



Revista alergia México

ISSN: 0002-5151

ISSN: 2448-9190

Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

Zurita-Cruz, Jessie Nallely; Barbosa-Cortés, Lourdes; Villasís-Keever, Miguel Ángel
De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos
Revista alergia México, vol. 66, núm. 2, 2019, Abril-Junio, pp. 246-253
Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia, A.C.

DOI: 10.29262/ram.v66i2.625

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=486761333010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

From research to practice: clinical phases for drug development

De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos

Jessie Nallely Zurita-Cruz,¹ Lourdes Barbosa-Cortés,¹ Miguel Ángel Villasís-Keever²

Abstract

Clinical trials become very relevant in the development of new drugs when their pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficiency, safety and possible adverse effects are being assessed. So new drugs are available for their daily use in patients, a model has been proposed for more than four decades; This model consists in the realization of sequential research studies, which were called clinical phases I, II, III and IV, which begin once the drugs' effects have been verified in cellular and animal models (preclinical phase). In this article, the general characteristics of each of the clinical phases are synthesized but, apart from that, the modifications that have been done over the years are described with the purpose of making new drugs available in a quicker way.

Keywords: Clinical research; Clinical trials; Drug design

Este artículo debe citarse como: Zurita-Cruz JN, Barbosa-Cortés L, Villasís-Keever MÁ. De la investigación a la práctica: fases clínicas para el desarrollo de fármacos. Rev Alerg Mex. 2019;66(2):246-253

ORCID

Jessie Nallely Zurita-Cruz, 0000-0003-1389-7964; Lourdes Barbosa-Cortés, 0000-0003-2448-7434; Miguel Ángel Villasís-Keever, 0000-0002-8566-0811

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Ciudad de México, México

Correspondencia: Miguel Ángel Villasís-Keever. villasis@gmail.com

Recibido: 2019-01-29

Aceptado: 2019-03-12

DOI: 10.29262/ram.v66i2.625

Abreviaturas y siglas

DMT, dosis máxima tolerada

ECA, ensayos clínicos controlados



Resumen

Los ensayos clínicos toman gran relevancia en el desarrollo de nuevos fármacos al evaluar la farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, seguridad y sus posibles efectos adversos. Para que un nuevo fármaco esté disponible para su uso cotidiano en pacientes, desde hace más de cuatro décadas se propuso un modelo que consiste en la realización de estudios de investigación secuenciales que se denominaron fases clínicas I, II, III y IV, las cuales se inician una vez que se han comprobado los efectos del fármaco en modelos celulares y animales (fase preclínica). En este artículo se sintetizan las características generales de cada una de las fases clínicas, pero además se describen las modificaciones que se han realizado en el transcurso de los años, a fin de disponer rápidamente de nuevos fármacos.

Palabras clave: Investigación clínica; Ensayos clínicos; Diseño de fármacos

Antecedentes

La investigación clínica es crucial en el avance del conocimiento médico y cuidado del paciente. En particular, los ensayos clínicos constituyen el pilar fundamental en el desarrollo de nuevos fármacos, ya que permiten determinar su farmacocinética, farmacodinamia, eficacia, seguridad y los posibles efectos adversos.¹ Sin embargo, antes que una nueva molécula o fármaco sea evaluada en seres humanos, primero deben haberse realizado estudios de investigación —denominados preclínicos— cuyos resultados tanto *in vitro* como *in vivo* (modelos animales) comprueben sólidamente que su uso será seguro, es decir, sin eventos adversos graves.

