

# ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE ONCOLOGÍA AUTORIZADOS POR LA AGENCIA REGULATORIA NACIONAL EN ARGENTINA ENTRE 2018 Y 2022

## Analysis of oncology clinical pharmacology studies authorized by the national regulatory agency of Argentina between 2018 and 2022

Cecilia Salazar Güemes<sup>1</sup> , María Alejandra Murias<sup>1</sup> , Laura Traversi<sup>1</sup> , Inés Sammartino<sup>1</sup> , Laura González<sup>1</sup> , Juan Taffo<sup>1</sup> , Cristina Papayannis<sup>1</sup> , Carolina Delgado<sup>1</sup> , Laura González Agovino<sup>1</sup> , Silvina Símula<sup>1</sup> , Mariano Sagastume<sup>1</sup> , Agustina Bisio<sup>1</sup> .

<sup>1</sup>*Departamento de Ensayos Clínicos; Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Buenos Aires, Argentina.*

✉ Laura Traversi: [laura.traversi@anmat.gob.ar](mailto:laura.traversi@anmat.gob.ar)

Recibido: 14 de marzo de 2023. Aprobado: 03 de julio de 2023.

### RESUMEN

El paradigma tradicional de la investigación clínica farmacológica comprende la realización de estudios de fase 1, 2 y 3. Sin embargo, el reciente avance de lo que se ha dado en llamar “medicina de precisión” ha impulsado el surgimiento de innovaciones en el diseño de ensayos clínicos, en especial en el área de la oncología. Este artículo tiene como propósito describir y caracterizar los estudios de farmacología clínica de oncología autorizados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) durante el período comprendido entre agosto de 2018 y julio de 2022; analizar el estado de situación de los diseños de los ensayos clínicos en oncología, las fases de investigación, los productos en investigación y el sitio de localización tumoral en relación con el avance de la medicina de precisión y los diseños innovadores.

**Palabras clave:** protocolo de ensayo clínico, oncología, características de los estudios.

### ABSTRACT

The traditional paradigm of pharmacological clinical research involves carrying out phase 1, 2, and 3 studies. However, the recent advance of what has been called “precision medicine” has promoted the emergence of innovations in the design of clinical trials, especially in the area of oncology. The purpose of this article is to describe and characterize oncology clinical pharmacology studies authorized by the National Administration of Drugs, Food and Medical Devices (ANMAT) during the period from August 2018 to July 2022, and analyze the status of the clinical trial designs, research phases, investigational products and tumor site locations concerning the advancement of precision medicine and innovative designs.

**Keywords:** clinical trials, oncology, study characteristics.

## INTRODUCCIÓN

El paradigma tradicional de la investigación clínica farmacológica comprende las evaluaciones primarias de seguridad en los estudios de fase 1, el análisis de la eficacia preliminar que tiene lugar en los estudios de fase 2, y la evaluación posterior de la eficacia en relación con el estándar de atención con comparación aleatoria en los estudios de fase 3<sup>[1]</sup>.

El reciente avance en lo que se ha dado en llamar “medicina de precisión”, y el énfasis creciente en identificar medicamentos con *targets* dirigidos a alteraciones genéticas particulares que activan vías de señalización que median la proliferación y la supervivencia celular o promueven la inmunidad contra el cáncer, ha acelerado el desarrollo de nuevos agentes anti-tumorales y ha impulsado el surgimiento de innovaciones en el diseño de los ensayos clínicos<sup>[1]</sup>.

A la fecha, ninguna otra especialidad médica ha tenido tantas aplicaciones propuestas y adoptadas en medicina de precisión como la oncología. Sin embargo, este rápido crecimiento ha desafiado la capacidad para llevar a cabo ensayos clínicos apropiados y eficientes con un nuevo enfoque personalizado<sup>[2-4]</sup>. Como resultado del desarrollo de agentes dirigidos a biomarcadores, ha surgido la necesidad de mejorar la eficiencia operativa al estudiar muchas combinaciones de agentes y objetivos en paralelo, lo que produjo una transición desde el enfoque de un ensayo/un biomarcador hacia diseños adaptados que buscan brindar soluciones de atención médica a pacientes individuales. Así, la “medicina personalizada” en oncología ha ido acompañada de la introducción de novedosos diseños de ensayos clínicos, cuyos criterios de inclusión se basan en la presencia de determinados biomarcadores con el objetivo de obtener un mayor beneficio de las terapias dirigidas, sin resignar la búsqueda de la eficacia y la seguridad<sup>[2-4]</sup>.

