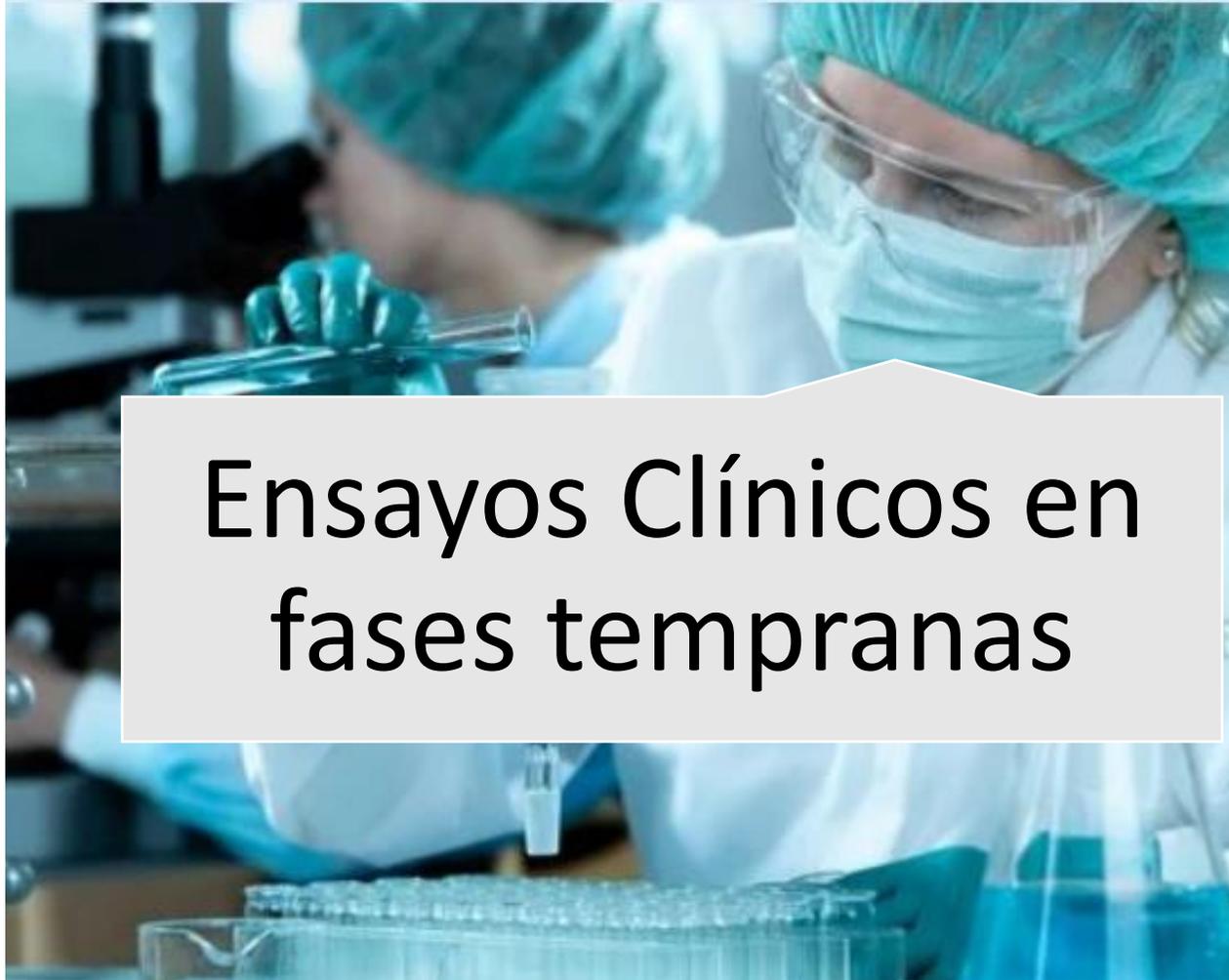




Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

# **II Congreso Latinoamericano de Investigación Clínica**

## **Juntos por una Colombia mas competitiva!**



# Ensayos Clínicos en fases tempranas



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

**Alexandra Cossio Duque**

RN. MSc. Epidemiología,

PG. Clinical Trials

CIDEIM



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

# AGENDA

## Contenido

- Propósito y objetivos de los estudios en fases tempranas
- Estudios en fases tempranas en Colombia y la región
- Principales diseños
- Preparación para la conducción estudios fases tempranas
- Aspectos éticos : Minimización riesgos para pacientes y personal de salud
- Conclusiones



