

El Proceso del Ensayo Clínico

**Andrés Bayona, MD, MBA
Director Clinical Management
PPD**

September 2013

¿Qué es un ensayo clínico?

- **Sinónimos:** estudio clínico, protocolo de investigación, investigación médica, investigación clínica.
 - Evalúan la seguridad y eficacia de un tratamiento experimental
- **Múltiples definiciones...todas incluyen:**
 - Unidad experimental
 - Intervención o tratamiento
 - Evaluación del tratamiento

¿Por qué hacer ensayos clínicos?

Son el origen de la evidencia

- Respuesta a un problema clínico
- Conocimiento sobre
 - Un tratamiento nuevo
 - Un tratamiento ya establecido
- Para respaldar indicaciones:
 - Aprobación regulatoria
 - Comercialización



Los ensayos clínicos se diseñan para demostrar los perfiles de seguridad y eficacia de nuevos medicamentos, dispositivos médicos y pruebas diagnósticas en sujetos voluntarios, para sustentar su registro y comercialización.

Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies. Shein-Chung Chow. 2004.

Bayona A, Fajardo N. Desarrollo de nuevos medicamentos: oportunidades y beneficios para el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012;29(4):521-8.

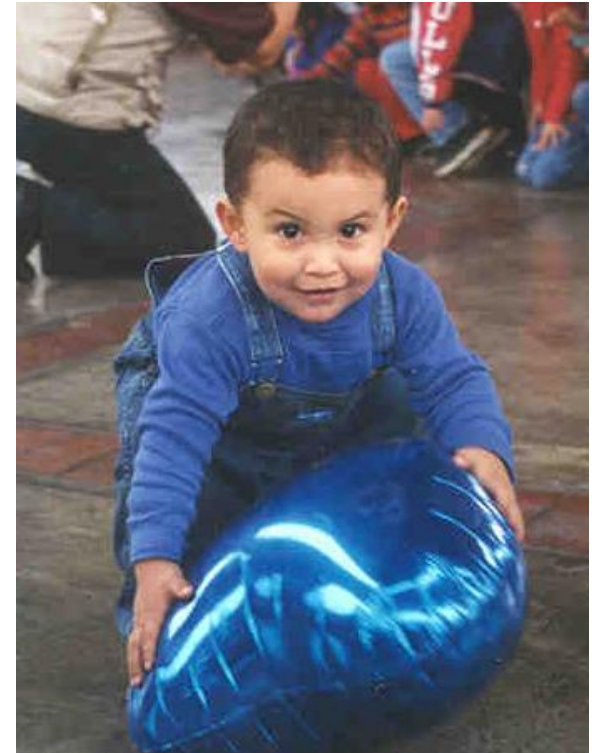
Principios fundamentales de un estudio clínico

- Validez científica, relevancia médica.
- Paciente informado y consintiendo
- Paciente puede declinar su participación en cualquier momento



Investigación y Desarrollo (I&D) primeros pasos

- Definición del área terapéutica
- Determinación del enfoque científico
- Establecimiento del blanco biológico/químico
- Elección de la molécula prototipo
- Elección de variantes moleculares
- Discriminación de moléculas viables
- *Es misión de la investigación farmacéutica lograr un entendimiento cabal de la enfermedad hasta poner a disposición tratamientos nuevos, seguros y eficaces*



Investigación y Desarrollo (I&D)

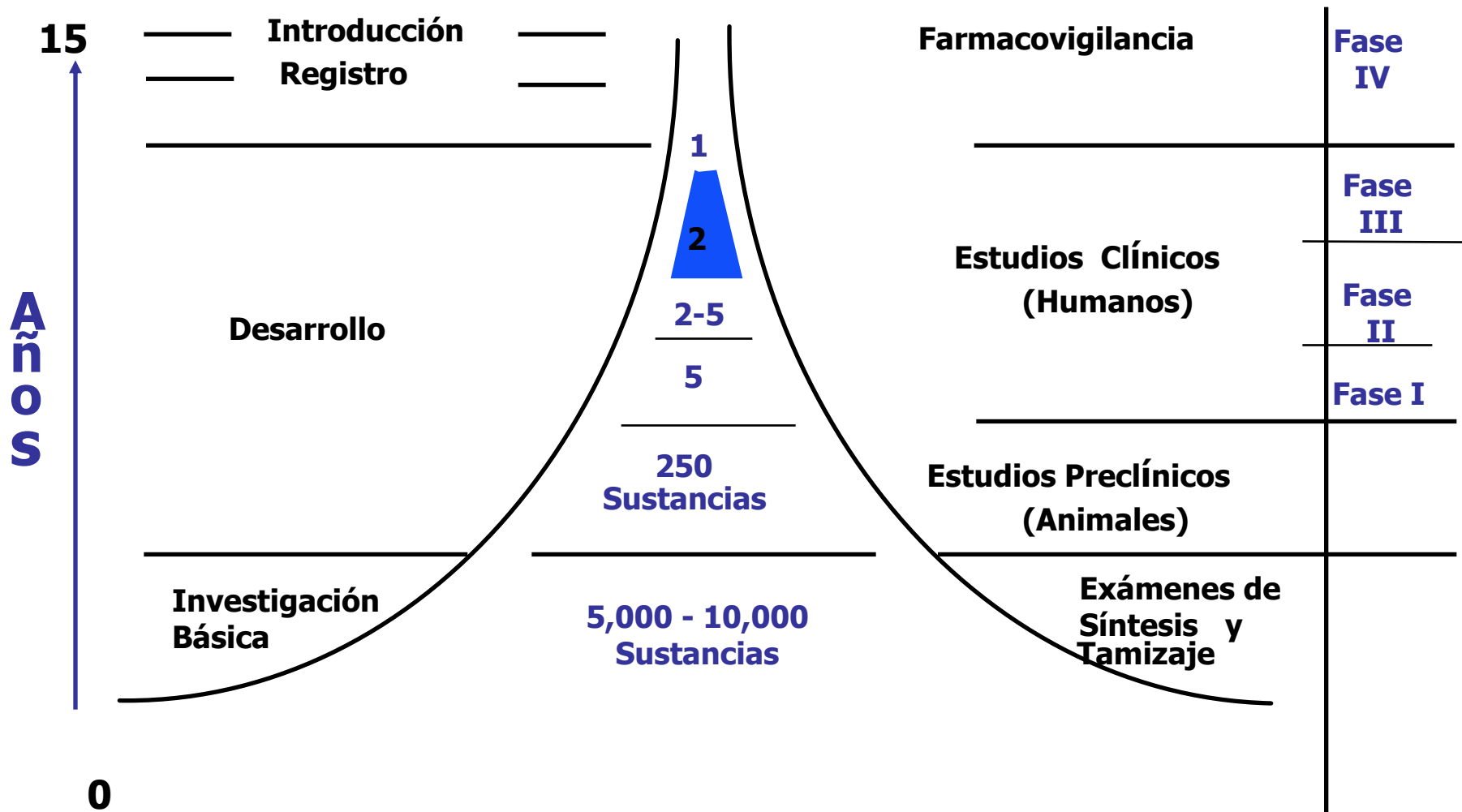
¿Qué viene después?