A partir del descubrimiento de una molécula que potencialmente tendrá alguna aplicación clínica se requiere un proceso para que un fármaco sea aprobado para ser utilizado en seres humanos. Este proceso, por lo regular puede tener una duración 10 años o más, y se ha estimado que se requiere una inversión superior a 1.5 mil millones de dólares por fármaco, sin embargo, en el camino, la mayor parte de dichas moléculas ($\approx 90\%$) no lograrán llegar a la etapa final del proceso.²

En general, las pautas actuales en el desarrollo de fármacos (es decir, los diferentes estudios de investigación que se realizan) tienen como prioridad la seguridad de su uso, seguida de su eficacia. Para este fin, desde hace años existe un “modelo” para que un fármaco sea aprobado para ser usado en humanos. Este modelo, que inició en la década de 1960, consiste en la realización de múltiples es-

tudios de investigación encaminados a evaluar las ventajas y desventajas del fármaco en evaluación. Tradicionalmente este modelo se ha dividido en etapas o fases, las cuales consisten en una fase preclínica (previa a que el medicamento sea probado en humanos) y otras cuatro fases clínicas: I, II, III y IV. Estas últimas son diseñadas individualmente y conducidas secuencialmente; sin embargo, las fases no deben ser consideradas como “necesarias” para que se autorice un fármaco, sino más bien, cómo la práctica normal o una descripción en el desarrollo de un fármaco. Asimismo, la secuencia no necesariamente significa que de una etapa debe pasar a la otra, ya que, por ejemplo, los estudios de farmacocinética que corresponden a la fase I pueden llevarse a cabo en la fase III. Durante estas cuatro fases se responden tanto las preguntas de eficacia (es decir, si el fármaco sirve para una alguna indicación terapéutica o preventiva en particular), como de seguridad (tipo, frecuencia y gravedad de los eventos adversos).³ En este contexto, a lo largo de estas fases, la realización de ensayos clínicos controlados (ECA) bien ejecutados y apegados estrictamente a los aspectos éticos vigentes, constituye la piedra angular para la aprobación de un fármaco.^{4,5}

Si bien este modelo del desarrollo de fármacos ha prevalecido durante más de 40 años, se han hecho algunas modificaciones, tanto en la metodología de los estudios de investigación, como en aspectos relacionados con la selección de participantes, especialmente en los pacientes con cáncer y en algunas enfermedades alérgicas. Por lo anterior, el objetivo

de esta revisión sucinta es describir el estado actual sobre las cuatro fases clínicas en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

Fase preclínica

Los resultados experimentales sobre la eficacia y tolerancia en el modelo animal de un nuevo tratamiento apoyan su posterior investigación en humanos. La fase preclínica inicia con la preparación del fármaco, lo cual incluye las pruebas de estabilidad y formulación de la molécula, hasta las pruebas del metabolismo de la droga en farmacología experimental, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. En este último grupo, los estudios en modelos animales exploran los siguientes rubros:⁶

- Toxicología.
- Seguridad de la droga a dosis equivalentes a la que se puede usar en humanos.
- Farmacodinamia (mecanismos de acción del fármaco, la posible relación con dosis y respuesta clínica).
- Farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción del fármaco y sus posibles interacciones con otros medicamentos).

Ensayos fase I en humanos

Históricamente, el ensayo fase I representa la primera etapa del desarrollo de un nuevo fármaco y su objetivo principal es identificar la dosis máxima tolerada (DMT), seguridad y toxicidad del fármaco en investigación. En general, durante esta fase se realizan pruebas de farmacodinamia y farmacocinética en voluntarios sanos, quienes, por lo general, no consumen otros medicamentos. Asimismo, una parte fundamental de esta fase es la identificación de los efectos adversos más frecuentes, los cuales pueden ser dependientes de la dosis.⁷ Habitualmente, la muestra de participantes es pequeña (de 20 a 80), su duración es corta (semanas o algunos meses) y la mayoría de los diseños de estudio no incluye un grupo de comparación.⁸

Dado que constituyen el primer paso en las pruebas en humanos de medicamentos experimentales, los resultados de la fase I son indispensables en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos,^{9,10} sin embargo, es necesario tener en cuenta que existe poco beneficio para los participantes, es decir, la relación riesgo/beneficio es baja, por lo que desde el

punto de vista ético estos estudios han sido cuestionados. Por lo anterior, deben realizarse de acuerdo con estándares rigurosos para la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes.¹¹ No obstante, a pesar de las regulaciones^{12,13} que incluyen la supervisión monitoreada por parte de las autoridades competentes y los comités de ética, este tipo de estudios no han sido inmunes a fallas.¹⁴ Un ejemplo es el estudio de Kenter *et al.*, en el que se administró el anticuerpo monoclonal anti-CD28 TGN1412 a un grupo de voluntarios sanos, lo que resultó en disfunción multiorgánica en algunos de los participantes.¹⁵