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

**First-in-human, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Drug A in healthy subjects.**

**Y esto que significa???**



# Descubrimiento y desarrollo de medicamentos



Iniciativa Nacional para la Transformación de la Investigación Clínica

Exploratoria

Confirmatoria



Fases tempranas



Moléculas y blancos

Modelo animal  
Seguridad y eficacia

Primeros estudios en humanos  
Seguridad, Dosis PK

Dosis

Eficacia

Seguridad y eficacia

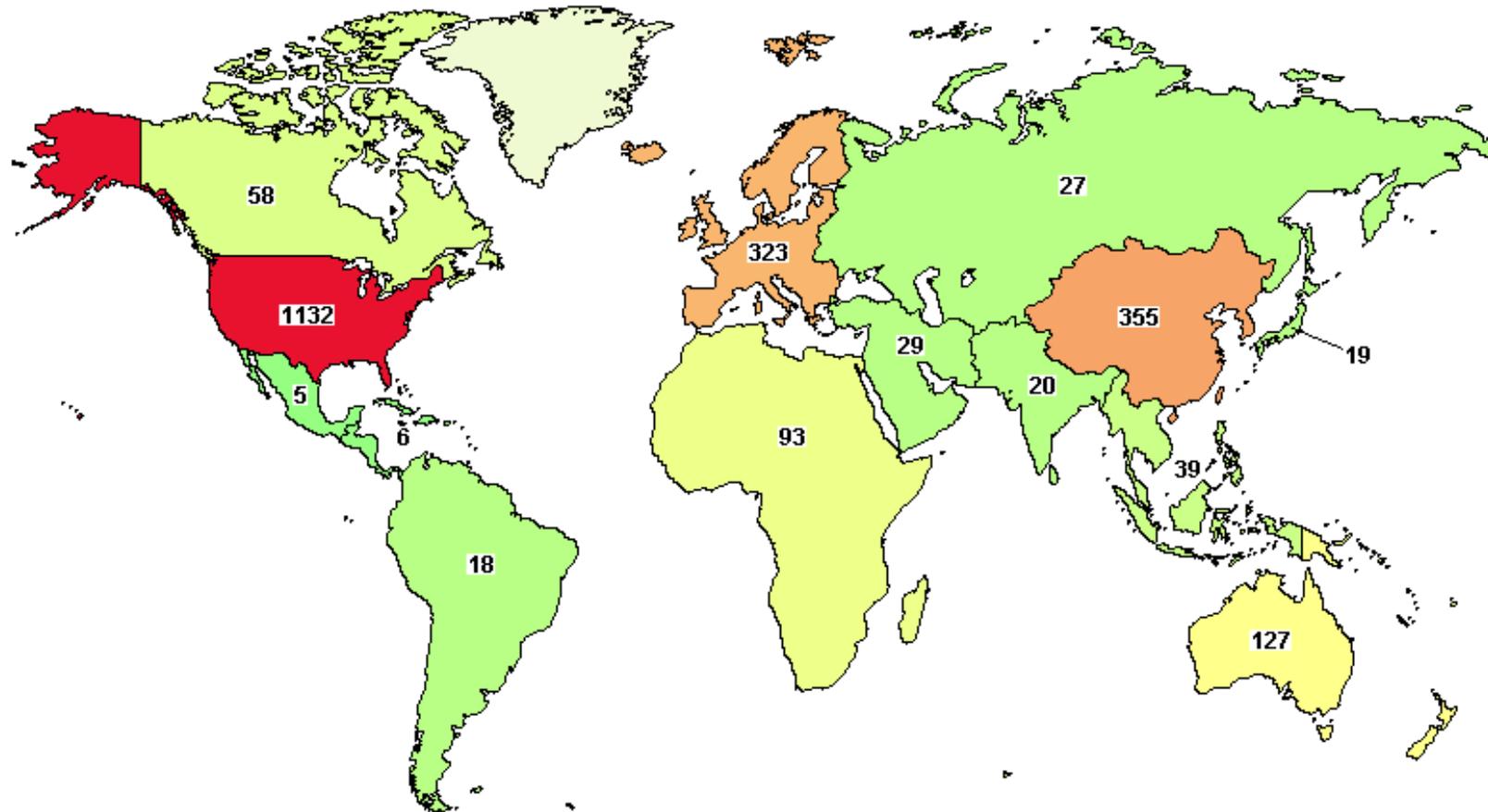
Registro y aprobación

Seguridad post-aprobación