La investigación clínico-farmacológica requiere una estricta regulación basada en consideraciones científicas, éticas y legales. Los ensayos clínicos con diseños innovadores impulsados por la medicina de precisión generan un desafío para las diferentes agencias regulatorias a nivel mundial. En los últimos años, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han publicado diversas guías que abordan aspectos tales como ensayos clínicos adaptativos, investigación de subgrupos en ensayos confirmatorios y problemas de multiplicidad en ensayos clínicos. Asimismo, dichas agencias continúan realizando talleres de trabajo para establecer posicionamiento ante los distintos desafíos regulatorios que imponen estos diseños<sup>[5-8]</sup>. En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es el organismo regulatorio que, a través del Departamento de Ensayos Clínicos, realiza las actividades de evaluación y fiscalización de los estudios de farmacología clínica comprendidos dentro del ámbito de aplicación y alcance de la Disposición 6677/10<sup>[9]</sup>.

Este artículo tiene como propósito describir y caracterizar los estudios de farmacología clínica de oncología autorizados por ANMAT durante el período comprendido entre agosto de 2018

y julio de 2022, y analizar el estado de situación de los diseños de los ensayos clínicos, las fases de investigación (fase 1, 2, 3 o combinación de fases), productos en investigación y sitio de localización tumoral en relación con el avance de la medicina de precisión y los diseños innovadores.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se analizaron los estudios de farmacología clínica (EC) con fines registrales para el área de oncología recibidos para su evaluación y que fueron autorizados por ANMAT, durante el período comprendido entre agosto de 2018 y julio de 2022. Dichos estudios fueron presentados por los patrocinadores en la plataforma virtual específica (plataforma ECLIN) del Departamento de Ensayos Clínicos de la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos.

Se excluyeron del análisis los estudios no aprobados por ANMAT, los estudios en los que el patrocinador solicitó el desistimiento de la evaluación y aquellos estudios dirigidos a enfermedades oncohematológicas. Se calculó el porcentaje que representaron los estudios correspondientes a enfermedades oncológicas de órganos sólidos con respecto al total de estudios clínicos autorizados en el mismo período. Se analizaron las siguientes variables: fases en investigación, localización del tumor (órgano/s afectado/s), tipo de diseños y producto en investigación.

En cuanto a las fases de investigación clínica, las categorías consideradas fueron “Fase 1”, “Fase 2”, “Fase 3” o “combinación de fases” cuando los ensayos corresponden a fases ensambladas o diseños continuos (1/2, 2/3, 1/3). Los diseños continuos o “sin fisura” (*seamless*) son estudios de fase 1 de primera vez en humanos en los cuales el tamaño de la muestra es muy superior en comparación con el diseño típico de fase 1, diseñados para ampliar el volumen de datos obtenidos en un inicio temprano del desarrollo de la investigación. Permiten combinar dos fases en un solo estudio (ensayos de fases 1/2 y 2/3), evalúan la eficacia de distintas dosis y esquemas, e incorporan a la vez múltiples cohortes de expansión que abarcan una variedad de tumores definidos por biomarcadores u órganos<sup>[1,4,10]</sup>.

Se categorizaron los diseños en dos grandes grupos, “diseño innovador” y “diseño no innovador”. Dentro de los diseños innovadores se diferenciaron los “protocolos maestros” y los “protocolos no maestros”. Los protocolos maestros fueron definidos como aquellos que utilizaron una estructura con un diseño de ensayo clínico y un protocolo para evaluar simultáneamente múltiples fármacos y/o enfermedades, en múltiples subestudios, englobando a los que correspondían a los diseños canasta (*basket*), paraguas (*umbrella*) o plataforma (*platform*), según lo descrito previamente en una publicación de nuestro grupo de trabajo<sup>[11]</sup>. Se definió como protocolo innovador no maestro a aquellos que tienen por objetivo identificar biomarcadores en subgrupos de pacientes que se beneficiarán más de las terapias dirigidas y corresponden a dos tipos de diseños: “todos aleatorizados” (*randomized-all*) y “de enriquecimiento” (*enrichment*). En el diseño “todos aleatorizados”