Ensayos fase II

En el proceso de desarrollo de fármacos, los ensayos fase II son los primeros estudios cuyos participantes son pacientes; se llevan a cabo para evaluar el uso terapéutico específico de una droga, considerando las dosis óptimas, su frecuencia, la mejor ruta de administración y la seguridad de su uso. De esta manera, tanto la metodología como sus resultados son esenciales para la planeación de los estudios fase III.³

Los ensayos clínicos fase II también son conocidos como “exploratorios”, ya que se realizan bajo condiciones muy estrictas. Normalmente incluyen un número relativamente pequeño de pacientes (no mayor de unos cientos), por lo cual su potencia es baja. Los participantes son voluntarios y con criterios de selección rigurosos, de ahí que estos estudios sean considerados poco aplicables en la práctica clínica habitual. En cuanto a su diseño, son estudios comparativos en los cuales el grupo al que se administra la droga en evaluación se contrasta con un grupo control; este último de preferencia concurrente, pero puede ser un control histórico. Si son concurrentes, los estudios pueden ser ECA y en el grupo de comparación generalmente se utiliza placebo.^{16,17}

Uno de los aspectos clave de los estudios fase II son las medidas sobre la eficacia del tratamiento, las cuales en su mayoría corresponden a los síntomas, o bien, a subrogados o sustitutos de los efectos clínicos importantes (por ejemplo, modificación de la hipertensión arterial, cuando el efecto que se desea evaluar es infarto del miocardio). En cuanto a la seguridad, los eventos adversos por analizar son los más relacionados con la droga en evaluación.¹

Ensayos fase III

Una vez completados los ensayos fases I y II, donde se demostró la eficacia y seguridad de una droga, se realizará un ensayo fase III en un mayor grupo de pacientes, constituyendo el último paso antes de que se apruebe para uso habitual.

En general, los estudios de esta fase son de grandes dimensiones, ya que pueden participar decenas de miles de personas; para lograrlo, un mismo ensayo se desarrolla en distintos centros hospitalarios o en distintos países, es decir, es multicéntrico y multinacional. A fin de evitar sesgos, los participantes se asignan aleatoriamente a uno de los dos grupos en estudio: el fármaco en evaluación o el placebo (si se trata de averiguar la eficacia) u otro tratamiento similar (cuando el objetivo es la efectividad); de tal forma que se asegura que los grupos sean comparables y homogéneos. Si es posible, el estudio debería ser doble ciego, lo que significa que ni los investigadores ni los participantes conocen quién recibe cada tratamiento. Este aspecto garantiza la evaluación objetiva de las variables de resultado (eficacia y seguridad). Otra diferencia con los ensayos de las

fases previas es que la selección de los participantes es menos estricta, por lo cual se asemeja más a la población que potencialmente se utilizará en la vida real. Por esta situación, algunos autores denominan “pragmáticos” a los estudios fase III.^{16,17}

En los ensayos fase III, las variables de eficacia o efectividad se enfocan con mayor precisión a las variables clínicas relevantes, no a los síntomas o subrogados, como ocurre en la fase II. Lo anterior ocurre porque los estudios fase III tienen mucho mayor duración, lo cual también repercute en el aspecto de seguridad. Por esta situación, aunada al hecho que el número de participantes es muy superior a las fases anteriores, se podrá documentar un número mayor de efectos adversos. De esta manera, además, es posible que ciertos efectos secundarios graves se identifiquen y se deba detener un estudio.¹⁸ En el cuadro 1 se contrastan las características de los ensayos en las diferentes fases del desarrollo de fármacos.

