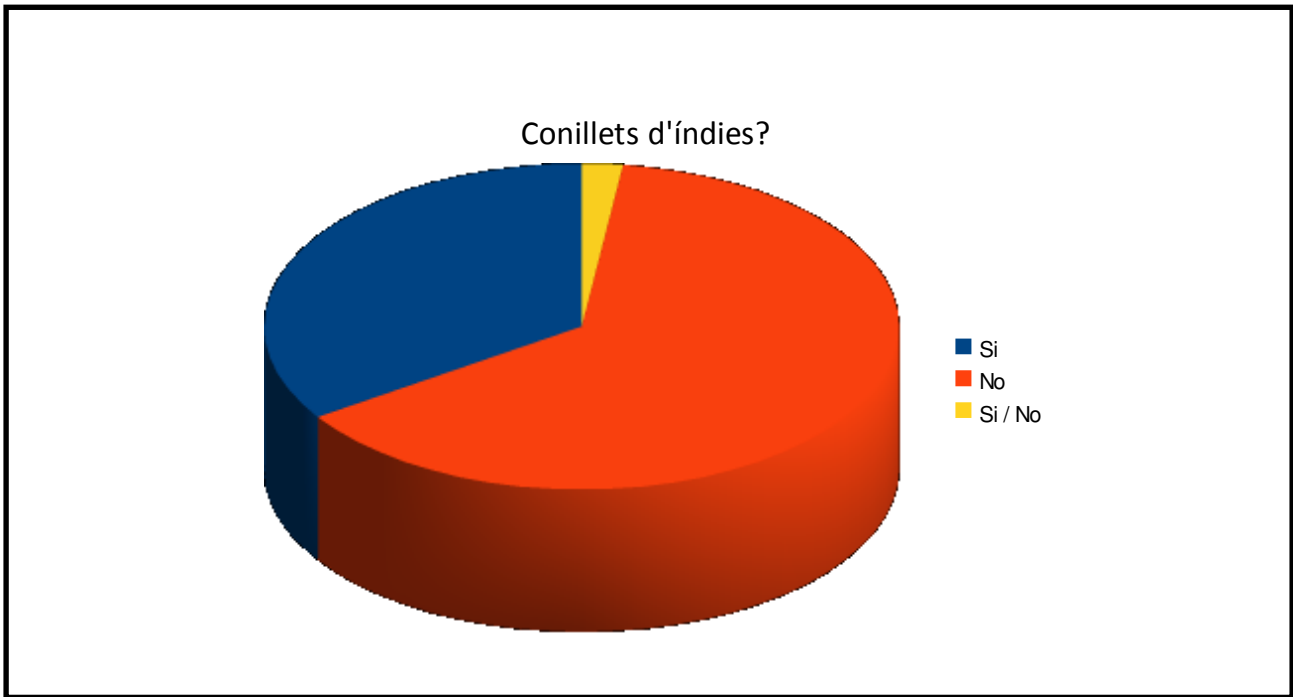


Figura 44. Les persones que participen en un assaig clínic són conillets d'índies?

A simple vista es veu com el color taronja és el més abundant i representa un 63,54% dels enquestats. Aquests opinen que els subjectes d'un assaig clínic no són conillets d'índies, un 34,38% creu que sí, mentre que un 2,8% de la població considera que ni sí ni no. D'aquesta pregunta és no se'n poden extreure conclusions ja que depenen de l'opinió de cadascú. El que sí que es pot dir és que la majoria creuen que els subjectes d'un assaig no són conillets d'índies i ho justifiquen dient que la participació en un assaig clínic és voluntària, és a dir, si una persona decideix participar-hi és perquè vol, ningú l'obliga.