se incluyen a todos los pacientes, independientemente de si poseen o no el biomarcador. Se obtiene evidencia del efecto del tratamiento, pero también de si la presencia del biomarcador modifica dicho efecto. En el diseño de enriquecimiento únicamente los pacientes positivos para el biomarcador son incluidos en el ensayo y se aleatorizan entre el grupo que recibirá la terapia dirigida experimental y el grupo control<sup>[4]</sup>.

Se consideraron dentro del grupo de “diseños no innovadores” a los estudios que no seleccionan ni estratifican a la población mediante el uso de biomarcadores, independientemente de que luego se realice un análisis de biomarcadores de manera exploratoria.

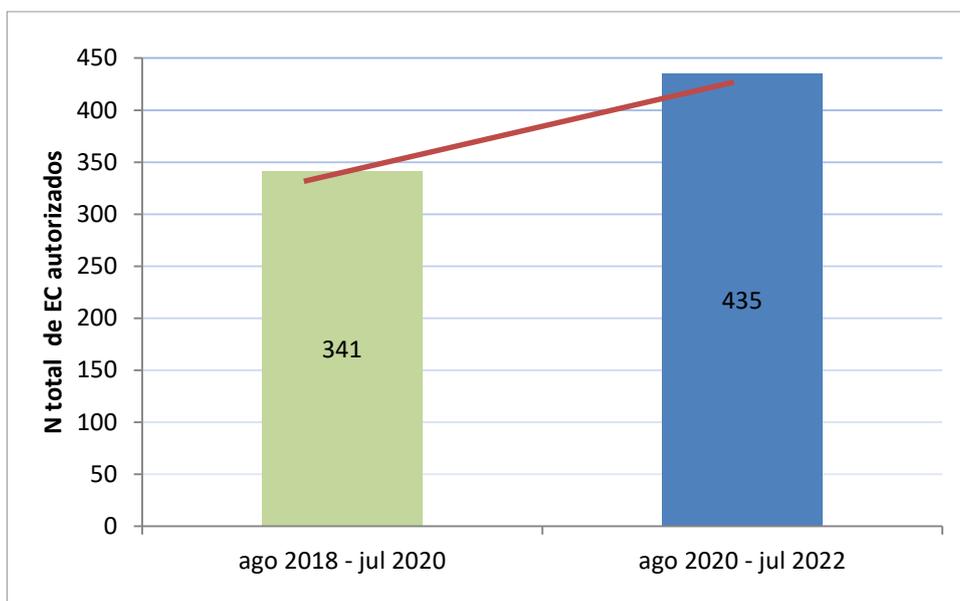
El producto en investigación (PI) se definió como toda forma farmacéutica de una sustancia activa objeto de la investigación, incluidos los productos con autorización de comercialización cuando se usen o combinen en la formulación en forma diferente a la autorizada o para tratar una indicación no autorizada<sup>[9]</sup>. Los productos en investigación se clasificaron según su origen y mecanismo de acción en cuatro grupos: “biológico no anticuerpo monoclonal”, “biológico anticuerpo monoclonal”, “no biológico pequeñas moléculas” y “otros no biológicos”<sup>[12]</sup>. Se consideró cada PI en relación a la indicación en estudio, por lo que cada PI fue contabilizado más de una vez si se encontraba en más de un ensayo.