- **Comprobar su eficacia y seguridad** en animales vivos de laboratorio.
- **Comprobar luego su eficacia y seguridad** en seres humanos mediante ensayos clínicos controlados.
- **Obtener la aprobación** para comercializar el nuevo medicamento, poniéndolo en manos de médicos y pacientes.



Bayona A, Fajardo N. Desarrollo de nuevos medicamentos: oportunidades y beneficios para el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012;29(4):521-8.

Desarrollo de una Nueva Droga



NDA (New Drug Application)

- Si los resultados de las fases I, II y III son favorables se somete una nueva aplicación (NDA) que contiene la información preclínica y clínica, perfil químico, proceso de manufactura, farmacología y toxicidad, farmacocinética en humanos e indicaciones propuestas
- ***Se debe demostrar que:***
 - **Beneficios superan los riesgos**
 - **El *labeling* es apropiado.**
 - **Métodos de manufactura y de control para preservar la identidad de la droga, calidad y pureza.**

Bayona A, Fajardo N. Desarrollo de nuevos medicamentos: oportunidades y beneficios para el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2012;29(4):521-8.

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/>

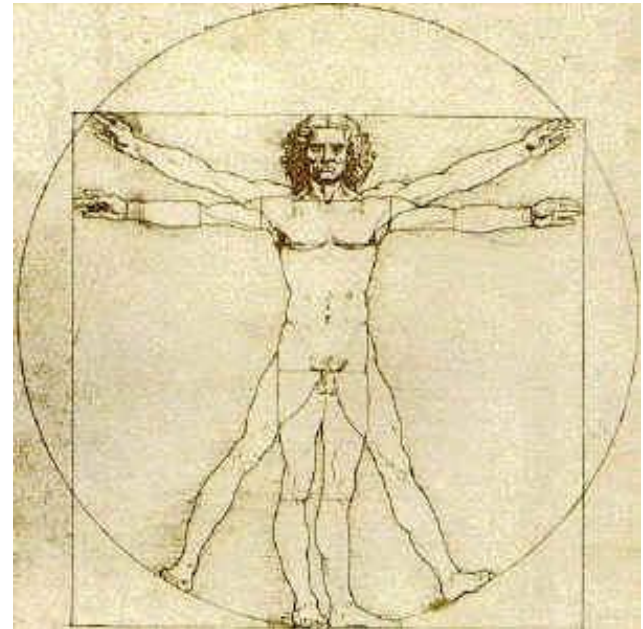
Desarrollo de un Protocolo de Investigación

¿Cuál es el primer paso?

- **Comenzar con una hipótesis**
- **Convertirla en una pregunta específica**
- **Temas específicos nacen de los objetivos**
 - Intervenciones de eficacia y seguridad
 - ¿Cuál es el **outcome** a medir?
- ¿Cuándo y por cuánto tiempo?
- ¿Para quién?
- ¿Cuántos participantes se necesitan?
- ¿Cómo podemos maximizar el beneficio potencial y disminuir el el daño potencial?
- **¿Cuál es el diseño?**
- **¿Procedimientos?**
- ¿Monitoreo de seguridad y eficacia?
- ¿Análisis de datos?

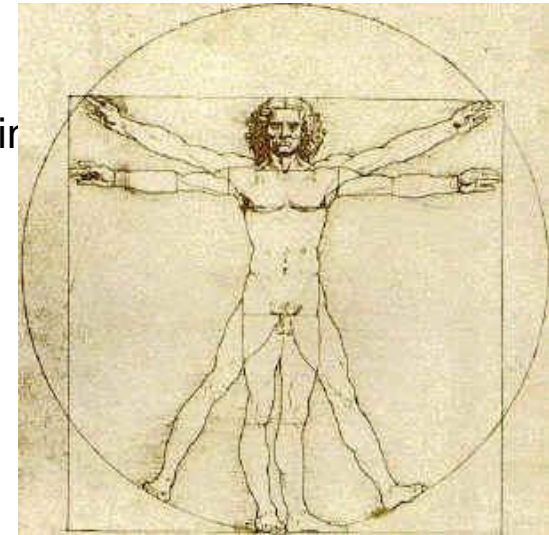
Anatomía de un protocolo clínico típico

1. Introducción y racional
2. Objetivos del estudio: hipótesis
3. Diseño general
4. Flujo grama del estudio
5. Criterios de enrolamiento
6. Procedimientos específicos
 - Aleatorización
 - Intervención
 - Medición de resultados
 - Desviaciones del protocolo
 - Reporte de EA
7. Análisis de datos y estadísticas
8. Consideraciones éticas



Anatomía de un protocolo clínico típico...2

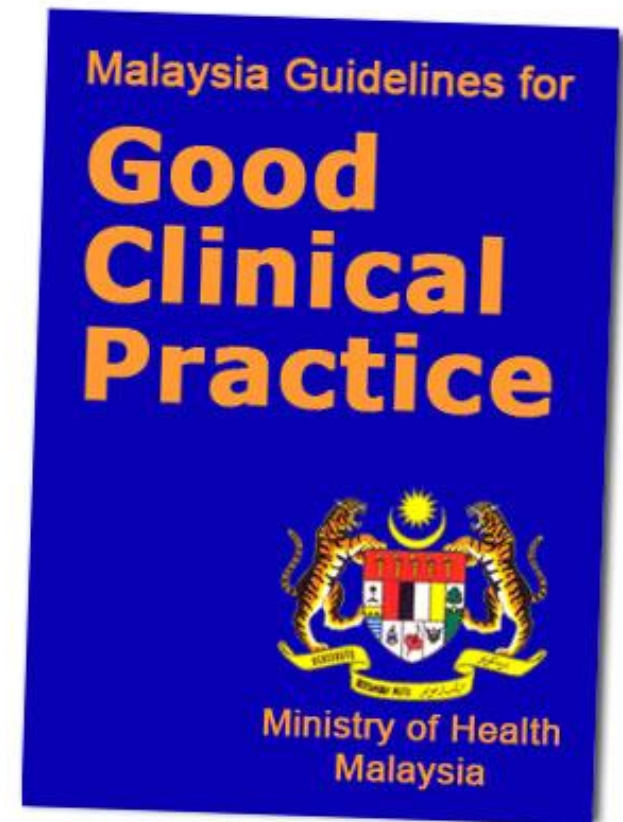
- El Protocolo de Investigación señala los “**quién, qué, por qué, cuándo, dónde, cómo**”
 - ¿Cuándo y por cuánto tiempo?
 - ¿Para quién?
 - ¿Cuántos participantes se necesitan?
 - ¿Cómo podemos maximizar el beneficio potencial y disminuir el daño potencial?
 - **¿Cuál es el diseño?**
 - **¿Procedimientos?**
 - ¿Monitoreo de seguridad y eficacia?
 - ¿Análisis de datos?
- Salvaguarda a los participantes y la integridad del estudio...
- luego... **SU VALIDEZ**