# Panorama global: Estudios Fase I



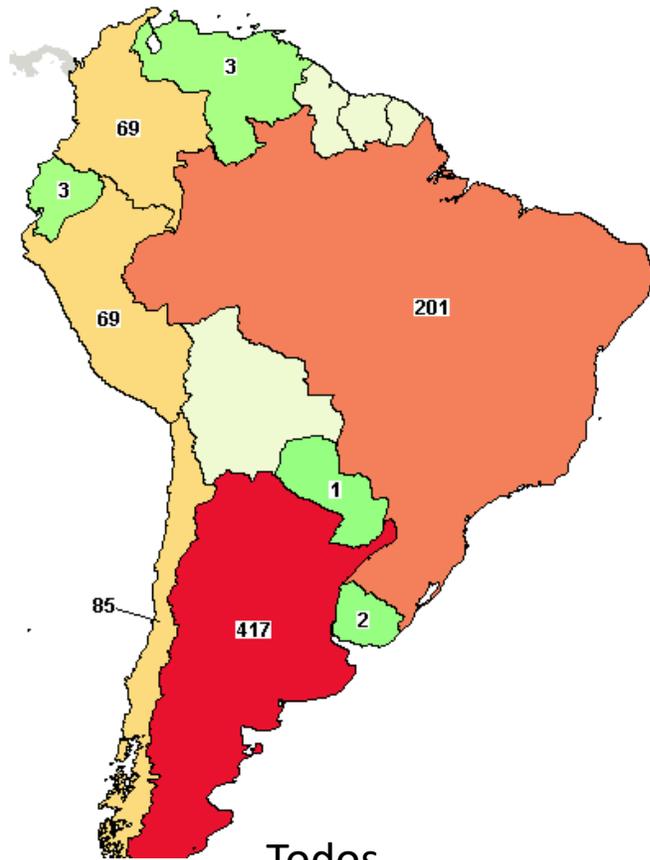
Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica



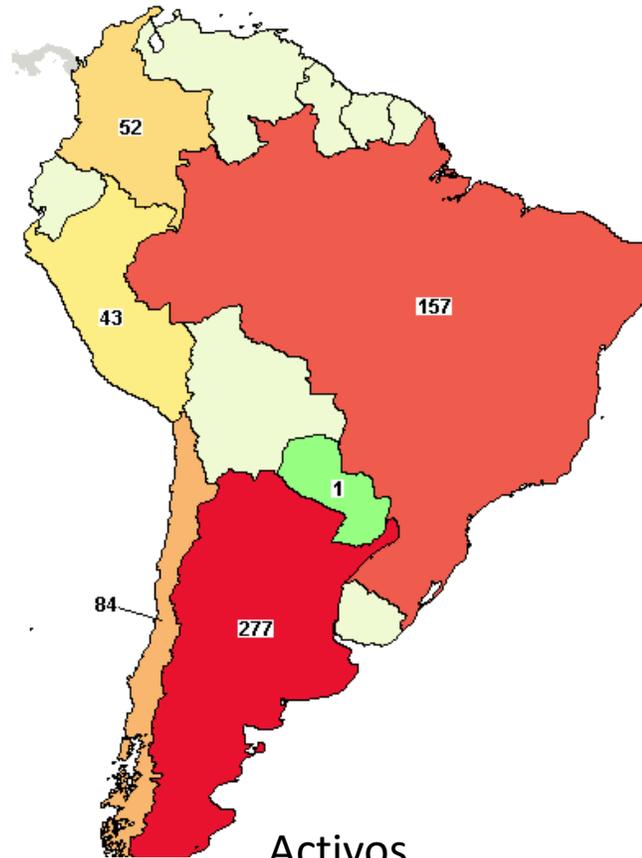
# Sur América: Estudios fase I



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica



Todos



Activos



Voluntarios sanos

# Estudios preclínicos son la base para la fase I



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

## Exploratoria



▼ **Primeras dosis en humanos:** evalúa farmacología, tolerabilidad, y compara como los efectos observados en estudios no clínicos se traducen en humanos