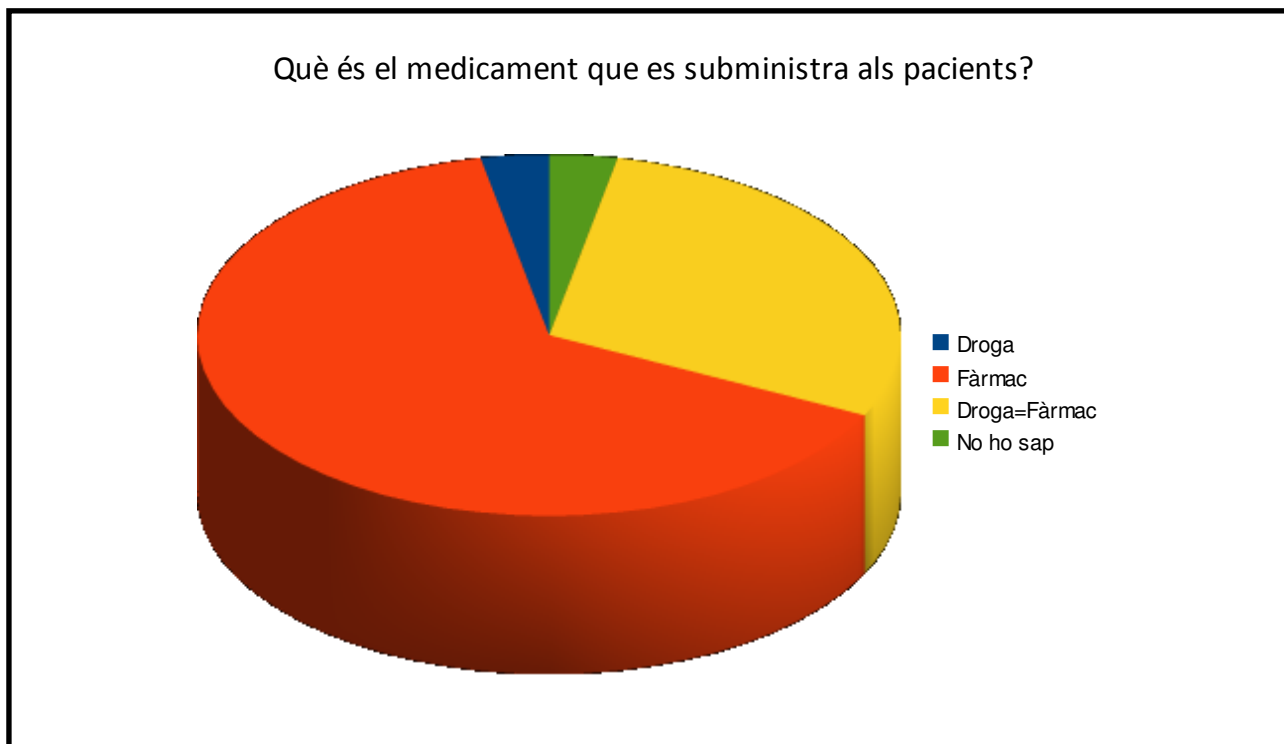


Figura 45. Què és el medicament que es subministra als subjectes d'un assaig clínic, una droga o un fàrmac?

Aquesta pregunta també és molt subjectiva, però és interessant saber l'opinió que en té la població, ja que també s'ha analitzat l'opinió dels metges de l'Hospital Clínic.

Un 64,6% creuen que un medicament és un fàrmac. Aquesta resposta seria la més lògica, ja que és la que tots pensem que és certa, perquè normalment el terme droga l'associem a una substància que perjudica la nostra salut, mentre que un fàrmac el definim com aquella substància que ens beneficia. Un 29,16% considera que una droga és el mateix que un fàrmac. És un percentatge molt elevat i que possiblement és cert, tot dependent de la nostra interpretació. Un enquestat va justificar aquesta resposta així: "una droga és un fàrmac, però no tots els fàrmacs són drogues". També hi ha un 3,12% que opina que el medicament que se'ls subministra és una droga. Deduïm que aquests tenen un concepte diferent de droga, ja que ells no creuen que sigui una substància perjudicial. I el 3,12% restant no ho saben.