## RESULTADOS

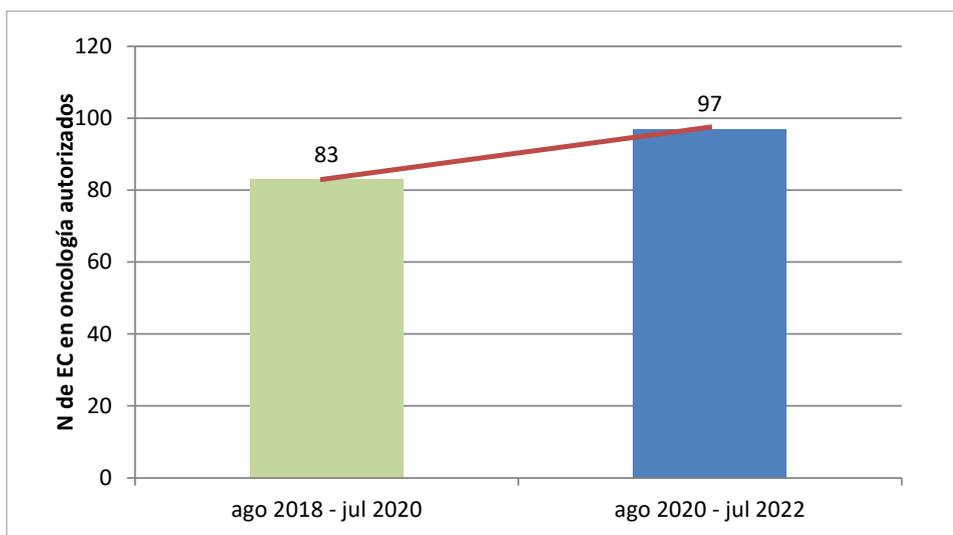
En el período considerado (agosto 2018 - julio 2022), la ANMAT autorizó 776 estudios, de los cuales 180 (23 % del total) corresponden a estudios de oncología, constituyendo la especialidad más frecuentemente investigada en investigación clínica farmacológica de la República Argentina.

A los fines estadísticos, los estudios autorizados se dividieron en dos períodos: 1° período (agosto 2018 - julio 2020) y 2° período (agosto 2020 - julio 2022). Se observó una tendencia ascendente a través del tiempo respecto al número total de estudios autorizados (**Figura 1**), independientemente de la patología en estudio, con un crecimiento del 28 % en el segundo período con respecto al primero. La **Figura 1** representa una comparación por períodos de estudios clínicos autorizados por ANMAT en todas las patologías.

La misma tendencia se mantuvo en los protocolos aprobados para oncología, en los que se produjo un incremento total del 15 % en el segundo período con respecto al primero (83 versus 97 estudios). La **Figura 2** representa una comparación por períodos de estudios clínicos autorizados por ANMAT en oncología.



**Figura 1:** Comparación por períodos de estudios clínicos autorizados por ANMAT en todas las patologías: ago 2018 - jul 2020 / ago 2020 - jul 2022. N=776. Período: agosto 2018 - julio 2022.



**Figura 2:** Comparación por períodos de estudios clínicos autorizados por ANMAT en oncología: agosto 2018 - julio 2020 / agosto 2020 - julio 2022. N=180.

**a) Tipos tumorales**

Con respecto a los tipos tumorales, los estudios de cáncer de pulmón (21 %), cáncer de mama (19 %) y los que incluían diferentes tumores sólidos en un protocolo (13 %) conformaron el 53 % de los protocolos autorizados en oncología (**Tabla 1**).

**b) Fases en investigación**

Con respecto a las fases en investigación, 128 estudios correspondieron a ensayos clínicos de fase 3, 31 estudios fueron de fase 2 y 3 estudios fueron de fase 1. Se observó que 18 estudios incluyeron fases combinadas (**Figura 3-a**) y dentro de la categoría de fases combinadas, 12 estudios fueron de fase 1/2, 5 de fase 2/3 y 1 de fase 1/3 (**Figura 3-b**).

**c) Diseños**

En relación al diseño de los estudios, 130 protocolos (72 % de los ensayos clínicos autorizados) fueron “diseños innovadores”. De este grupo, el 85 % correspondió a protocolos no maestros y el 15 % a protocolos maestros (**Figura 4**).