Finalmente, un aspecto por considerar es que, tomando en cuenta el tipo de comparador utilizado para comprobar el efecto terapéutico del nuevo fármaco, en la fase III se incluyen tanto los estudios

Cuadro 1. Comparación de las características de los ensayos clínicos en las diferentes fases de desarrollo de fármacos

Características de los ensayos	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
Diseño de estudio	Descriptivo (un grupo)	Comparativo, de preferencia ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Descriptivo, comparativo
Población	Sujetos sanos	Pacientes con criterios selección estrictos*	Pacientes con criterios menos estrictos	Todo tipo de pacientes
Grupo de comparación	No hay	Placebo	Placebo o fármaco similar	Puede no haber, o contra fármaco similar
Objetivo principal	Seguridad	Seguridad y eficacia	Eficacia, efectividad, seguridad	Seguridad
Variables de eficacia	No hay	Síntomas y subrogados	Datos relevantes desde el punto de vista clínico	Datos relevantes desde el punto de vista clínico
Variables de seguridad	Eventos adversos comunes	Eventos adversos comunes	Eventos adversos menos comunes	Todos los eventos adversos
Duración	Corta (semanas)	Corta (semana, meses)	Larga (meses, años)	Corta o larga
Número participantes	80-120	Centenas	Centenas, miles	Miles

*Particularmente con múltiples criterios de exclusión.

de superioridad (el nuevo fármaco es mejor que el comparador), como los diseños de no inferioridad (el nuevo fármaco es aproximadamente “similar” al comparador). En general, debido a que los ensayos de no inferioridad suelen especificar un margen de no inferioridad más cercano a nulo, en comparación con los diseños para comprobar superioridad, condiciona tamaños de muestra mayores.

Ensayos fase IV

Esta es la última fase y corresponde a los estudios después de comprobar la eficacia (y efectividad) y seguridad de un fármaco, el cual incluso ya se comercializó. El principal objetivo de estos estudios es investigar la seguridad, ya que se emplean en la práctica médica habitual, lo cual implica que se utilizan en pacientes con condiciones mucho menos estrictas que los ECA de las fases II y III.

Para facilitar la comprensión de los objetivos de los ensayos fase IV, dos de las agencias más importantes en el mundo han publicado sus definiciones. En una, los “estudios de seguridad posautorización” (*post authorization safety studies*) se definen como “cualquier estudio relacionado con un producto médico autorizado, realizado con el objetivo de identificar, caracterizar o cuantificar un peligro para la seguridad, confirmar el perfil de seguridad del medicamento o medir la efectividad de las medidas de gestión de riesgos”. En la segunda, los “estudios de eficacia posautorización” (*post authorization efficacy studies*) se definen como “estudios realizados dentro de la indicación terapéutica autorizada, para complementar los datos de eficacia disponibles a la luz de incertidumbres científicas bien razonadas sobre aspectos de la evidencia de beneficios que deberían ser, pero solo pueden ser abordados posterior a la autorización”.^{19,20}

Por lo anterior, los objetivos principales que se consideran son la detección de efectos secundarios a largo plazo y en un mayor número de pacientes, efectos del fármaco sobre una o más patologías en particular, efectos en pacientes con condiciones que fueron excluidas desde los estudios de la fase III, además de estudios de morbilidad y mortalidad. De esta forma, los resultados de las investigaciones en esta fase proporcionan evidencia principalmente para garantizar o refinar aún más la seguridad de los medicamentos aprobados.²¹ No obstante, también se utiliza la fase IV para estudiar nuevas indicaciones

del producto, tratamiento en diferentes poblaciones (por ejemplo, etnias, edades o sexo), interacciones con otros fármacos, o bien, diferentes formas de dosificación. En este contexto, cuando en esta fase de estudio se identifica algún efecto adverso no detectado previamente, entonces se pueden generar estudios fase I, II o III para determinar aspectos de farmacología, toxicología o nuevas indicaciones terapéuticas.

