

**Sometimientos ante COFEPRIS
dependiendo del nivel de riesgo de la
investigación.**

- Los ensayos clínicos se realizan con el objetivo de obtener pruebas referentes a la eficacia y seguridad de productos, que además de las pruebas preclínicas y los datos de calidad, respalden su registro por una autoridad normativa



Investigación sin riesgo

Estudios que emplean técnicas y métodos **de investigación documental retrospectivos** y aquéllos en los que **no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada** en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.



Investigación sin riesgo

Se emplean:

Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.



Investigación con riesgo mínimo

Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.



Investigación con riesgo mínimo

- Investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación



Investigación con riesgo mayor que el mínimo

Las probabilidades de afectar al sujeto son **significativas**. Entre las que se consideran:

- Estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 del Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre mayor al 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.



*“Se entiende por investigación farmacológica a las actividades científicas tendientes al estudio de medicamentos y productos biológicos para uso en humanos, respecto de los cuales **no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría** y, por lo tanto, no sean distribuidos en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados (sic DOF 06-01-1987) para su venta, cuando se investigue su uso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las establecidas, incluyendo su empleo en combinaciones.”*

- Los ensayos clínicos deben ser **diseñados**, **realizados** y **analizados** de acuerdo con principios científicos para alcanzar los objetivos planteados; y debe ser reportado adecuadamente. La esencia del desarrollo racional de los medicamentos es elaborar preguntas y respuestas importantes con estudios apropiados. Los objetivos principales de cualquier estudio deben ser claros e indicados explícitamente.

La lógica en la realización de estudios de un medicamento es que los resultados de estudios previos influyen en el plan de estudios posteriores. Datos emergentes con frecuencia exigen una modificación en la estrategia de desarrollo de un medicamento. Por ejemplo, los resultados de un estudio de confirmación terapéutica pueden sugerir la necesidad de estudios de farmacología humana adicionales



Los estudios clínicos se pueden clasificar de acuerdo a la **fase** de desarrollo clínico del medicamento o como se muestra en la Tabla siguiente por sus **objetivos**. (Los ejemplos ilustrativos no pretenden ser exhaustivos).



Tabla 1 - Un acercamiento a la clasificación de Estudios Clínicos Según Objetivo

Tipo de estudio	Objetivo del estudio	Ejemplos
Farmacología humana	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar tolerancia • Definir/describir PK y PD. • Explorar el metabolismo de fármacos y las interacciones medicamentosas • Estimación de la actividad 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudios de tolerancia de dosis. • Estudios Pk/PD en dosis única o múltiple. • Estudios de interacción medicamentosa.
Terapéutico exploratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Explorar indicación terapéutica. • Estimar la dosis para estudios posteriores. • Proporcionar bases para el diseño de un estudio confirmatorio, endpoints y metodologías. 	<ul style="list-style-type: none"> • Primeros estudios de duración relativamente corta, en una población reducida de pacientes, empleando endpoints farmacológicos o subrogados o medidas clínicas. • Estudios de exploratorios dosis/respuesta.

Terapéutico confirmatorio

- Demostrar/ confirmar eficacia.
 - Establecer perfil de seguridad.
 - Proporcionar una base adecuada para evaluar la relación beneficio/riesgo que sustente el registro de un medicamento.
 - Establecer la relación dosis/respuesta.
- Estudios adecuados y bien controlados para establecer eficacia.
 - Estudios dosis/respuesta paralelos aleatorizados.
 - Estudios de seguridad clínica.
 - Estudios de mortalidad/morbilidad.
 - Ensayos simples de larga duración.
 - Estudios comparativos.

Uso terapéutico

- Redefinir la comprensión de la relación beneficio/riesgo en general o alguna población especial y/o ambiente.
 - Identificar reacciones adversas menos comunes.
 - Redefinir dosis recomendada.
- Estudios de eficacia comparativa.
 - Estudios de mortalidad/morbilidad.
 - Estudios con endpoints adicionales.
 - Estudios simples de larga duración.
 - Estudios farmacoeconómicos.

Fases de desarrollo clínico

El desarrollo de fármacos clínicos a menudo se describe como un conjunto de cuatro fases temporales (Fase I-IV).

Es importante reconocer que la fase de desarrollo proporciona una base inadecuada para la clasificación de los ensayos clínicos debido a que un tipo de ensayo se puede producir en varias fases.

Un sistema de clasificación utilizando objetivos del estudio como discutido en la sección anterior es preferible.

Es importante apreciar que el concepto de fase es una descripción, no una serie de requisitos.

Estudios fase I (más típicamente conocidos como estudios de farmacología humana)

Comienza con la administración inicial de un nuevo fármaco en investigación en los seres humanos.

Los estudios en esta fase de desarrollo suelen tener **objetivos no terapéuticos** y puede llevarse a cabo en sujetos **voluntarios sanos** o ciertos tipos de **pacientes**, por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal leve hipertensión. Los fármacos con toxicidad potencial significativa, por ejemplo, fármacos citotóxicos, son generalmente estudiados en pacientes.