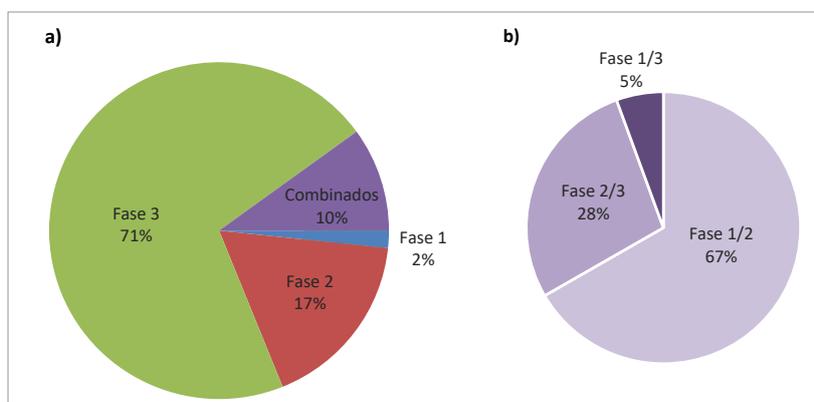
**d) Producto en investigación**

Tal como se indica en la **Tabla 2**, en la mayor parte de los protocolos autorizados se exploró un solo producto de investigación. El porcentaje de estudios con más de dos productos en investigación no fue significativo.

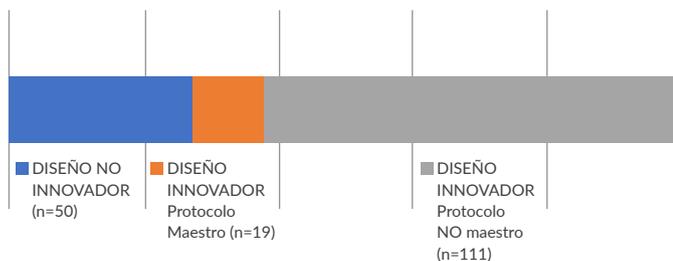
Los tipos de PI más investigados por orden de frecuencia se muestran en la **Tabla 3**.

Dentro de los anticuerpos monoclonales, 63 % correspondieron a inhibidores del punto de control inhibitorio anti PD1 / PDL1.

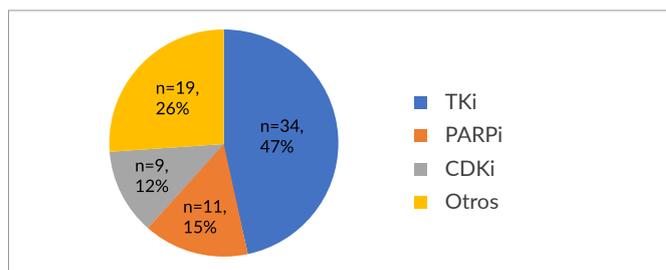
Entre las pequeñas moléculas, 34 (47 %) fueron inhibidores de la tirosina quinasa (TKi), 11 (15 %) fueron inhibidores de la enzima poli (ADP) ribosa polimerasa (PARPi), 9 (12 %) fueron inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CDKi) y 19 (26 %) eran otras terapias target. Esta distribución puede observarse en la **Figura 5**.



**Figura 3:** a) Distribución según fases de investigación en estudios de oncología autorizados en el período agosto 2018 a julio 2022. N= 180. b) Desglose de la categoría de “combinados”.



**Figura 4:** Diseños de los estudios clínicos autorizados por ANMAT en oncología. N=180. Período: agosto 2018 - julio 2022.



**Figura 5:** Target de las pequeñas moléculas estudiadas en los estudios clínicos autorizados por ANMAT en oncología. N=131. Período: agosto 2018 - julio 2022.

**TABLA 1:** TIPOS TUMORALES EVALUADOS EN LOS ESTUDIOS ONCOLÓGICOS AUTORIZADOS. N=180. PERÍODO: AGOSTO 2018 - JULIO 2022.

TIPO TUMORAL POR SU LOCALIZACIÓN	N	%
Pulmón	38	21
Mama	34	19
Diferentes tumores sólidos (varios)	23	13
Estómago y/o esófago	14	8
Próstata	13	7
Urotelio-vejiga	13	7
Riñón	8	4
Melanoma	6	3
Colorrectal	6	3
Cabeza y cuello	6	3
Tumores ginecológicos	6	3
Hígado	5	3
Vía biliar	4	2
Tiroides	3	2
Piel no melanoma	1	<1
<b>TOTAL</b>	<b>180</b>	<b>100</b>

**TABLA 2:** NÚMERO DE PRODUCTOS EN INVESTIGACIÓN POR ESTUDIO EN ONCOLOGÍA. N=180. PERÍODO: AGOSTO 2018 - JULIO 2022.

NÚMERO DE PI POR ESTUDIO	N	%
1	138	76
2	40	22
3	1	1
4	1	1
<b>TOTAL DE ESTUDIOS</b>	<b>180</b>	<b>100</b>

**TABLA 3:** TIPO DE PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN (PI). N=225.  
PERÍODO: AGOSTO 2018 - JULIO 2022.