Buena Práctica Clínica

Definición

- **Estándar ético & científico internacional**
 - Participación de seres humanos
- **Beneficios**
 - Protección de los derechos de los sujetos
 - Integridad de la información
 - Previene duplicación de esfuerzos
- **Responde a la necesidad y la tragedia**
 - Talidomida
 - Tuskegee Syphilis Study
 - Experimentos en prisioneros durante la Segunda Guerra Mundial



Marco Legal Perú

- Resolución Ministerial /Decreto Ley N°17505 del Código Sanitario (1981) “NORMAS PARA EL USO DE DROGAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS”
- Ley General de Salud (1997) EL GOBIERNO PROMUEVE LA INVESTIGACION
- Decreto Supremo / Resolución Ministerial (2003) TRANSFIERE LA RESPONSABILIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE LA DIGESA AL INS
- Decreto Supremo 2003 / Ley General de Salud N° 27657 SE NOMBRA AL INS COMO RESPONSIBLE DE LA AUTORIZACION DE EC
- Resolución Ministerial 001-2003-SA ORGANIGRAMA Y RESPONSABILIDADES DEL INS
- Decreto Supremo N° 017-2006-SA REGLAMENTO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PERU
- Decreto Supremo N° 006-2008-SA MODIFICACION DEL REGLAMENTO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN EL PERU





Desarrollo Clínico de Medicamentos

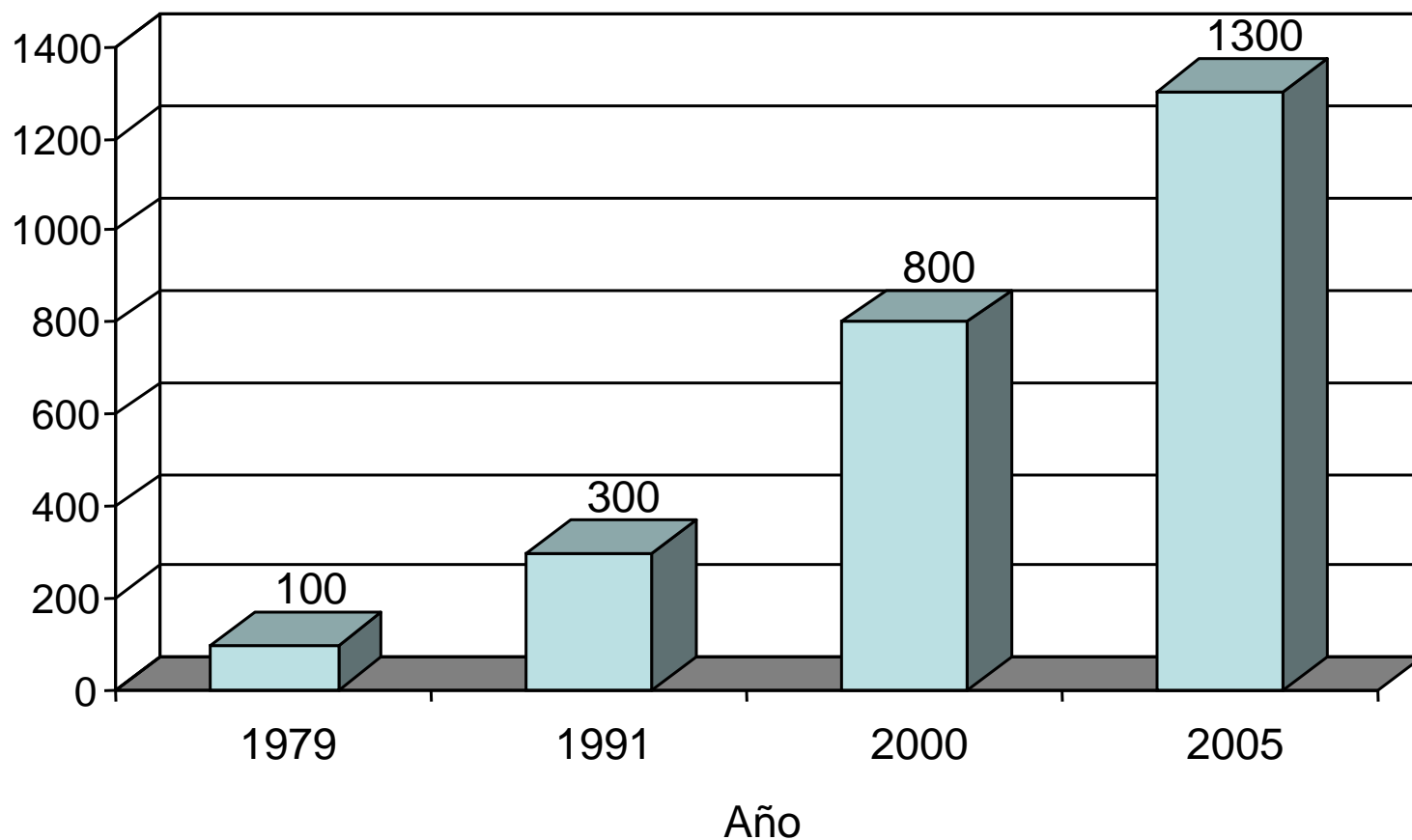
- Proceso demandante y de alcance global
- Requiriendo la participación de profesionales calificados
- Tanto en las instituciones públicas y privadas de salud.
- Exige identificar locaciones de alto rendimiento que aseguren ciclos desarrollo competitivos y predecibles
- Para acelerar el ingreso de nuevas herramientas terapéuticas para beneficio de médicos y pacientes.
- **La I&D en nuestro país, debe ser entendida en este contexto global y los esfuerzos locales en promoverla deben apoyarse en este modelo de alta competitividad.**