La trascendencia de estos estudios en la seguridad de los pacientes respecto a nuevos fármacos es variable, sin embargo, es importante mencionar que se ha descrito que a 20 % de los nuevos medicamentos se le agregaron advertencias después de la comercialización y que hasta 4 % de los medicamentos fue retirado del mercado.²² En contraposición, en otra investigación más reciente de estudios fase IV se realizó una búsqueda sistemática de los ensayos registrados en la plataforma ClinicalTrials.gov de 2004 a 2014. Se identificaron 19 359 estudios registrados como fase IV, de los cuales solamente 4722 tenían como objetivo principal evaluar la seguridad. De acuerdo con las áreas terapéuticas de los medicamentos analizados, las más frecuentes fueron enfermedades cardiovasculares, oncológicas y de salud mental.²³ Se reporta que una de las principales deficiencias detectadas en estos estudios fue el tamaño de la muestra, que en la mayoría fue pequeño, específicamente 77.6 % de los ensayos incluyó menos de 300 pacientes, con un promedio 104 pacientes.²³ Por lo tanto, estos ensayos podrían no tener el poder suficiente para detectar eventos adversos, especialmente los eventos adversos menos comunes. De acuerdo con las recomendaciones para estudios donde la seguridad es el objetivo principal, el tamaño de muestra se debe basar de acuerdo con la probabilidad de que se presente el efecto adverso menos frecuente; por ejemplo, cuando el evento adverso tiene una probabilidad baja (< 2 %) sería necesario un tamaño muestral de por lo menos 2000 pacientes.²⁴

Los fármacos en oncología

Desde hace años, las fases “clásicas” de los ensayos clínicos, es decir, las que hemos descrito hasta el momento, han sido modificadas a fin de disponer más rápidamente de nuevos fármacos, particularmente para el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, esto también se ha realizado en el campo de la

inmunología. El sustento principal se relaciona con el descubrimiento de ciertas moléculas dirigidas a blancos terapéuticos específicos.

Por lo anterior, los participantes de estudios fase I son pacientes con cáncer (no sujetos sanos). Dado que el objetivo está centrado principalmente en los perfiles de seguridad, también en esta fase se empiezan a evaluar efectos terapéuticos (es decir, estudios fase II). En general, se conoce que la mayoría de los participantes en estos ensayos decide ingresar con la esperanza de obtener beneficios clínicos.²⁵ Conforme la base de datos del Programa de Evaluación de la Terapia Contra el Cáncer, que incluyó el análisis de 10 402 participantes de los ensayos fase I que tuvieron lugar entre 1991 y 2002, se determinó una tasa de respuesta de 3.1 a 10.6 %, que 0.49 % de los pacientes murió mientras participaban en el ensayo y que 0.21 % de las defunciones se debieron al fármaco del estudio en investigación.²⁶ Con esta información podemos concluir que las fases I y II están superpuestas en este tipo de población. Más aún, varios estudios fases I y II publicados han extendido la metodología de búsqueda de dosis para permitir simultáneamente el modelado de la toxicidad y la eficacia.^{27,28,29,30} Estas relaciones se caracterizan típicamente por patrones de dosis-toxicidad y dosis-eficacia.^{31,32}

Para los estudios fase III en cáncer, el patrón es similar a los previamente descritos, pero en la actualidad los estudios están encaminados principalmente a la evaluación de la efectividad, más que a la eficacia.

Modificaciones en los protocolos de estudio

Con el propósito de hacer más eficiente o expedita la aprobación o rechazo de un fármaco, se ha aceptado la modificación de los protocolos originales que fueron aprobados para evaluar la eficacia, efectividad

o seguridad de los fármacos, lo que ha sido denominado “diseño adaptado”. De acuerdo con la Food and Drug Administration de Estados Unidos, estos estudios son aquellos “...que incluye una oportunidad planeada prospectivamente para modificar uno o más aspectos especificados del diseño e hipótesis de estudio, con base en el análisis de los datos de los sujetos en el estudio”.³³