**Preclínicos:** animales, y modelos in-vivo, ex-vivo

- PK/PD
- Toxicidad
- NOAEL (No observed adverse event level) animal
- Convertir a dosis equivalentes en humano (HED)

# Estudios Fase I



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

## Exploratoria



▼ **Primeras dosis en humanos:** evalúa farmacología, tolerabilidad, y compara como los efectos observados en estudios no clínicos se traducen en humanos



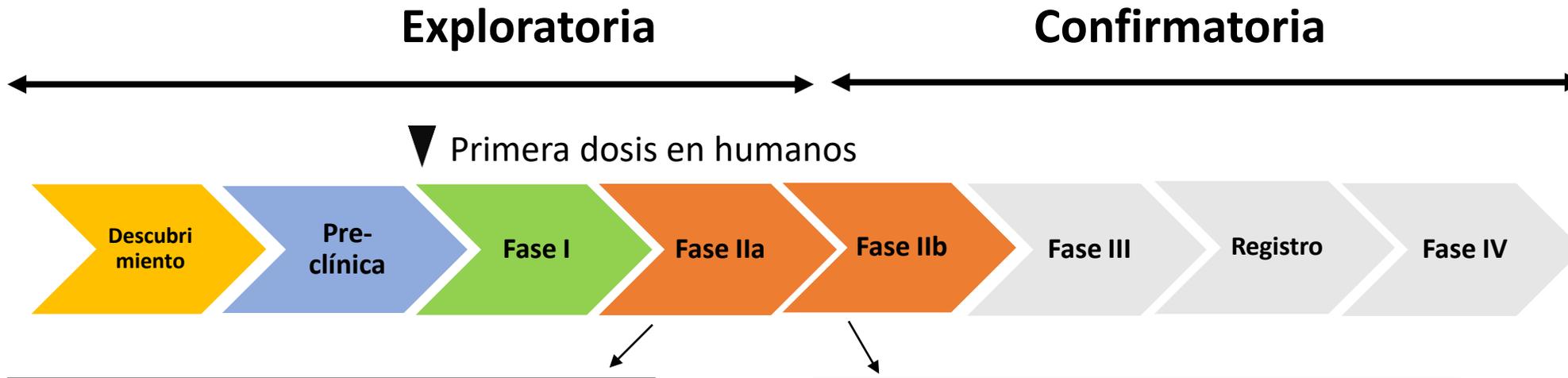
**Fase 1:** Evalúa seguridad y tolerabilidad pocas personas

- Voluntarios sanos, pero en algunos casos pacientes
- Estudio de prueba de concepto en población relevante
- Evalúa PK /PD y metabolismos en humanos
- Define la formulación
- Estudios de seguridad en animales para soportan tratamientos a largo plazo

# Estudios fase IIa y IIb



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica



## Fase IIa:

- Explora eficacia
- Evalúa seguridad
- Prueba de concepto en población relevante

## Fase IIb:

- Determina el rango de dosis
  - ✓ Establece Dosis Efectiva mínima (MED) y la dosis máxima tolerada (MTD)
- Desarrolla la formulación mercado

# Principios diseños fases tempranas



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

## Diseño secuencial dosis ascendente

Periodo	I	II	III	IV	V	VI
Cohorte 1 (2 p, 6 m)	* mg					
Cohorte 1 (2 p, 6 m)		** mg				
Cohorte 1 (2 p, 6 m)			*** mg			
Cohorte 1 (2 p, 6 m)				**** mg		
Cohorte 1 (2 p, 6 m)					***** mg	
Cohorte 1 (2 p, 6 m)						***** mg

p: Placebo, m: medicamento, \*: dosis

Algunos estudios FIH según el nivel de riesgo consideran el participante “centinela”.