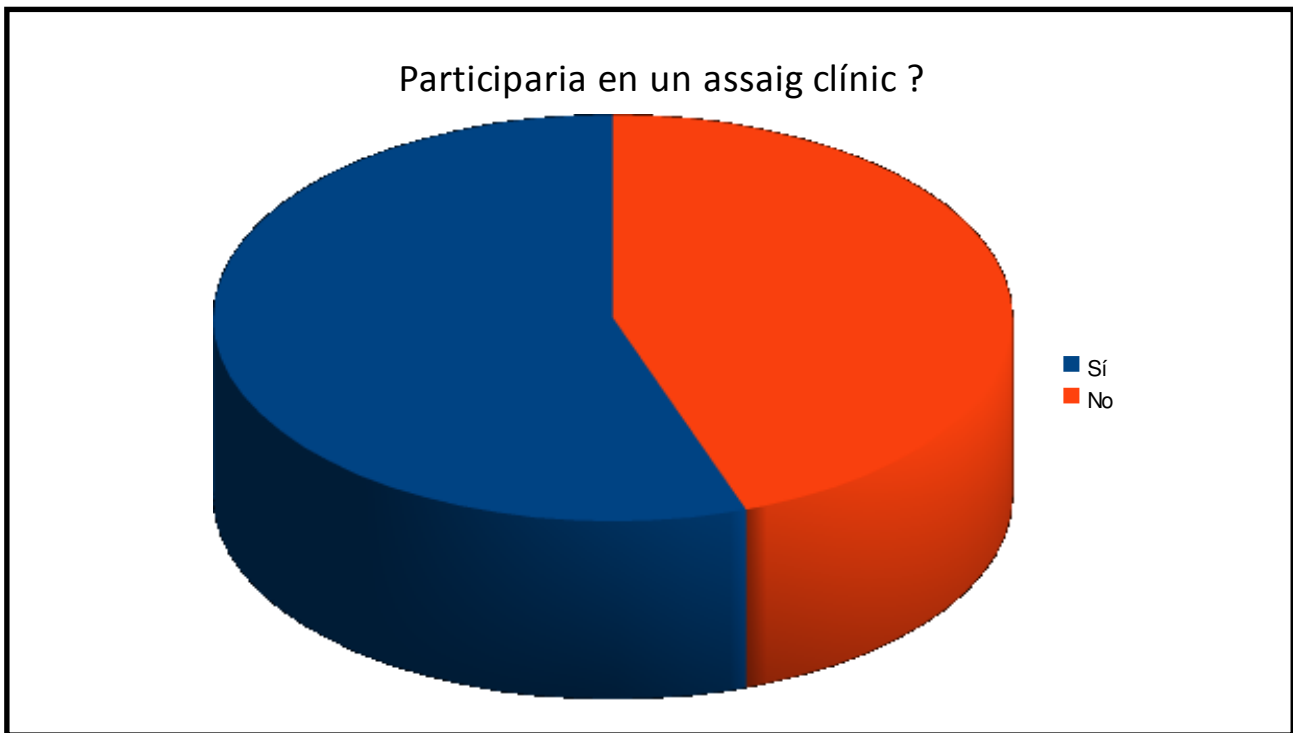


Figura 46. Tots volem que s'avanci en medicina, però quants volem participar en assajos clínics?

En aquesta pregunta, els que responen que "sí" ho justifiquen dient que perquè la ciència avanci cal que tots hi col·laborem és a dir que ens impliquem al màxim per tal de descobrir i avançar en l'àmbit mèdic, i la millor forma fer-ho és participar en assajos clínics. Per altra banda, els que responen "no" pensen que és posar la seva vida en perill això de participar en assajos clínics, ja que és experimentació i per tant ho associen a "fenòmens nous" que no sabem els efectes que poden produir-nos. El que proposen és que es faci amb animals, es dedueix per tant que la majoria no tenen uns conceptes mínims sobre com es fa un assaig, és a dir primer en animals i llavors un cop s'ha vist que produeix un benefici, s'aplica amb humans.