I&D

Una industria global de U.S. \$67 Billones anuales



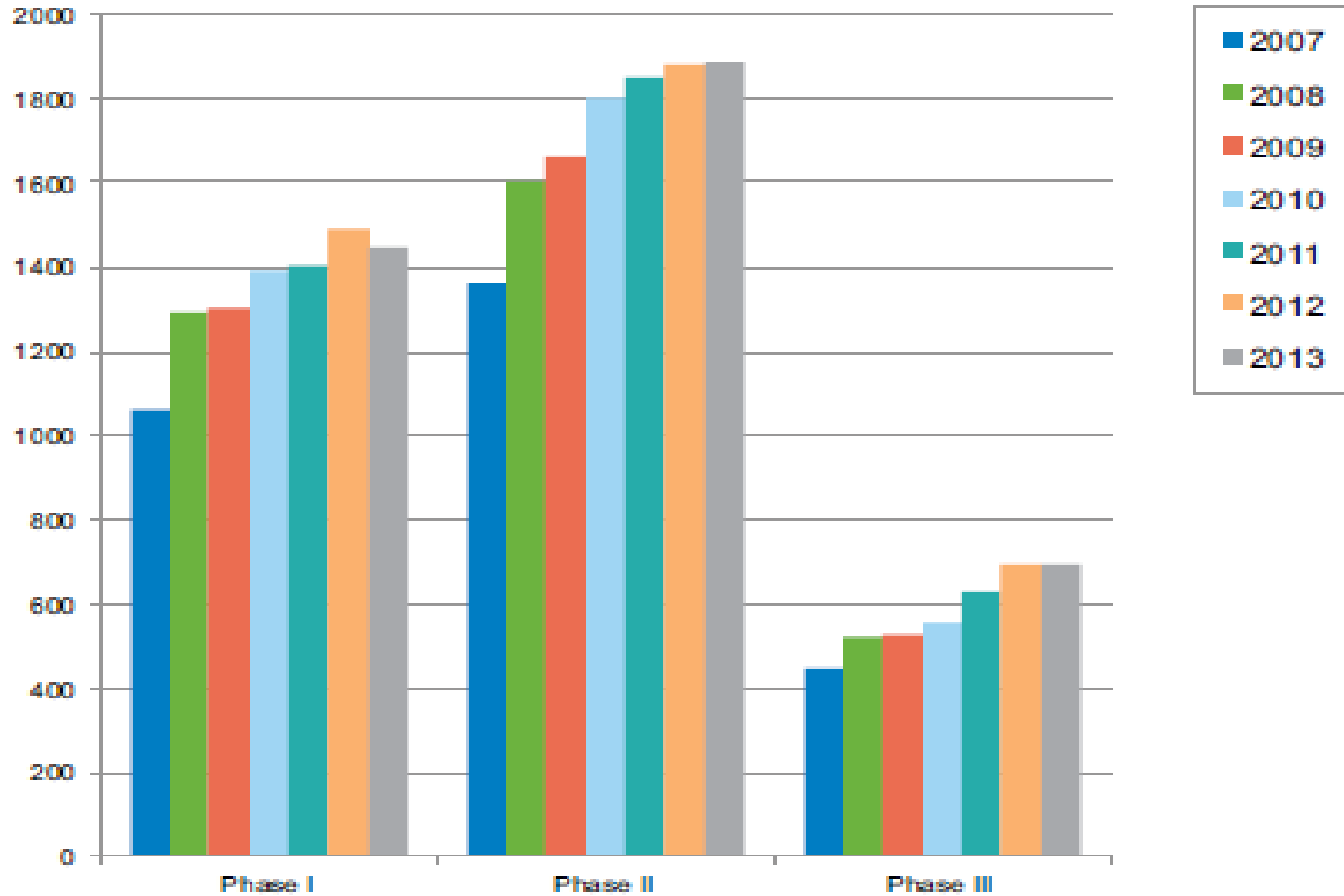
Costo de desarrollo de una nueva droga (U.S. \$M)



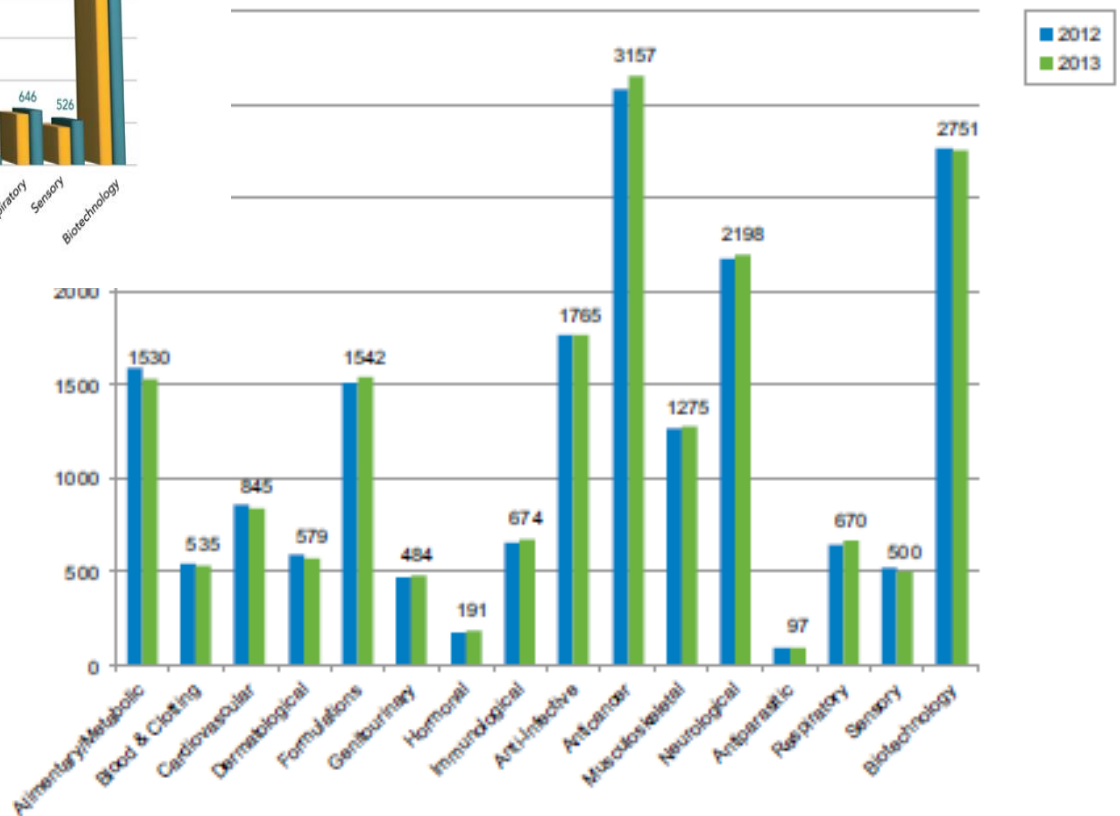
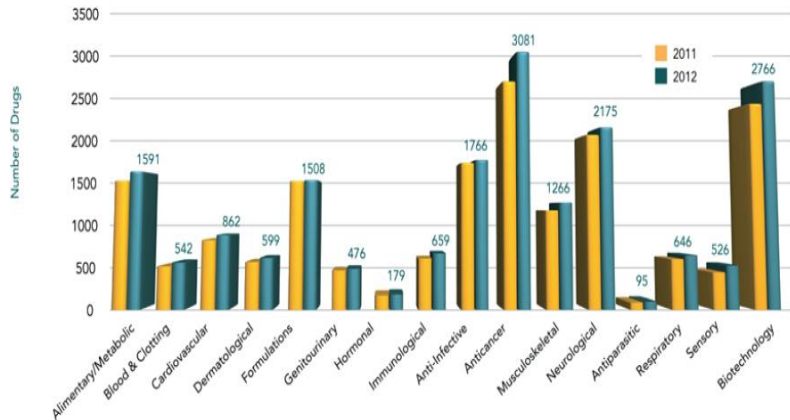
Solo 2 de cada 10 drogas obtienen ROI que exceda costos de I&D