Es recomendable determinar un tiempo entre la administración del medicamento entre pacientes

# Principios diseños fases tempranas

## Diseño cruzado (cross-over)



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

Semanas	0	3	6	9	12	15
Cohorte 1 (2 p, 6 m)	* mg	** mg	*** mg			
Cohorte 1 (2 p, 6 m)				**** mg	***** mg	***** mg

Semanas	0	3	6	9	12	15
Cohorte 1 (2 p, 6 m)	* mg		*** mg		***** mg	
Cohorte 1 (2 p, 6 m)		** mg		**** mg		***** mg

p: Placebo, m: medicamento

\*: dosis

Cada persona recibe 3 o 4 dosis ascendentes y 1 placebo

**NOTA:** Los datos PK deben haber sido evaluados previa a la administración de la siguiente dosis planeada

# Otros diseños o protocolos integrados

- Biodisponibilidad
- Bioequivalencia
- Interacción de drogas
- PK en poblaciones especiales
- Estudios de Farmacodinámica
- Efecto de alimentos
- Efectos de la etnia
- Efectos en el segmento “QT” en el EKG



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

# Preparación para la conducción Equipo de trabajo



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

- Experiencia
- Médicos
- Farmacólogos clínicos
- Enfermeras
- Químicos farmacéutas
- Técnicos
- Monitores clínicos
- Calidad
- Gerentes de proyecto



# Servicio farmacéutico

- Instalaciones
- BPM
- Almacenamiento
- Personal calificado
- Preparación
- Aleatorización, etiquetado
- Flexibilidad ajuste dosis
- SOP rompimiento del ciego



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica



# Procedimientos resucitación, equipos, entrenamiento



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

- Seguro
- Participante esta hospitalizado
- Procesos manejo de eventos adversos
- Sistema de alarma
- Monitoreo continuo
- Procesos remisión
- Equipo de resucitación y entrenamiento
- Flujo de comunicaciones establecida
- Simulacro antes de iniciar el estudio



# Laboratorio y manejo muestras

- Manejo de accesos venosos y muestras
- Laboratorio acreditado
- Procesamiento muestras rutinarias
- Almacenamiento muestras
- Refrigeradores y congeladores
- Monitoreo de temperatura
- Sistemas de alarma



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica



# Minimización de riesgos

## Manejo emergencias y reglas para parar el estudio (individual, cohorte, estudio)



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

- Si el sitio no esta en un hospital se requieren **simulaciones de traslado** y manejo de emergencias.
- Si esta dentro del hospital **simulaciones de traslado a UCI**
- Debe estar establecidos los criterios para parar el estudio a nivel individual, cohorte, y estudio



# Aspectos éticos : Minimización riesgos para pacientes y personal de salud



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

- Proceso de consentimiento informado
  - Objetivos del ensayo
  - Explicito: No hay beneficio directo para los participantes, el medicamento no se ha usado antes
  - Describir hallazgos de toxicidad, teratogenicidad en estudios pre-clínicos y demás riesgos
  - Importancia de precauciones anticonceptivas
  - Que hacer ante cualquier síntoma durante o después del ensayo
  - Dosis y pasos para aumento de dosis
- Indemnización a médicos y/o pacientes en caso de reclamación por daños y perjuicios
- Enfermeras deben tener pólizas de responsabilidad civil

# Conclusiones



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica

- Los primeros estudios en humanos “First in Humans” (FIH) son ensayos clínicos diferentes, que requieren dedicación intensiva, el entrenamiento disminuye la incertidumbre pero no la elimina.
- Los estudio fase I son un campo poco explorado en nuestro país. Su implementación implica muchos desafíos en: infraestructura, personal idóneo, organización de procesos, aspectos regulatorios y éticos.
- Los estudios en fases tempranas pueden ser una oportunidad para fortalecer la capacidad científica en el país en investigación clínica. Requiere del concierto de voluntades de la industria, academia, gobierno, entes regulatorios entre otras.



Iniciativa Nacional para la Transformación  
de la Investigación Clínica  
de la Investigación Clínica

# ¡Gracias!