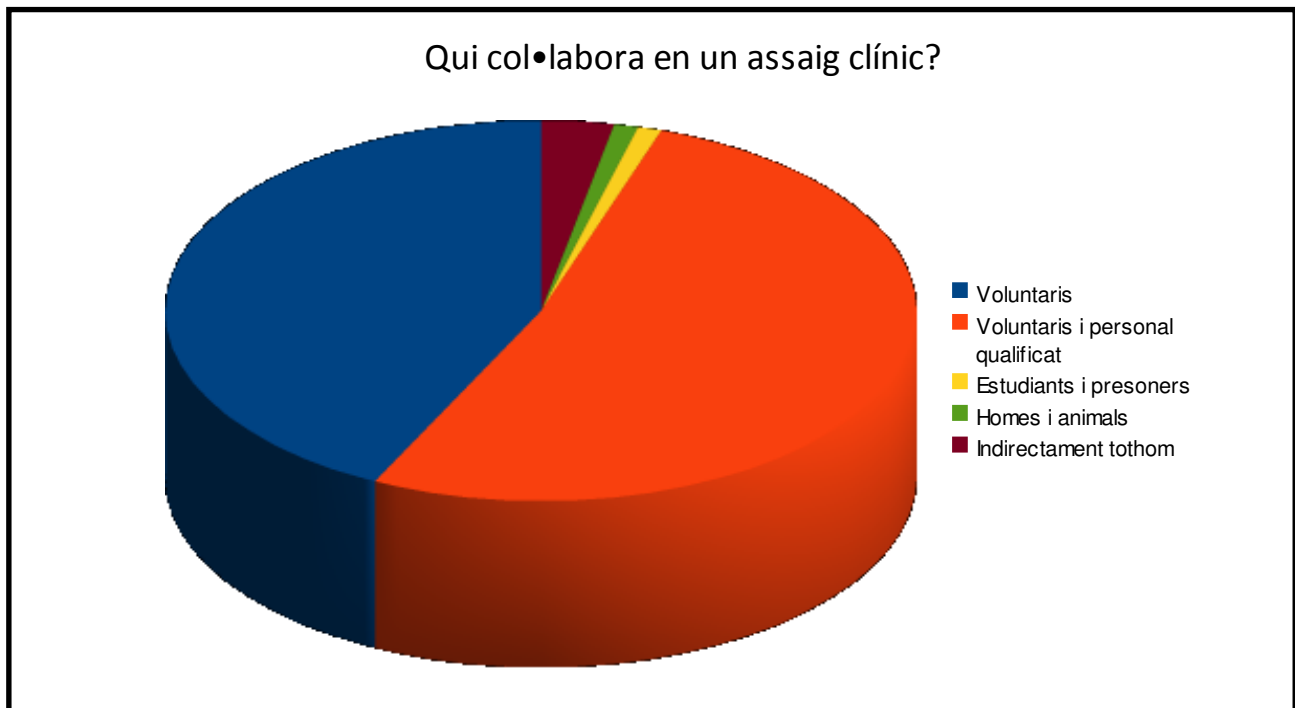


Figura 47. En un assaig clínic ben bé qui hi participa?

La resposta més abundant, un 52,1% ha estat “voluntaris i personal qualificat (metges, la indústria farmacèutica, els laboratoris)”, seguida per un 42,71% de la resposta “voluntaris (malalts i persones sanes)” són les més correctes, ja que un assaig clínic bàsicament hi col·laboren els voluntaris que poden ser malalts o bé persones sanes, i també els mitjans mèdics, és a dir, els metges, infermeres, la indústria farmacèutica... Un 3,12% ha respòs que indirectament tothom hi col·labora, posant per exemple mitjan econòmics, com serien les associacions que recol·lecten diners. Un percentatge molt baix dels enquestats, 1,035%, han respost que els col·laboradors són “homes i animals”, és cert que es necessiten primer animals; però aquests són els que intervenen en la fase Pre-clínica i els homes (referint-se al terme humans), són els que participen en la fase clínic, pròpiament coneguda com assaig clínic.

La resposta més divergent de les altres que s’ha observat en l’enquesta amb un 1,035% ha estat “estudiants, presoners i malalts”. El més probable és que sigui una persona que ha vist moltes pel·lícules sobre nazis, i creu que en l’actualitat realment encara es fa així. És totalment falsa, ja que avui dia totes les persones tenen uns drets que s’han de respectar, i qui col·labora en un assaig és perquè ho ha volgut.

La última pregunta és: “Quina és la finalitat d’un assaig clínic?”. Totes les opinions tenen una relació, és a dir, els enquestats han respost correctament aquesta pregunta, però cadascú ho ha fet a la seva manera. La majoria es basen en que la finalitat d’un assaig clínic és comprovar l’eficàcia d’un medicament, molts proposen que és descobrir nous medicaments, d’altres que la finalitat és salvar a gent, prevenir i tractar una malaltia, etc. Totes són correctes ja que la finalitat principal és salvar vides. I com ho han de fer per salvar vides? Doncs buscant tractaments per eradicar malalties, i per fer això cal trobar nous fàrmacs i comprovar-ne l’eficàcia.

8. CONCLUSIONS

Aquest treball m'ha servit per formar-me i per orientar una mica més el meu futur.

He col·laborat amb l'Hospital Clínic de Barcelona al llarg d'aquest estiu. Al principi pensava que seria molt senzill, que l'únic que havia de fer era observar i prendre anotacions, però en realitat no ha estat així, ja que he hagut d'adaptar-me als seus horaris i a la seva manera de treballar, no podia arribar allà i posar-me a anotar de tot, sinó que havia de col·laborar, posar-me una bata blanca i acompanyar a una infermera durant unes hores, acompanyar la secretària, observar els pacients... He assistit a l'hospital molts dies, durant els quals he après a distingir els assajos segons la fase a la que pertanyen, segons la via d'administració, segons el tipus de medicament, ...

Observant i escoltant s'aprèn molt. Els aspectes clau d'un assaig són la privacitat, l'organització i la cooperació.

1. **La privacitat sempre està per davant de tot:** els pacients en arribar a la sala d'assajos (noves teràpies), en comptes de dir el seu nom, donen el número que se'ls havia assignat. Tot i així, la secretària els crida pel seu nom, ja que els coneix de cada visita i perquè això tranquil·litza els pacients i els dona més seguretat.
2. **Tothom treballa:** en els assajos tota persona que està allà té una feina concreta que és molt important. En un mateix moment et pots trobar una infermera vacunant un pacient, un metge passant informes, metges llegint protocols, la secretària rebent trucades, fins i tot un alumne que ha anat a veure com es fan assajos per poder-ho anotar en el seu treball de recerca ha de treballar.
3. **Superació de dificultats:** quan els resultats són satisfactoris es van superant petites dificultats, com per exemple aconseguir fer desaparèixer efectes secundaris no desitjats.
4. **Són un equip:** quan els resultats no són favorables, no té la culpa una sola persona, sinó tots.