TIPOS DE PI	N	%
Biológico anticuerpo monoclonal	131	58
Biológico no anticuerpo monoclonal	8	4
No biológico pequeñas moléculas	73	32
No biológico, otros	13	6
<b>Total</b>	<b>225</b>	<b>100</b>

## DISCUSIÓN

El progreso científico sobre los mecanismos moleculares subyacentes en el cáncer y en el aprendizaje de la biología tumoral, promovidos en gran parte por la secuenciación del genoma humano y el avance de las técnicas genéticas, plantearon nuevos desafíos a la investigación clínica y, en particular, al diseño de estudios de farmacología clínica en oncología<sup>[13]</sup>.

El denominador común de los enfoques de medicina de precisión es que la estrategia terapéutica se adapta utilizando las características distintivas de los pacientes en los perfiles moleculares de sus tumores definidos por los biomarcadores. El cambio de paradigma de los tratamientos oncológicos desde una visión órgano-dependiente hacia una basada en la genómica, transcriptómica, proteómica, anomalías inmunológicas y el dinamismo de estos procesos, con la consecuente necesidad de obtener tratamientos eficaces y dirigidos, condujo al desarrollo de nuevos modelos de ensayos clínicos en lugar de los diseños convencionales<sup>[1, 2, 14-16]</sup>.

Los nuevos diseños en investigación clínica permiten estudiar tratamientos innovadores dirigidos a subgrupos cada vez más seleccionados de pacientes<sup>[14,15]</sup>.

La primera aproximación a estos diseños innovadores, dada por los protocolos basados en un biomarcador (“todos aleatorizados” y “de enriquecimiento”), permitió evaluar el impacto clínico de un marcador en particular y seleccionar a las poblaciones más beneficiadas con un tratamiento dirigido. El reclutamiento del número de pacientes requeridos para alcanzar el tamaño de la muestra que permita arribar a conclusiones válidas estaría condicionado a la frecuencia de aparición del marcador buscado, siendo este el principal factor limitante. Esto adquiere aún mayor relevancia cuando se trata de biomarcadores poco frecuentes o tumores de baja incidencia que no tendrían la posibilidad de ser estudiados. El surgimiento de los protocolos maestros permite la inclusión de subpoblaciones con un amplio rango de marcadores moleculares, el enrolamiento eficiente de pacientes con biomarcadores poco frecuentes y la centralización de su manejo bajo el ámbito de un mismo protocolo promoviendo la disminución en los tiempos de desarrollo de los productos en investigación. Asimismo, los protocolos maestros pueden ofrecer beneficios adicionales a los pacientes aumentando las posibilidades de participar en un ensayo clínico y haciendo

posible, a la vez, el desarrollo de respuestas terapéuticas basadas en una preselección molecular y en la combinación de terapias *target*<sup>[2,3,15,16]</sup>.

Dentro de los desafíos de los protocolos maestros resta evaluar si la evidencia clínica actual es suficiente para concluir que el perfil molecular podría reemplazar a la tipificación histológica tumoral. Asimismo, el tiempo prolongado en el reclutamiento de este tipo de estudios podría generar que se produzcan cambios en el estándar de tratamiento mientras el protocolo se encuentra en curso, complejizando la ejecución y el desarrollo de la investigación<sup>[2,17-20]</sup>.

En el período analizado, el porcentaje de estudios realizados en Argentina con diseño “innovador maestro” fue inferior en comparación a otros tipos de diseño (“innovador no maestro” y “no innovador”). Los diseños innovadores exigen mayores esfuerzos de planificación y coordinación a fin de alcanzar los objetivos y garantizar la calidad de los datos. La complejidad de este tipo de estudios requiere una intensa discusión entre los patrocinadores, las partes involucradas en la conducción y las autoridades regulatorias<sup>[20]</sup>.