Los estudios en esta fase pueden ser **abiertos**, la línea de base controlada o puede utilizar la asignación al azar y el **cegamiento**, para mejorar la validez de las observaciones. Los estudios realizados en la Fase I implican típicamente uno o una combinación de lo siguiente aspectos.

- Estimación de seguridad inicial y tolerabilidad.
- Farmacocinética.
- Evaluación de farmacodinamia.
- Primeras evaluaciones de la actividad del medicamento.



Estudios fase II (más típicamente conocidos como estudios terapéuticos exploratorios)

Comienza con la iniciación de estudios en los que el objetivo principal es **explorar la eficacia** terapéutica en los pacientes.

Son típicamente realizados en un grupo de pacientes que son seleccionados por criterios relativamente estrechos, dando lugar a una **población relativamente homogénea** y son monitoreados de cerca.

Un objetivo importante de esta fase es **determinar la dosis** (s) y el régimen para la Fase III ensayos. Los primeros estudios en esta fase a menudo utilizan diseños de escalamiento de dosis (ver ICH E4)



Estudios fase II (más típicamente conocidos como estudios terapéuticos exploratorios)

Deben tener **objetivos claros y precisos**. Sin embargo, en contraste con ensayos confirmatorios, **sus objetivos no siempre conducen a pruebas simples de hipótesis pre-definidas**. Además, los ensayos exploratorios a veces pueden requerir una mayor flexibilidad acercarse a diseñar de manera que se pueden realizar cambios en respuesta a la acumulación de resultados. Su análisis puede implicar la exploración de datos; **las pruebas de hipótesis pueden llevarse a cabo**, pero la elección de hipótesis puede ser dependiente de los datos.



Estudios fase II (más típicamente conocidos como estudios terapéuticos exploratorios)

Deben tener **objetivos claros y precisos**. Sin embargo, en contraste con ensayos confirmatorios, **sus objetivos no siempre conducen a pruebas simples de hipótesis pre-definidas**. Además, los ensayos exploratorios a veces pueden requerir una mayor flexibilidad acercarse a diseñar de manera que se pueden realizar cambios en respuesta a la acumulación de resultados. Su análisis puede implicar la exploración de datos; **las pruebas de hipótesis pueden llevarse a cabo**, pero la elección de hipótesis puede ser dependiente de los datos.



Estudios fase III (más típicamente conocidos como estudios terapéuticos confirmatorios).

Comienza con el inicio de los estudios en los que el **objetivo principal es demostrar o confirmar el beneficio terapéutico.**

Están diseñados para **confirmar** la evidencia preliminar acumulada en Fase II que un fármaco es **seguro** y **eficaz** para su uso en la indicación prevista y población receptora.

Estos estudios tienen por objeto proporcionar **una base adecuada para la aprobación** de comercialización.



Estudios fase III (más típicamente conocidos como estudios terapéuticos confirmatorios).

- Estudios aleatorizados, cegados, con comparador activo, generalmente con un tamaño de muestra mayor al que se considera en otras fases, con criterios de valoración representativos de la enfermedad a quien está dirigida y cuya duración debe estar justificada.



Estudios fase IV (variedad de estudios-uso terapéutico)

Comienza después de la aprobación de medicamentos.

Estudios de uso terapéutico van más allá de la previa demostración de la seguridad, la eficacia y la dosis del medicamento, a menudo son importantes para la optimización del uso del medicamento.

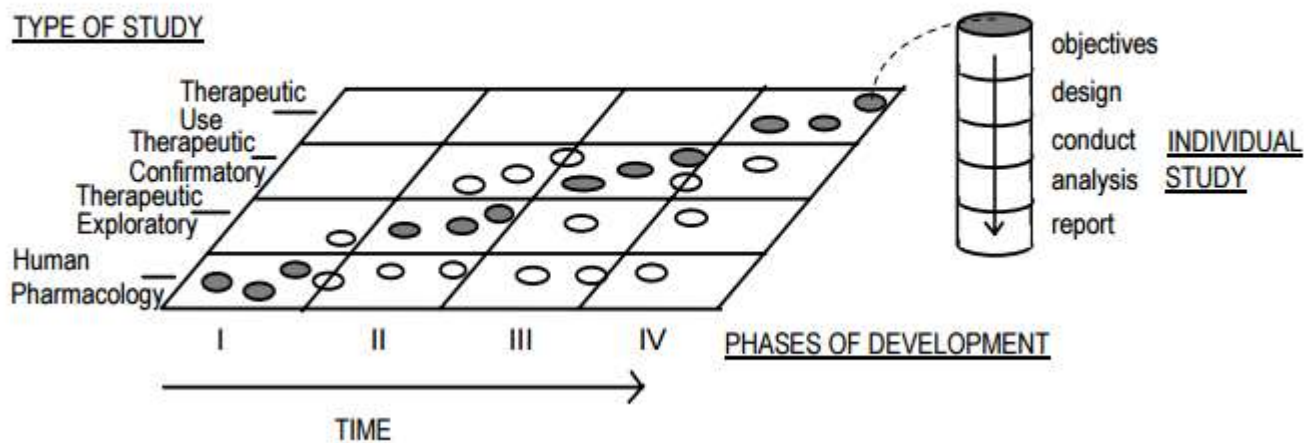
Pueden ser de cualquier tipo, pero **deben tener objetivos** científicos válidos.