Lo anterior aplica principalmente para los ECA que fueron planeados y autorizados para la evaluación de un nuevo fármaco, para ser realizados durante meses o años, en los cuales se considera conveniente modificar los diseños originales con objeto de determinar si dicho fármaco es eficaz o seguro, dado que los primeros análisis de datos en el transcurso del estudio original arrojan información que sugiera ese posible beneficio. Las modificaciones de los diseños pueden ser desde análisis retrospectivos, a diseños cruzados o cohortes. Sin embargo, estos diseños adaptados han sido sujetos a críticas dada la posibilidad de cometer errores, es decir, existe el riesgo de concluir falsamente que un fármaco tiene efecto terapéutico debido al insuficiente tamaño de la muestra o el menor tiempo de seguimiento.³⁴

Hasta el momento, la mayor parte de los estudios publicados que han utilizado esta metodología han sido en el campo de la oncología, pero se requiere mayor investigación al respecto para determinar la verdadera utilidad, sobre todo a largo plazo, para el beneficio de los pacientes.^{33,34}

En conclusión, podemos decir que a pesar del tiempo que ha pasado desde que se conceptuaron las diferentes fases en el desarrollo de fármacos, este modelo sigue vigente. Sin embargo, al parecer las modificaciones realizadas para disminuir el tiempo han sido benéficas para que los nuevos fármacos estén disponibles a la población susceptible, pero se requiere continuar con la investigación para prevenir, principalmente, los eventos adversos.

Referencias

1. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgrad Med.* 2011;123(5):194-204. DOI: 10.3810/pgm.2011.09.2475
2. Issa NT, Wathieu H, Ojo A, Byers SW, Dakshanamurthy S. Drug metabolism in preclinical drug development: a survey of the discovery process, toxicology, and computational tools. *Curr Drug Metab.* 2017;18(6):556-565. DOI: 10.2174/1389200218666170316093301
3. Temple R. Current definitions of phases of investigation and the role of the FDA in the conduct of clinical trials. *Am Heart J.* 2000;139(4):S133-S135. DOI: 10.1016/S0002-8703(00)90060-7

4. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Angeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Randomized clinical trials: variants, randomization methods, analysis, ethical issues and regulations. *Salud Publica Mex.* 2004;46(6):559-584. DOI: 10.1590/s0036-36342004000600012
5. Villasís-Keever MA, Miranda-Novales MG. El protocolo de investigación II: los diseños de estudio para investigación clínica. *Rev Alerg Mex.* 2016;63(1):80-90. DOI: 10.29262/ram.v63i1.163
6. Kay SC, Luke DG, Tamer HR. ASHP guidelines for the management of investigational drug products. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(8):561-573. DOI: 10.2146/ajhp170812
7. Ivy SP, Siu LL, Garrett-Mayer E, Rubinstein L. Approaches to phase 1 clinical trial design focused on safety, efficiency, and selected patient populations: a report from the clinical trial design task force of the national cancer institute investigational drug steering committee. *Clin Cancer Res.* 2010;16(6):1726-1736. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1961
8. Coates S, Täubel J, Lorch U. Practical risk management in early phase clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019;75(4):483-496. DOI: 10.1007/s00228-018-02607-8.
9. Mahipal A, Nguyen D. Risk and benefits of phase 1 clinical trial participation. *Cancer Control.* 2014;21(3):193-199. DOI: 10.1177/107327481402100303
10. Chen EX, Tannock IF. Risk and benefits of phase 1 clinical trials evaluating new anticancer agents: a case for more innovation. *JAMA.* 2004;292(17):2150-2151. DOI: 10.1001/jama.292.17.2150
11. Yao B, Zhu L, Jiang Q, Xia HA. Safety monitoring in clinical trials. *Pharmaceutics.* 2013;5(1):94-106. DOI: 10.3390/pharmaceutics5010094
12. International Conference on Harmonization. ICH harmonized tripartite guideline. Guideline for good clinical practice E6(R1). International Conference on Harmonization; 1996.
13. Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC. Bélgica: European Commission; 2014.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products. Inglaterra: Committee for Medicinal Products for Human Use; 2007.
15. Kenter MJ, Cohen AF. Establishing risk of human experimentation with drugs: lessons from TGN1412. *Lancet.* 2006;368(9544):1387-1391. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69562-7
16. Schwartz D, Lellouch J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. *J Chronic Dis.* 2009;6(5):499-505. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.01.012
17. Treweek S, Zwarenstein M. Making trials matter: pragmatic and explanatory trials and the problem of applicability. *Trials.* 2009;10:37. DOI: 10.1186/1745-6215-10-37.
18. Tuech JJ, Moutel G, Pessaix P, Thoma V, Schraub S, Herve C. Disclosure of competing financial interests and role of sponsors in phase III cancer trials. *Eur J Cancer.* 2005;41(15):2237-2240. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.12.036
19. Directive 2001/83/EC on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use. Bélgica: European Commission; 20148.
20. European Medicines Agency. Scientific guidance on post-authorization efficacy studies. Países Bajos: European Medicines Agency; 2015.
21. Gale EA. Post-marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ.* 2012;344:e3974. DOI: 10.1136/bmj.e3974
22. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA.* 2002;287(17):2215-2220. DOI: 10.1001/jama.287.17.2215
23. Zhang X, Zhang Y, Ye X, Guo X, Zhang T, He J. Overview of phase IV clinical trials for postmarket drug safety surveillance: a status report from the ClinicalTrials.gov registry. *BMJ Open.* 2016;6(11):e010643. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010643
24. Suvarna V. Phase IV of drug development. *Perspect Clin Res* 2010;1: 57-60.