Crecimiento del número de estudios clínicos según estadio

Datos globales (2007-2013)



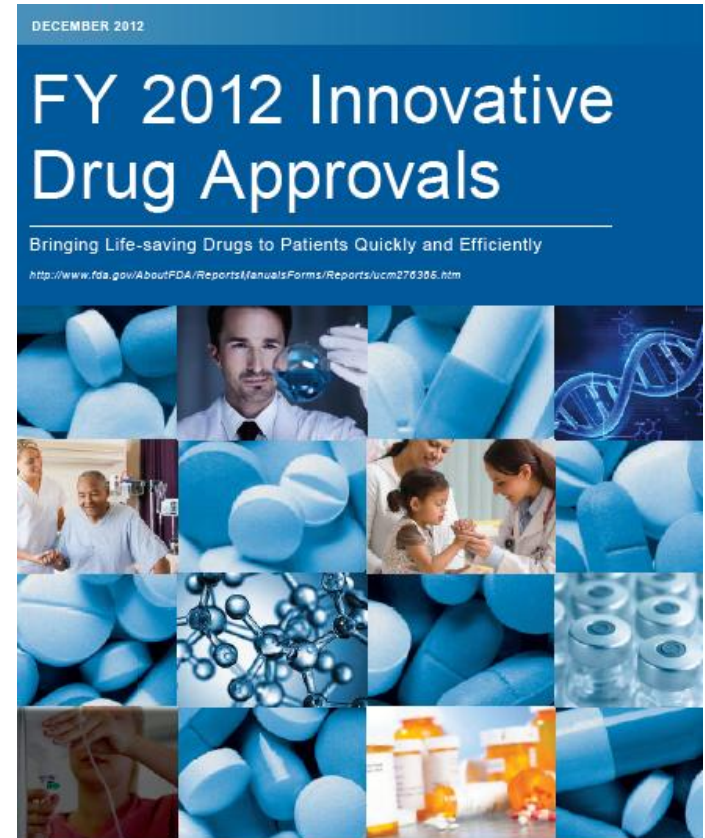
Pipeline por área terapéutica 2011-2013



Aprobación de nuevas drogas (NAS)

- 349 drogas aprobadas por FDA desde 2002
- **2012: 43 NAS**
- **2011: 33 NAS**
- **2010: 42 NAS**

To support the innovation that benefits patients and industry ... FDA must also help streamline the phases of drug development that occur before a drug marketing application is submitted.



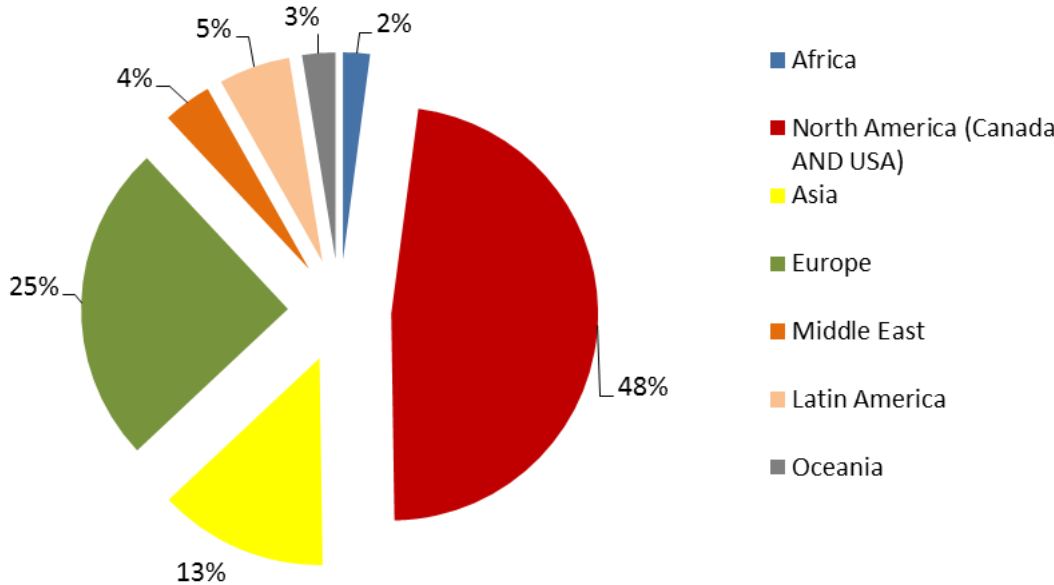
U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

Tomado de : Citeline-Pharma-RD-Annual-Review-2012

Tomado de : Pharma-RD-Annual-Review-2013

<http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm330859.pdf>

Distribución Global de Estudios Clínicos



- **LA 5% del total**
- **Peru 6% del total de Latinoamérica**

Brazil	3160	29.305%
Mexico	1779	16.498%
Argentina	1477	13.697%
Puerto Rico	1374	12.742%
Chile	799	7.410%
PERU	646	5.991%
Colombia	607	5.629%
Guatemala	177	1.641%
Panama	143	1.326%
Venezuela	126	1.169%
Costa Rica	117	1.085%
Ecuador	73	0.677%
Dominican Republic	72	0.668%
Uruguay	38	0.352%
Cuba	35	0.325%
Bolivia	25	0.232%
Honduras	22	0.204%
Jamaica	22	0.204%
El Salvador	21	0.195%
Haiti	21	0.195%
Bahamas	13	0.121%
Paraguay	13	0.121%
Belize	9	0.083%
Nicaragua	7	0.065%
Trinidad and Tobago	6	0.056%
Guyana	1	0.009%
TOTAL	10783	100%