Comúnmente estudios realizados incluyen la interacción adicional fármaco-fármaco, dosis-respuesta o la seguridad estudios y estudios diseñados para apoyar el uso bajo la indicación aprobada, por ejemplo, estudios de la mortalidad / morbilidad, los estudios epidemiológicos.

Desarrollo de una **nueva indicación** sin relación con el uso original aprobado, modificación de las indicaciones terapéuticas, nuevos regímenes de dosificación, nuevas vías de administración o dirigido a poblaciones adicionales de pacientes. Si se estudia una nueva dosis, formulación o combinación, estudios adicionales de farmacología humanos pueden estar indicados, lo que exige un nuevo plan de desarrollo.

FASES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Correlation between Development Phases and Types of Study



Fuente: ICH Harmonised Tripartite Guideline. General Considerations for Clinical Trials E8, 1997

Diseño del estudio

Paralelo

El diseño del ensayo clínico más común para los ensayos de confirmación es la de grupos paralelos diseño en el que los sujetos son asignados al azar a uno de dos o más brazos, cada brazo siendo asignado un tratamiento diferente. Estos tratamientos incluyen la investigación producto en una o más dosis, y uno o más tratamientos de control, tales como placebo y / o un comparador activo.

Diseño del estudio

Cruzado

En el diseño más simple es 2x2 en donde cada sujeto recibe cada uno de dos tratamientos en orden aleatorio en dos períodos de tratamiento sucesivos, a menudo separadas por un período de lavado. Diseños cruzados tienen una serie de problemas que pueden invalidar los resultados. Las dificultades principales son los efectos de acarreo, es decir, la influencia residual de los tratamientos en períodos de tratamiento posteriores.

Estudios multicéntricos

Se llevan a cabo por dos razones principales. En primer lugar, un ensayo multicéntrico es una forma aceptada de evaluar un nuevo medicamento de manera más eficiente; bajo algunas circunstancias, puede ser el único **medio práctico de acumular suficientes sujetos para satisfacer el objetivo dentro de un plazo razonable**, o en el caso de una enfermedad rara, que puede tener un gran número de centros con muy pocos sujetos por centro.

En segundo lugar, puede ser diseñado como un estudio multicéntrico (y multi-investigador) principalmente para proporcionar una mejor base para la posterior generalización de sus conclusiones o cuando se quiere evaluar si existen diferencias clínicas entre poblaciones.

Selección de sujetos

En las **primeras fases de desarrollo de fármacos**, la elección de los sujetos puede estar fuertemente influenciada por el deseo de maximizar la oportunidad de observar efectos clínicos de interés, y por lo tanto pueden venir de un subgrupo muy estrecho del total población de pacientes para los que eventualmente puede estar indicada el medicamento. (poca variabilidad)



Selección de sujetos

Sin embargo cuando se llevan a cabo los **estudios confirmatorios**, los sujetos deberán **reflejar más estrechamente la población objetivo**. Por lo tanto, en estos ensayos por lo general es útil relajar los criterios de inclusión y exclusión tanto como sea posible dentro de la meta de la población, mientras se mantiene una homogeneidad suficiente para permitir la estimación precisa de efectos del tratamiento.



Selección del grupo control

Los estudios deben tener un grupo de control adecuado.

Las comparaciones pueden hacerse con placebo, con ningún tratamiento, controles activos (estándar de oro) o dosis diferentes del medicamento bajo investigación o comparar valores finales con valores basales.

La elección del comparador depende, entre otras cosas, del objetivo del estudio (ver ICH E9 y E10). Controles históricos (externos) pueden ser justificados en algunos casos, pero en particular es importante reducir al mínimo la probabilidad de inferencia errónea.



Tamaño de muestra

El número de sujetos en un ensayo clínico siempre debe ser lo suficientemente grande como para proporcionar un respuesta fiable a las preguntas dirigidas. Este número **se determina** generalmente por el **objetivo principal del ensayo**.



Pasos a seguir para el cálculo del tamaño de la muestra

- Definir el objetivo primario del estudio.
- Elegir la variable primaria.
- Definir la hipótesis nula y la hipótesis alternativa.
- Determinar error tipo I y error tipo II (significancia estadística y poder estadístico).
- Definir la diferencia esperada entre comparadores (delta y desviación estándar).
- Calcular la n por grupo (programa estadístico).
- Ajustar la muestra por pérdida de sujetos.



GRACIAS

QFB. Sofia Flores Fernández