Per últim he volgut analitzar el coneixement que té la població respecte els assajos clínics i he comprovat que la gran majoria d'adults tenen els coneixements bàsics. Tots podem ser potencialment candidats a formar part d'un assaig clínic i per tant cal un bon grau de conscienciació i sensibilització.

Finalment podríem dir que no vivim per experimentar, ni experimentem per viure... suposo que ho fem per millorar les nostres vides.

9. GLOSSARI

AAG: Acontecimientos Adversos Graves.

Són els efectes adversos, secundaris, que pot presentar la medicació.

AEM: Agencia Espanyola del Medicament

Com diu el seu nom fa referència al medicament, per tant han d'aprovar que la molècula que s'administrarà als subjectes pot ser vàlida per considerar-la com a medicament.

BPC: Bones Pràctiques Clíniques.

Normes pel disseny, direcció, realització, compliment, registre, anàlisi i informació d'assajos clínics que assegura que les dades i els resultats que s'obtenen són correctes, creïbles i que respecten els drets del pacients (dret d'integritat i confidencialitat dels subjectes).

CEIC: Comitè Ètic d'Investigació Clínica.

És un comitè independent de cada centre hospitalari, constituït per professionals sanitaris i no sanitaris, que vetlla pel correcte compliment dels principis ètics dels assajos clínics. És l'encarregat d'avaluar els protocols i les incidències durant l'estudi.

CRD: Quadern de Recollida de Dades.

És un quadern on es recullen les dades de cada pacient. Aquests documents són presentats posteriorment al promotor, per tal de fer un control cada un cert període de temps.

DLT: Dosis Limitant de Toxicitat.

La quantitat mínima de medicament que es subministrarà durant l'assaig.

DMT: Dosis Màxima Tolerada.

És la quantitat màxima de medicament que es pot administrar als subjectes de l'assaig.

Guia ICH de les BPC: Conferència Internacional d'Harmonització.

El seu objectiu és inculcar unes normes globals (a Europa, el Japó i els Estats Units) sobre els assajos clínics que s'han de presentar a autoritats reguladores d'assajos, facilitant així l'acceptació de les dades clíniques en tots els països.

Nombre Eudra CT: Nombre Eudra Clinical Trainers.

Base de dades que conté qualsevol assaig clínic que es realitza a Europa. Això comporta que després sigui emmagatzemat. És una forma de control d'assajos.

És un número així: AAAA-NNNNNN-CC

AAAA és l'any de publicació.

NNNNNN és un número de sis dígitos.

CC és el número de control que permet comprovar que el número està ben escrit.

PNT: Procediment Normalitzat de Treball.

És un comitè independent de cada hospital, que vetlla pel correcte compliment dels principis d'actuació en qualsevol investigació. S'encarrega que tothom compleixi les normes, alhora de treballar i que la feina de tothom sigui valorada de la mateixa manera.

Promotor:

Consisteix en l'empresa farmacèutica, la que sol proporcionar els diners per realitzar l'assaig clínic. Tot i rebre el nom de "promotor" no vol dir que sigui l'empresa qui ha descobert el medicament, quasi sempre són en centres d'investigació que l'empresa farmacèutica subvenciona perquè facin la investigació i llavors ells són els que donen el nom al medicament i el comercialitzen, després de l'assaig. El promotor és l'enllaç entre l'Hospital i el centre que descobreix la molècula.

SAR: Structure Activity Relationship.

Pretén establir una relació directa entre l'estructura i l'activitat d'una molècula, per tal que sigui més fàcil el disseny de nous fàrmacs.

TRF: Tècniques Radio Físiques .

Correspon al conjunt de tractaments radio físics que s'han realitzat al pacient.

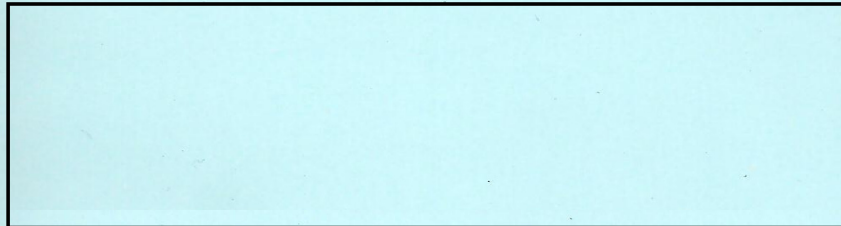
10. ANNEXOS

- Annex 1
- Annex 2
- Annex 3

Iniciales del paciente: ____

Código: ____|____|____|

OVERCOME

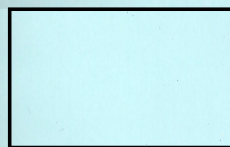


CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

(LA)

¡Importante!