Impacto

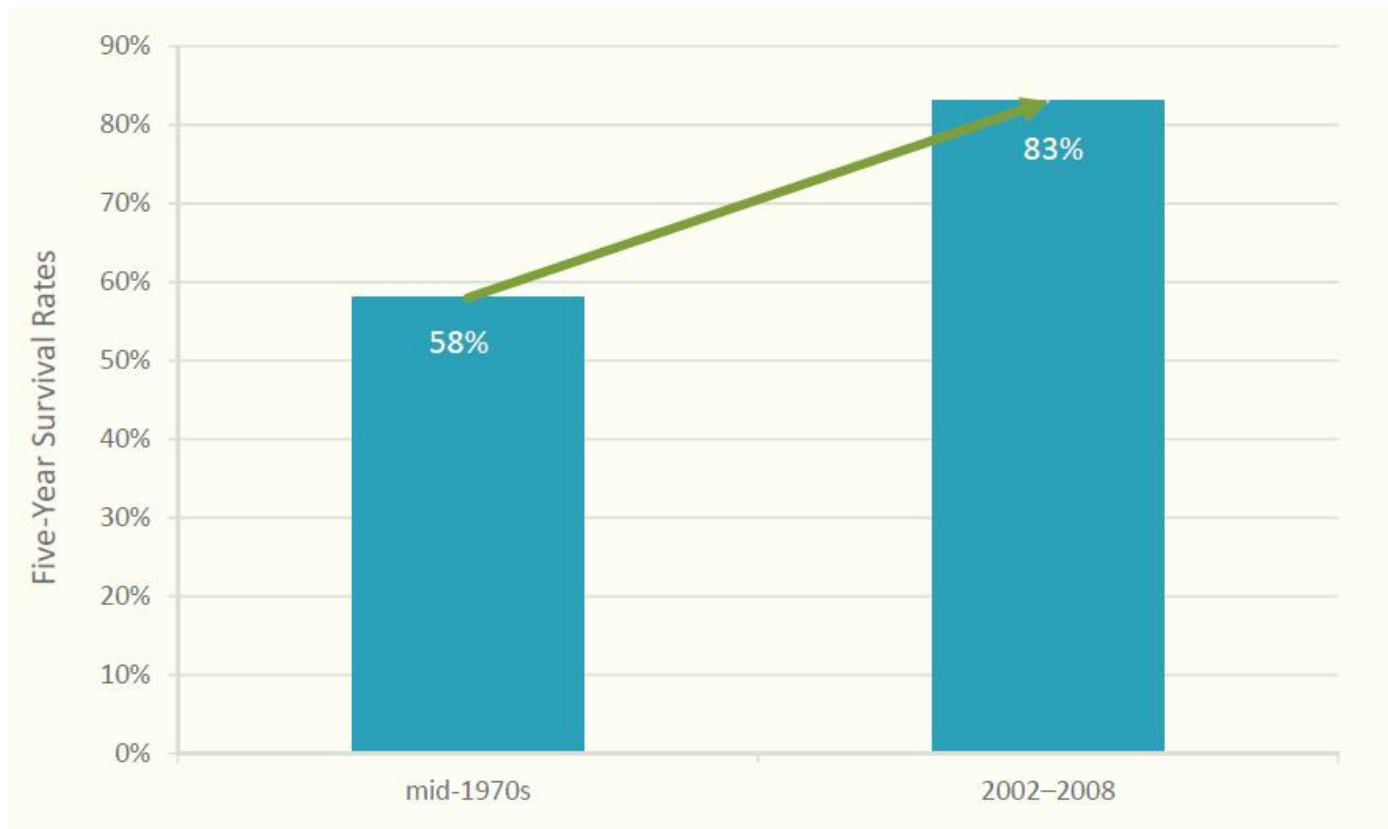
- **Cáncer:** La sobrevida a cinco años entre 1975 y 1979 era de 49%. Para aquellos diagnosticados desde el 2003 pasó a ser 67%.
- **Enfermedad cardiovascular:** mortalidad ha disminuido en 28% entre 1997 y 2007. Los medicamentos y los tratamientos intervencionistas contribuyeron en la disminución del 45% en muertes por arresto e insuficiencia cardiacos entre 1999 y 2005.
- **Diabetes:** 31% menos riesgo de desarrollar desórdenes lipídicos, 13% menos riesgo de desarrollar hipertensión arterial, 46% menos riesgo de asistencia a EMG, 23% menos riesgo de hospitalización.

Impacto...2

- **HIV** : Desde la aprobación de los tratamientos antiretrovirales en 1995, la muerte por SIDA en los EUA ha caído en 83% y la transmisión viral en 96%. Hospitalización por HIV cayó en 23% entre 2002 y 2007. Enfermedad se ha vuelto crónica controlable.
- **Hepatitis C**: tasas de respuesta virológica mejoraron de 10% hasta 80% en nuestros días gracias al tratamiento triple.
- **Artritis reumatoide**: Probabilidad de 50% de reemisión clínica completa al combinar una droga antigua con una nueva (DMBM) versus 28% en los que reciben la droga antigua.