Por otra parte, existe una tendencia en investigación clínica en oncología, en la cual el desarrollo clínico tradicional caracterizado por las fases secuenciales 1, 2 y 3 está siendo reemplazado por un desarrollo de investigación continuo (diseños sin fisura). La principal ventaja de este tipo de estudios es la eficiencia en el desarrollo de drogas, en cuanto a la obtención de evidencia temprana sobre la eficacia en un rango de enfermedades y poblaciones de estudio. La evolución desde un enfoque de desarrollo clínico tradicional a un enfoque más integrado y continuo utilizando herramientas de diseño adaptativo tiene como objetivo disminuir costos y tiempos e incrementar la probabilidad de éxito<sup>[1,4,10]</sup>.

En lo que respecta al producto en investigación, los ensayos clínicos en oncología han pasado de los estudios tradicionales que evalúan la quimioterapia citotóxica, basada en gran medida en la histología tumoral, al desarrollo de terapias dirigidas e inmunoterapias para subgrupos de pacientes seleccionados, con diseños adaptativos y basados en biomarcadores<sup>[21-24]</sup>. El tipo de producto más frecuentemente investigado en la población de análisis se correlaciona con lo publicado por otros autores en la bibliografía consultada<sup>[22]</sup>, con un predominio de inhibidores

del punto de control inhibitorio anti PD1 / PDL1 seguido de pequeñas moléculas.

Los beneficios innegables de acortar los tiempos en el desarrollo de nuevos tratamientos deben balancearse con los riesgos potenciales de estos desarrollos acelerados. La adquisición de experiencia en este campo, junto con la evaluación continua de la eficacia y los eventos adversos permitirá obtener tratamientos seguros y eficaces, y discontinuar precozmente a aquellas poblaciones que no sean beneficiadas por algún nuevo enfoque terapéutico en particular. Para esto, resulta imprescindible la educación y capacitación permanente de todos los actores que forman parte de la investigación clínica.

La interacción colaborativa conlleva un beneficio a largo plazo e implica a la vez cambios a corto plazo en la interrelación de los actores involucrados. Esto podría explicar la razón por la cual la mayoría de los protocolos maestros se llevan a cabo en países con más experiencia en investigación clínica-farmacológica, con un gran volumen de ensayos clínicos en curso y altas probabilidades de reclutamiento de pacientes y en aquellos lugares donde todos los que forman parte de la investigación clínica lograron consensos para generar este cambio de paradigma colaborativo. Este es el principal desafío planteado que exigirá el mayor esfuerzo y compromiso de todos los actores involucrados.

## CONCLUSIÓN

Del análisis de los estudios autorizados en el periodo considerado, se observó:

-Un incremento en el número de estudios clínicos autorizados por ANMAT, siendo oncología la primera especialidad en frecuencia.

-El 70 % de los estudios autorizados para oncología presentaban diseños innovadores basados en la presencia de determinados biomarcadores que persiguen un desarrollo más eficiente y acelerado de medicamentos, pero, a la vez, presentaban mayor complejidad en su análisis, ejecución y seguimiento.

-Si bien el 71 % de los estudios eran de fase 3, un 10 % incluyeron fases combinadas, siendo la fase 1/2 la más frecuente en este grupo.

-Los productos en investigación predominantes fueron anticuerpos monoclonales (58 %) y las pequeñas moléculas (32 %), conformando ambos grupos un 90 % de los productos investigados.