- Use bolígrafo negro
- Utilice letras MAYÚSCULAS
- Rellene todos los apartados, no deje espacios en blanco
(Si faltasen datos escriba: NR = No realizado, NA = No Aplicable, DE = desconocido)
- Tache los errores con una línea horizontal que permita su lectura. NO use LÍQUIDO CORRECTOR
- Las correcciones deben incluir la fecha e iniciales del investigador
- Las fechas se registrarán con el siguiente formato DD/MM/AA



Iniciales del paciente: _____

Código: ____|____|____|

DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANTECEDENTES

1. Fecha de nacimiento:

____/____/____
DÍA / MES / AÑO

2. Sexo: M F

3. Peso:

Kg

4. Talla:

cm

5. Riesgo cardiovascular:

Hipertensión	NO <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/>	
Dislipemia	NO <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/>	
Diabetes	NO <input type="checkbox"/>	SÍ (DIETA/ADO) <input type="checkbox"/>	SÍ (INSULINA) <input type="checkbox"/>
Alcohol (>60g/día)	NO <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/>	
Tabaquismo	NO <input type="checkbox"/>	SÍ <input type="checkbox"/>	EX <input type="checkbox"/>

6. Enfermedad hematológica:

LMA LLA

7. Fecha de diagnóstico:

____/____/____

8. Tratamientos: NO (PASAR A PUNTO 12) SÍ

Línea	Nº ciclos

Fecha último ciclo	____/____/____
--------------------	----------------

9. Dosis acumulada antraciclinas (mg/m²):

10. Radioterapia mediastínica: NO SÍ

11. Dosis radioterapia (Gy) y fecha:

_____ / ____ / ____

12. Enfermedades concomitantes o previas:

Enfermedad	Fecha de diagnóstico	¿Actualmente activa?	
		No	Sí
	____/____/____	____	____
	____/____/____	____	____
	____/____/____	____	____

Annex 2: exemple dels criteris d'inclusió i exclusió de la població d'un protocol sobre un assaig oncològic.

“Selecció de la població de l'estudi

Criteris d'inclusió.

Els pacients només podran entrar a l'estudi si compleixen els criteris següents :

- 1. Pacients d'ambdós sexes majors de 18 anys d'edat.*
- 2. Pacients amb NOM DE LA MALALTIA confirmada per PROVES DE LABORATORI : Aquí si posa la malaltia per la qual es vol fer l'assaig i les proves que justifiquen que una persona presenta la malaltia .*
- 3. No tractats prèviament amb citosines, quimioteràpia ni tractament dirigit per melanoma en estadi IV. : Es posa melanoma ja que és un assaig d'oncologia.*
 - Si un pacient ha rebut un tractament paral·lel, haurà de transcórrer almenys 30 dies des de l'última dosi. Si un pacient ha rebut una vacuna com a tractament paral·lel, haurà de transcórrer a menys 6 mesos des de l'última dosi.*
- 4. Estat funcional de l'ECOG de 0 ó 1. : grup cooperatiu d'oncologia (ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group).*
- 5. Esperança de vida, mínima de 3 mesos.*
- 6. Malaltia mesurable (segons els criteris de RECIST 1.1*): que es pugui determinar el grau d'afectació de la malaltia.*
- 7. Funcions hematològiques, renal, hepàtica i de coagulació suficients segons anàlisis de laboratoris efectuats en els 21 dies previs a l'inici del tractament.*
 - Recompte absolut de neutròfils.*
 - Recompte de plaquetes.*
 - Hemoglobina.*
 - Creatinina sèrica.*
 - Bilirrubina total*

* Response Evaluation Criteria In Solid Tumors Criteris d'Avaluació en la Resposta de Tumors Sòlids 1.1 (ja que és la modificació del RECIST 1.0. Va ser publicat el gener del 2009.)

8. *Pressió arterial ben controlada, sense medicació antihipertensiva. Els pacients no poden tenir antecedents de crisis d'hipertensió ni de encefalopatia hipertensiva.*
9. *Els mascles fèrtils han d'utilitzar un mètode anticonceptiu eficaç durant el tractament i durant al menys els 3 mesos següents quan hagi acabat, seguint les instruccions del seu metge.*
10. *Las dones premenopàusiques i les que siguin menopàusiques des de fa almenys 2 anys, han de presentar un prova d'embaràs amb el resultat negatiu. Les dones premenopàusiques han de comprometre's a utilitzar un mètode anticonceptiu acceptable des del moment de la prova d'embaràs negativa fins 90 dies després de l'última dosi del fàrmac de l'estudi. Les dones no fèrtils poden ser incorporades si ha estat esterilitzades quirúrgicament.*
11. *Abans de la inclusió en el estudio, s'ha d'obtenir el consentiment informat per escrit del pacient.*

Criteris d'exclusió.