Impacto...3

Sobrevida a 5 años de Cáncer en niños: mejora del 25%

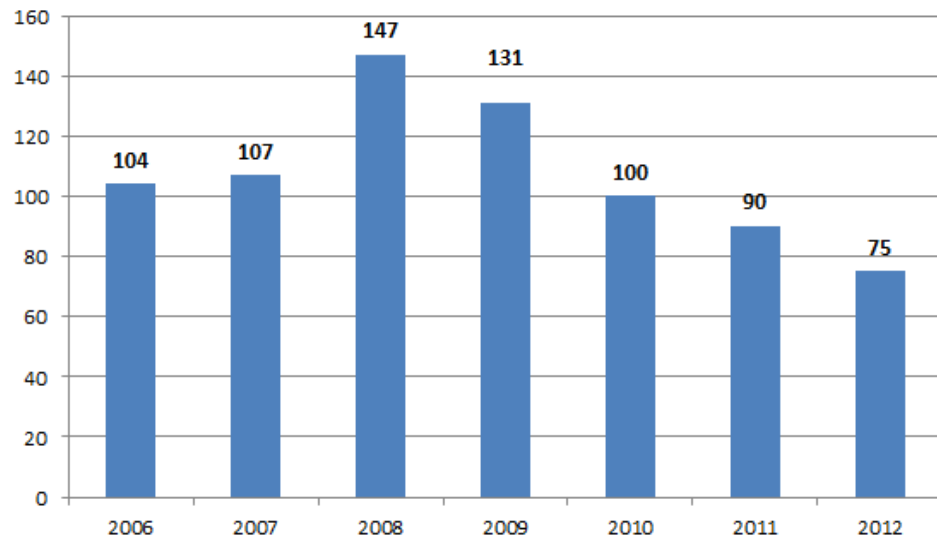


Otros beneficios

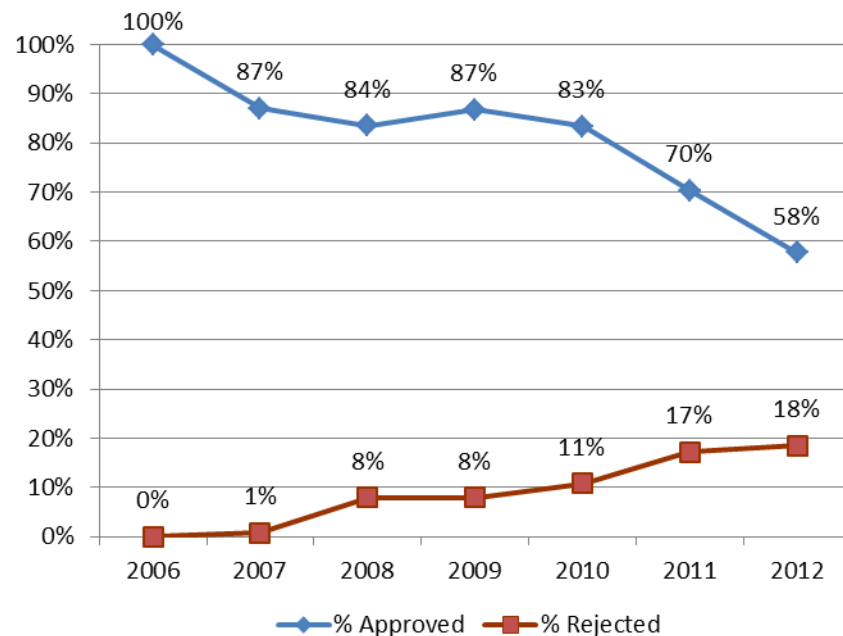
- Profundiza el conocimiento de la enfermedad y su impacto en la sociedad.
- Genera conocimiento y transferencia tecnológica.
- Promueve el prestigio académico de las instituciones.
- Desarrolla oportunidades laborales.
- Genera ingreso para el Estado por concepto de impuestos.
- Genera ingresos para las entidades de salud.
- Potencialmente mejora la atención del paciente regular, al fortalecer su relación con las instituciones y aumentar la adherencia a tratamientos prolongados.

Peru

Aprobaciones por INS por año

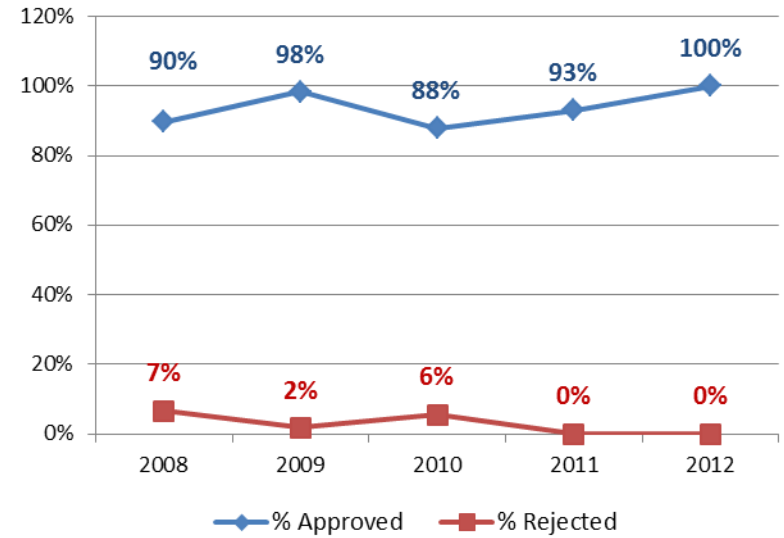
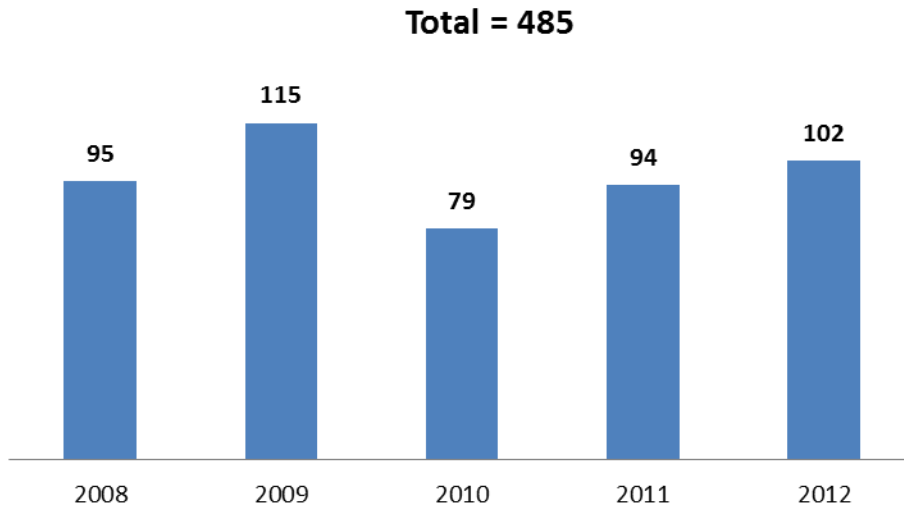


- Número de sometimientos se mantiene estable
- Aprobaciones caen
- Rechazos aumentan



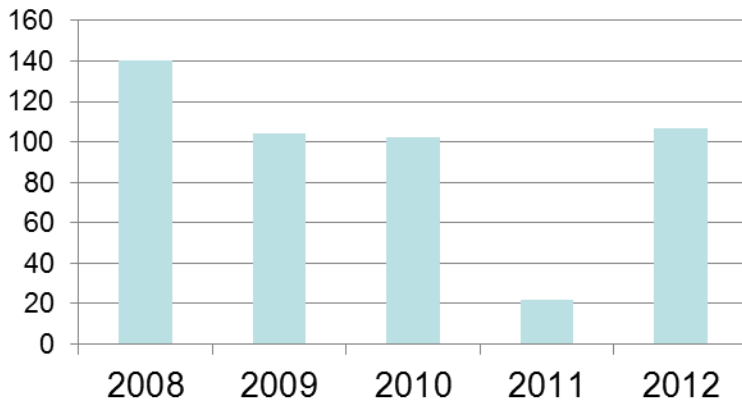
Colombia

aprobaciones por año (2008-2012)



Chile

aprobaciones por año (2008-2012)



2011: data incompleta

Fuente: base de datos de PPD

¿Qué perdemos?

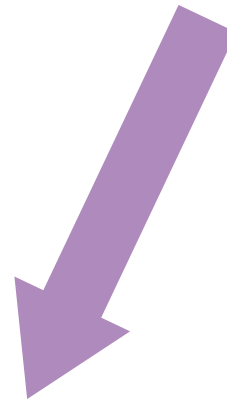
Al recibir menos estudios clínicos

- Acceso a Fármacos de última generación
 - Importante cuando no hay respuesta a terapia standard: cáncer, enfermedades reumáticas
- Oportunidad de mejorar los procesos de atención en salud
- Oportunidad de incrementar las competencias de nuestros profesionales de salud
- Transferencia tecnológica
- Inserción de investigadores en mundo global
- Ingreso Económico:
 - Overhead
 - Tasas INS – DIGEMID – Comités de ética
 - Puestos de trabajo directos
 - Consumo de servicios: laboratorio, imágenes, courier, CRO, transporte

- Excelencia
- Autonomía
- Oportunidad
- Predictibilidad
- Confianza



Competitividad



Elegibilidad





SALIDA

Andrés
86
Cortado
Wraspaña
Wraspa

CONVERSE



ASOCIACIÓN PERUANA PARA PROMOVER LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ASOCIACIÓN DE CARÁCTER CIVIL, DE DERECHO PRIVADO, SIN FINES DE LUCRO, INTEGRADA POR UN GRUPO DE PERSONAS NATURALES QUE TIENEN COMO OBJETIVO PROMOVER UNA INVESTIGACIÓN CLÍNICA COMPETITIVA DE NIVEL MUNDIAL EN EL PERÚ.