Es de destacar que el aumento en la actividad de la investigación clínica farmacológica en los últimos años en Argentina junto con el surgimiento de los protocolos innovadores con diseños cada vez más complejos requieren generar consensos entre los actores involucrados y adaptar las herramientas disponibles y las regulaciones para poder evaluar y fiscalizar de manera apropiada y eficiente ensayos clínicos con este nuevo enfoque personalizado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hobbs BP, Barata PC, Kanjanapan Y et al. Seamless Designs: Current Practice and Considerations for Early-Phase Drug Development in Oncology. *NCI J Natl Cancer Inst* 2019; 111(2): djy196.
2. Renfro LA and Sargent DJ L. A. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Annals of Oncology* 2017; 28: 34-43.
3. Ou FS, An MW, Ruppert AS and Mandrekar SJ. Discussion of Trial Designs for Biomarker Identification and Validation Through the Use of Case Studies. *JCO Precision Oncology*. October 2019.
4. Carrasco Rubio L y Pérez Fernández MI. Diseño y monitorización de ensayos clínicos oncológicos basados en biomarcadores. *Dianas* 2020; 9 (2): 1-11.
5. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration [Internet]. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry. U.S. [actualizada marzo 2022; citada marzo 2023]. Disponible en:<https://www.fda.gov/media/120721/download>
6. Agencia Médica Europea (EMA) [Internet]. Guideline on multiplicity issues in clinical trial. 2016 [actualizada junio 2017; citada marzo 2023]. Disponible en:[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-multiplicity-issues-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-multiplicity-issues-clinical-trials_en.pdf)
7. Agencia Médica Europea (EMA) [Internet]. Reflection paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design. [actualizada octubre 2007; citada marzo 2023]. Disponible en:[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design_en.pdf)
8. Agencia Médica Europea (EMA) [Internet]. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials [actualizada enero 2019; citada marzo 2023]. Disponible en:[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf)
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) [Internet]. Disposición 6677/10 - Régimen de Buena Práctica Clínica para estudios de farmacología clínica [actualizada noviembre 2010; citada marzo 2023]. Disponible en:<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-6677-2010-174557>
10. Huber M and Huber B. Innovation in Oncology Drug Development. *Journal of Oncology* 2019. doi.org/10.1155/2019/9683016
11. Traversi L, González ML, Murias MA et al. Protocolos Maestros: Enfoque Regulatorio de Nuevos Diseños en Ensayos de Farmacología Clínica. *Revista Ciencia Reguladora* 2019; 3 (5): 19-25.

12. Sánchez Pérez MJ y Vicente Baz DD. Nuevas terapias en oncología: revisión descriptiva. *Bol Ter ANDAL* 2020; 35 (3).
13. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409 (6822):860-921.
14. Janiaud P, Serghiou S. and Ioannidis JPA. New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. *Cancer Treat Rev* 2019; 73:20-30.
15. Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M and Kurzrock R. Review of Precision Cancer Medicine: Evolution of the Treatment Paradigm. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 102019. doi:10.1016/j.ctrv.2020.102019.
16. Garralda E, Dienstmann R, Piris-Giménez A, et al. New clinical trial designs in the era of precision medicine. *New clinical trial designs in the era of precision medicine. Molecular Oncology* 2019. doi:10.1002/1878-0261.12465.
17. Redig AJ and Jänne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol* 2015; 33 (9): 975–977.
18. Simon R, Geyer S, Subramanian J, and Roychowdhury S. The Bayesian basket design for genomic variant-driven phase II trials. *Semin Oncol* 2016; 43 (1): 13–18.
19. Klauschen F, Andreeff M, Keilholz U et al. The combinatorial complexity of cancer precision medicine. *Oncoscience* 2014; 1 (7): 504–509.
20. Woodcock J and LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med* 2017; 377:62-70.
21. Spreafico A, Hansen AR, Abdul Razak AR et al. The Future of Clinical Trial Design in Oncology. *Cancer Discov* 2021; 11: 822–37.
22. Falcone R, Lombardi P, Filetti M, et al. Oncologic Drugs Approval in Europe for Solid Tumors: Overview of the Last 6 Years. *Cancers* 2022; 14, 889. <https://doi.org/10.3390/cancers14040889>
23. Scott EC, Gong Y, Subedee A, et al. Emerging oncology drug targets in the 21st century: An FDA analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2020. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.e14067
24. IMS Institute for Healthcare Informatics [Internet]. *Global Oncology Trend Report: A Review of 2015 and Outlook to 2020*. [actualizada 2016; citada marzo 2023]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/323179495/IMSH-Institute-Global-Oncology-Trend-2015-2020-Report#>



Esta licencia permite compartir y adaptar el material. Se puede distribuir el material en cualquier medio o formato y remezclar, transformar y crear a partir del mismo para cualquier finalidad, incluso comercial. Bajo la condición de reconocer adecuadamente la autoría, proporcionar un enlace a la licencia e indicar si se han realizado cambios.