Els pacients no podran participar en l'estudi si compleixen qualsevol de les següents condicions :

1. *Lesions conegudes del SNC (Sistema Nerviós Central), excepte metàstasis cerebrals tractades, asimptomàtiques no progressives. La metàstasis cerebral tractada es defineix com les que no presenten signes de progressió o hemorràgia segons el que ha estat determinat per mitjà d'una exploració física i estudis d'imatge cerebral durant el període de selecció. El de les metàstasis cerebrals s'hauran de completar almenys 4 setmanes abans del dia 1 i pot consistir en radioteràpia cerebral total (RTCT), radio cirurgia (RC, de rajos gamma) o una combinació que el metge responsable del tractament consideri adequada. La dexametasona s'ha de suspendre al menys 3 setmanes abans del dia 1. Els pacients amb metàstasis en el SNC tractats per mitjà de resecció quirúrgica i biòpsia cerebral realitzada en els 3 mesos anteriors al dia 1.*
2. *Lactato deshidrogenasa. : Un enzim concret que pot contenir algun medicament que es prengui el pacient i que es pot detectar pràcticament en qualsevol teixit del cos.*
3. *Els pacients amb proteïnúria inferior a 1, segons la prova de tira reactiva en orina hauran de*

recollir l'orina de 24h per l'avaluació quantitativa de la proteïnúria. Els pacients amb proteïnes en orina de 24h no podran participar en l'estudi. : Una prova molt senzilla de fer, però que d'aquesta en pot dependre si entrar o no en un assaig.

- 4. Dones embarassades, en període de lactància o no dispostes a utilitzar mètodes anticonceptius de doble barrera o orals o mitjans per evitar l'embaràs.*
- 5. Qualsevol altre tumor maligne actiu.*
- 6. Antecedents de meningitis carcinomatosa o meningitis carcinomatosa confirmada.*
- 7. Antecedents de melanoma ocular o melanoma ocular confirmat.*
- 8. Estar rebent qualsevol altre tractament contra el tumor (incloent la radioteràpia pal·liativa) excepte els que són per controlar els símptomes.*
- 9. Haver rebut tractament en un altre estudi clínic 30 dies abans de començar el tractament de l'estudi, o pacients que no s'hagin recuperat dels efectes secundaris d'un fàrmac en investigació fins un grau inferior a 1 , excepte alopecia. : L'alopecia és la calvície, pèrdua de cabell.*
- 10. El pacient que ha rebut radioteràpia durant els 30 dies previs al començament del tractament de l'estudi o no s'ha recuperat dels efectes secundaris de totes les reaccions adverses relacionades amb la radiació fins un grau inferior a 1.*
- 11. Ferida greu no cicatritzada, úlcera, fractura òssia o intervenció de cirurgia major, biòpsia oberta o traumatisme important en els 28 dies previs a l'inici del tractament de l'estudi. Es permeten les intervencions quirúrgiques menors , com la col·locació de Portacath (introduir un catèter a la vena central) o la biòpsia de pell, si han passat set dies o més.*
- 12. Antecedents de diàtesis hemorràgica o coagulopatia.*
- 13. Us actual de anticoagulants, com els antagonistes de la vitamina K.*
- 14. Nàusees i vòmits resistents, mala absorció, resecció d'una porció considerable de l'intestí o qualsevol altre afecció mèdica que pugues dificultar l'absorció o que determini la incapacitat per prendre medicaments per via oral.*
- 15. Deteriorament cardiovascular considerable.*
- 16. Antecedents d'accident cerebralvascular (ACV) accident isquèmic transitori (AIT)*

Extret d'un protocol sobre un assaig clínic X (no es pot donar a conèixer el nombre de protocol que és) de l'Hospital Clínic de Barcelona.

Annex 3: model d'enquesta utilitzat.

L' ASSAIG CLÍNIC

Enquesta en la qual es formulen algunes preguntes sobre els assajos clínics, és una enquesta anònima que es realitzarà a persones entre 35 i 55 anys , per tal d'observar el coneixement que té la població envers aquest tema. Només es tindrà en compte l'edat i l'àmbit de treball, ja que és per obtenir un conjunt de dades per un treball de recerca de l'escola Sant Miquel dels Sants (Vic), realitzat per Marta Matas Garcia.

Edat de l'enquesta't :

Professió :

1. Què és un assaig clínic ?

a) Un assaig clínic és un test clínic lliurat a una mostra de població per determinar el grau de coneixença d'un grup concret de persones sobre un referent mèdic.

b) Un assaig clínic és un estudi que permet als metges determinar si un nou tractament o medicament contribuirà a prevenir, detectar o tractar una malaltia.

c) Un assaig clínic és un conjunt de proves que es realitzen quan un medicament ja es comercialitza, per comprovar-ne l'eficàcia.