Marca

"Nombre, término, diseño, símbolo, u otra característica que identifique un bien o servicio como distinto a los demás de su género o a los de los competidores."

RED	hot passion Love rebellious powerful sex radical excited bold devil	  
ORANGE	warm fall summer retro mellow solar friendly rococo cottage inviting	  
YELLOW	solar happy cheerful summer fun energetic jubilant young sun friendly	  
GREEN	environmental money natural organic Profit earthy grow Dublin trust jealous	  
BLUE	liberal cold smart Progress music trust freedom royal medicine launch	  
PURPLE	royal mystical victorian decadent vanity romantic elegant stylish sensual eclectic	  
BROWN	rustic furniture fall earthy cottage library warm romantic colonial book	 
MULTI		   

Marca Peru en Investigación Clínica

Perfil de alta competitividad

- Implementar los estudios clínicos con un alto estándar ético (*Responsabilidad social*),
- Enrolar el numero de pacientes acordados en ciclos de tiempo competitivos (*Reducción de ciclo de Desarrollo*)
- Implementar todos los estudios al estándar acordado con el patrocinador , asegurando una calidad de ‘primera pasada” muy alta (*Menor costo*)



PA

CE

Agency

IL

SUPPLIES

FPS

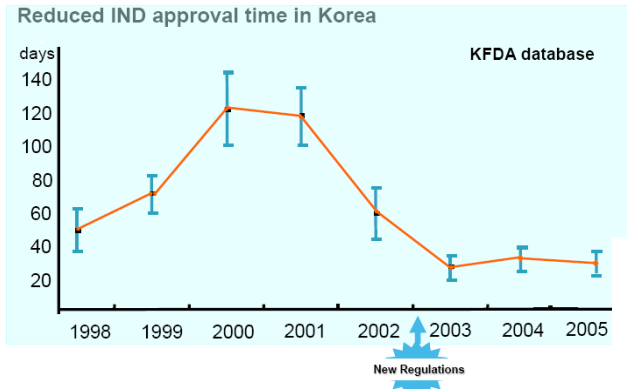
Hacia un Clúster de Innovación

**.....una concentración de empresas,
instituciones y demás agentes,
relacionados entre sí, en una zona
geográfica, de modo de conformar en sí
misma un polo
de conocimiento especializado con
ventajas competitivas**

Porter M. 2010.

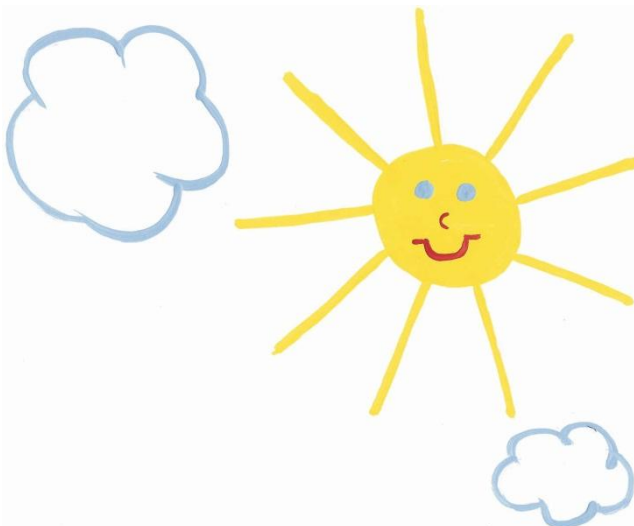
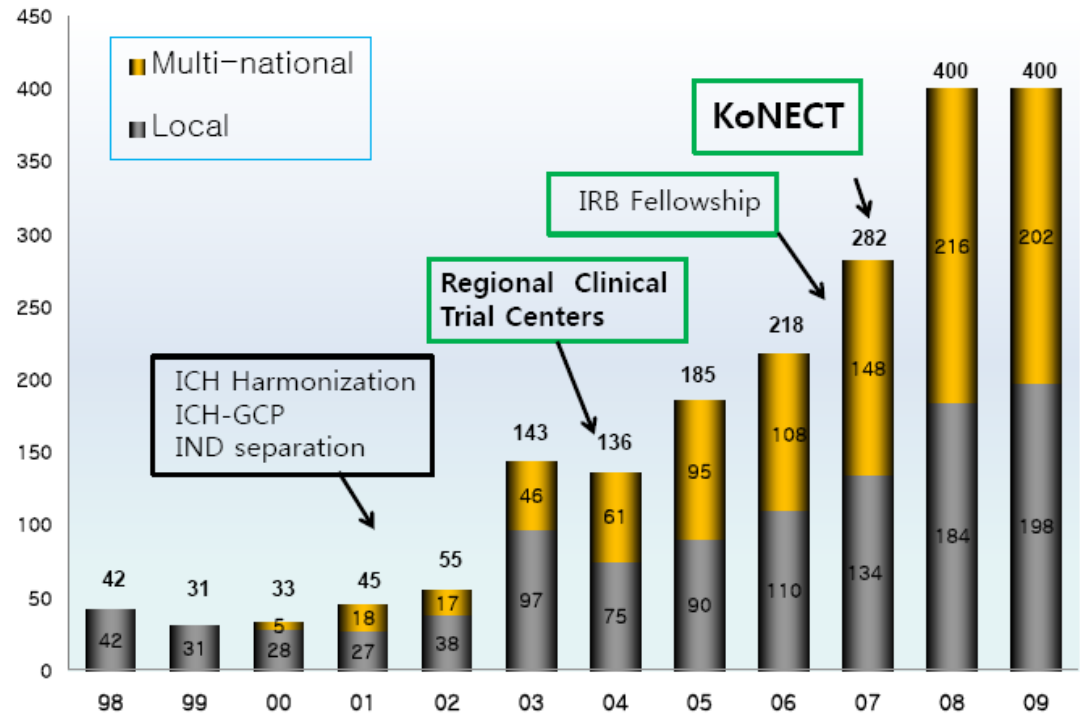
The Competitive Advantage of Nations. HBR.pp74-91

Tiempos regulatorios



KONECT: Clúster de Investigación en Corea

Aprobaciones



La caída de la investigación clínica en India

NIH, industry back out of India as trials slow to standstill

July 11, 2013 | By Damian Garde

- El NIH ha cancelado 40 estudios en el país
- Desarrolladores de medicamentos “huyen” a países con procesos regulatorios mas predecibles como Malasia y Canadá entre otros.
- ***India's Central Drugs Standard Control Organization*** había aprobado solo 12 ensayos clínicos hasta abril del 2013, muy por debajo de los 262 del año 2012 o el pico de 500 aprobaciones del 2010.



¿Cuál es tu visión?