25. Italiano A, Massard C, Bahleda R, Vataire AL, Deutsch E, Magné N, et al. Treatment outcome and survival in participants in phase 1 oncology trials carried out from 2003 to 2006 at Institute Gustave Roussy. *Ann Oncol*. 2008;19(4):787-792. DOI: 10.1093/annonc/mdm548
26. Horstmann E, McCabe MS, Grochow L, Yamamoto S, Budd T, Shoemaker D, et al. Risks and benefits of phase 1 oncology trials. 1991 through 2002. *N Engl J Med*. 2005;352(9):895-904. DOI: 10.1056/NEJMsa042220
27. Thall PF, Cook JD. Dose-finding based on efficacy-toxicity trade-offs. *Biometrics*. 2004;60(3):684-693. DOI: 10.1111/j.0006-341X.2004.00218.x
28. Yin G, Li Y, Ji Y. Bayesian dose finding in phase I/II clinical trials using toxicity and efficacy odds ratio. *Biometrics*. 2006;62(3):777-787. DOI: 10.1111/j.1541-0420.2006.00534.x
29. Wages NA, Conaway MR. Phase I/II adaptive design for drug combination oncology trials. *Stat Med*. 2014;33(12):1990-2003. DOI: 10.1002/sim.6097
30. Braun TM. The bivariate continual reassessment method. Extending the CRM to phase I trials of two competing outcomes. *Control Clin Trials*. 2002;23(3):240-256. DOI: 10.1016/S0197-2456(01)00205-7
31. O'Quigley J, Conaway MR,. Extended model-based designs for more complex dose-finding studies. *Stat Med*. 2011;30(17):2062-2069. DOI: 10.1002/sim.4024
32. Wages NA, O'Quigley J, Conaway MR. Phase I design for completely for partially ordered treatment schedules. *Stat Med*. 2014;33(4):569-579. DOI: 10.1002/sim.5998
33. Mistry P, Dunn JA, Marshall A. A literature review of applied adaptive design methodology within the field of oncology in randomised controlled trials and a proposed extension to the CONSORT guidelines. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):108. DOI: 10.1186/s12874-017-0393-6
34. Bothwell LE, Avorn J, Khan NF, Kesselheim AS. Adaptive design clinical trials: a review of the literature and ClinicalTrials.gov. *BMJ Open*. 2018;8(2):e018320. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018320