2. Qui col·labora en un assaig clínic ?

3. Actualment quin d'aquests assajos creu que són els més abundants ? Justifica la resposta.

a) melanomes(càncers de pell)

b) càncer de pit

c) el VIH (la sida)

4. Quina creu que és la finalitat d'un assaig clínic ?

5. Considera que les persones que participen en un assaig clínic són conillets d'índies ?

6. Què creu que és el medicament que es subministra als pacients una droga o fàrmac ?

7. Participaria vostè en un assaig clínic ?

8. Opinió personal sobre aquest tema (opcional)

A continuació disposa d'un conjunt de fulls per respondre les preguntes.

Moltes gràcies per haver completat aquesta enquesta.

Marta Matas Garcia

Treball de Recerca(2010-2011)

11. BIBLIOGRAFIA

Llibres

COL·LEGI OFICIAL DE METGES DE BARCELONA. *Monitorización de ensayos clínicos. Manual 1,2,3.* p. 5- 130.

[Consulta: --.05.2010]

POLIT, D i HUNGLER, B . *Investigación científica en ciencias de la salud.* Sisena edició. Mèxic ; Mc Graw Hill. p. 129-139.

[Consulta: --.05.2010 , --.06.2010 i --.07.2010]

GARCÍA ALONSO, F. i BAKKE, O.M *Monografias Dr. Antonio Esteve. Metodología del ensayo clínico.* Nº 11. Barcelona ; Fundació Dr.Antonio Esteve, 1991. p. 31-61.

[Consulta: --.05.2010 , --.06.2010 i --.07.2010]

PARDO DE VÉLEZ, Graciela i CEDEÑO COLLAZOS, Marlene. *Investigación en salud, factores sociales.* Mc Graw Hill, Interamericana, S.A. p. 110-115

[Consulta: --.05.2010 , --.06.2010 i --.07.2010]

Guia mèdica Medifiatc

[Consulta: --.07.2010 i --.08.2010]

Webs

WIKILINGUE. http://ca.wikilingue.com/es/Assaig_cl%C3%ADnic

[Consulta : --. 05.2010]

GRUPOS OLTÍ .<http://www.gruposolti.org/upfiles%5Cnormativa%5Cfitxers/A300.pdf>

[Consulta : 15. 06.2010]

EUROPEAN CLINICAL TRIALS DATABASE. <https://eudract.emea.europa.eu/eudract/index.do>

[Consulta : 15.06.2010]

PEDRO GUERRA, UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID.

http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/Enfermeria/Enf_T8.pdf

[Consulta : 21.06.2010]

BIBLIOTECA NACIONAL DE MEDICINA DE EEUU.

<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/clinicaltrials.html>

[Consulta : -- . 06.2010]

SENSAGENT. <http://dictionary.sensagent.com/investigador%27s+brochure/en-en/>

[Consulta : --. 07.2010]

RECIST : <http://www.recist.com/>

[Consulta : --.09.2010]

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA.

http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/vinorelbina_oral.pdf

[Consulta : --.07.2010 i --.08.2010]

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA.

<http://www.iconcologia.net/catala/professionals/comissio/informes/ibandronat.pdf>

[Consulta : --.07.2010 i --.08.2010]

<http://www.enferurg.com/protocoloschus/608.pdf>

[Consulta : --.08.2010]

Articles

SIMÓN, Marta. “*Què és un assaig clínic*” publicat a internet.

[Consulta : --.05.2010]

ORTÍ, Antonio i ARIAS, Marc (Fotografies). “*Cobayas Humanos*”. Magazine de la Vanguardia.

[Consulta : 04.07.2010]

Revista química viva – Número 3 , any 6. *Diseño racional de drogas, en busca de la droga ideal*

[Consulta : --.07.2010 i --.08.2010]

Fonts Audiovisuals

<http://www.youtube.com/watch?v=aSP2OMiFhxg> (és un bon vídeo en anglès que introdueix una mica què és un assaig clínic, de forma senzilla.) Duració 1 minut i 40 segons.

[Consulta : --.07.2010]

Fonts orals

- Conversa amb la coordinadora d'assajos clínics d'oncologia. Isabel Casamayor Lloria.
Enregistrada el Juny del 2010.
- Conversa amb la responsable de l'administració dels assajos clínics. Cristina Cerrato Hidalgo.
Enregistrada al llarg de l'estiu 2010.
- Conversa amb l'encarregada de controlar els assajos. Sònia Chaves.
Enregistrada al llarg de l'estiu 2010.
- Conversa amb diferents metges i pacients que es troben a la unitat d'assajos clínics.
Enregistrades al llarg de l'estiu 2010.

- Conversa amb el cap d'oncologia i Hematologia .Jaume Güell Picazo.
Enregistrada al llarg de l'estiu 2010.