

16th ASEICA INTERNATIONAL CONGRESS

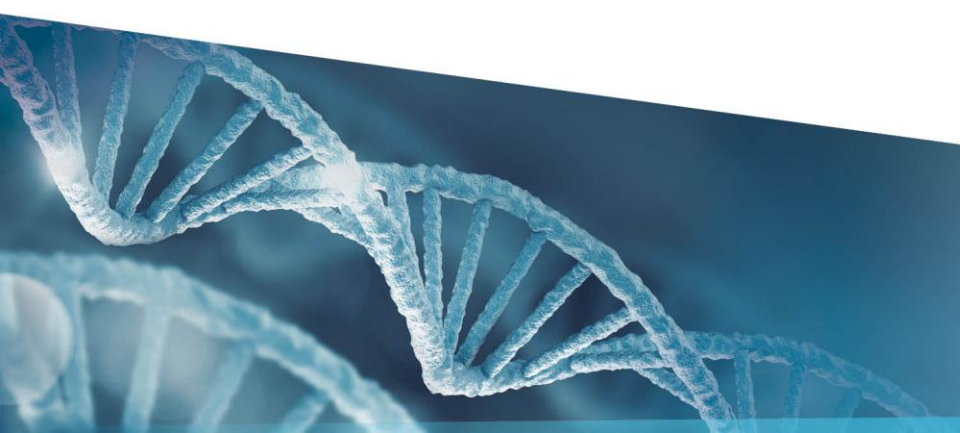
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018

Clinical Trials in Cancer

Dr. Vicente Guillem

Jefe Departamento de Oncología Médica

Fundación Instituto Valenciano de Oncología



Que es un Ensayo Clínico?

Definición según RD 223/2004

Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.

Que es un Ensayo Clínico?

- Es cualquier investigación realizada en seres humanos
- Surgen como la respuesta científica a la necesidad ética de garantizar la eficacia y la seguridad de los tratamientos que reciben los pacientes
- Proporcionan un método controlado, objetivo y reproducible para medir los efectos de un tratamiento

Que es un Ensayo Clínico?

- Proceso complejo que se desarrolla con todas las garantías medicas, legales, administrativas y éticas (Código de Buenas Practicas Clínicas)
- Son *estudios experimentales* que se llevan a cabo en seres humanos
- Son siempre *prospectivos*, se planifican y a continuación se realizan
- Orientados a comprobar la eficacia de un fármaco no aprobado (ó en indicación no aprobada) ó a resolver un problema clínico
- Puede no aportar beneficio al sujeto

Ensayo Clínico

Actores del Ensayo Clínico

- **Patrocinador:** Se refiere a la corporación, compañías farmacéuticas, agencias gubernamentales o individuos que toman la responsabilidad de iniciar y desarrollar un proyecto de investigación clínica.
- **Investigador Principal:** Se refiere al individuo que inicia, conduce y supervisa la investigación clínica.
- **Investigador:** Se refiere al individuo que conduce la investigación clínica o quien dirige la administración de las medicinas.
- **Sub-investigador:** Se refiere a cualquier miembro del equipo de investigación (ejemplo: El coordinador, el residente o cualquier otro médico)
- **CRO**
- **Agencias reguladoras:** FDA, EMA
- **Agencias estatales:** AEMPS

Porque realizar Ensayos Clínicos?

- Método más importante para determinar la efectividad de un tratamiento.
 - Otros diseños presentan más sesgos potenciales.
 - En un entorno no controlado, no se puede determinar si el tratamiento ha provocado una diferencia en el resultado
 - Causalidad versus casualidad. “A propósito de un caso”
- La teoría no siempre es el mejor camino.
- Ayuda a determinar la incidencia de efectos secundarios y complicaciones



Elementos de un protocolo de Ensayo Clínico

- **Objetivos: Primario y Secundarios**
- **Criterios de selección de pacientes: Inclusión y Exclusión**
- **Intervención terapéutica: Dosis, horario y vía de administración**
- **Evaluación clínica: Criterios de respuesta**
- **Toxicidad: Criterios de toxicidad y Modificaciones de dosis**
- **Bioestadística**
- **Eficacia: Clínica, farmacodinamia y calidad de vida.**
- **Análisis e interpretación de los resultados**

Objetivos del Ensayo

- **Introducción: Por qué estás haciendo este estudio?**
- **Cual es el objetivo principal del ensayo?**
- **Limitar el número de objetivos**
 - Demasiados limitarán el éxito de la prueba
 - Objetivos bien planeados y pensados.
- **Definir y utilizar objetivos secundarios para generar hipótesis a explorar**
- **Definir objetivos relacionados con el laboratorio.**
 - “Investigación traslacional”
 - Asegúrese de que las técnicas y el tejido estén disponibles
 - Confirmar reproducibilidad y relevancia.
- **Resultado crítico para decisión de “continuar ó no”?**

Objetivos del ensayo

- **Principal**
 - El más importante (es la/s pregunta central)
 - Idealmente, solo uno
 - Declarado de antemano
 - Base para cálculos de diseño/tamaño de muestra
- **Secundario**
 - Relacionado con el primario
 - También declarado de antemano
 - Número limitado pero usualmente más de uno



Elementos de un protocolo de Ensayo Clínico

- **Objetivos:** Primario y Secundarios
- **Criterios de selección de pacientes: Inclusión y Exclusión**
- **Intervención terapéutica:** Dosis, horario y vía de administración
- **Evaluación clínica:** Criterios de respuesta
- **Toxicidad:** Criterios de toxicidad y Modificaciones de dosis
- **Bioestadística**
- **Eficacia:** Clínica, farmacodinamia y calidad de vida.
- **Análisis e interpretación de los resultados**

Selección de los pacientes

Uno de los factores más críticos que afectan el resultado del estudio

- **Quién debe entrar en el ensayo?**
- **Cada criterio de selección basada en una lógica científica, médica y ética sólida.**
 - La inclusión/exclusión debe ser dirigida por el estudio
 - Tipo de enfermedad
 - Estado de la enfermedad.
 - Tratamiento/s previo
 - Edad, sexo, función orgánica, enf. concomitantes y otras variables.
- **Numero de pacientes**



Elementos de un protocolo de Ensayo Clínico

- **Objetivos:** Primario y Secundarios
- **Criterios de selección de pacientes:** Inclusión y Exclusión
- **Intervención terapéutica: Dosis, horario y vía de administración**
- **Evaluación clínica:** Criterios de respuesta
- **Toxicidad:** Criterios de toxicidad y Modificaciones de dosis
- **Bioestadística**
- **Eficacia:** Clínica, farmacodinamia y calidad de vida.
- **Análisis e interpretación de los resultados**

Intervención terapéutica

- **Que tratamiento?**
- **Qué dosis y esquema con horario?**
- **Qué variaciones de dosis o de horario están previstas?**
- **Duración del tratamiento?**
- **Cuáles son los pasos específicos en la administración de los medicamentos?**
- **Qué se debe hacer para preparar, tratar y controlar al paciente antes, durante y después del tratamiento?**
- **Cuáles son los métodos para evaluar el cumplimiento de los procedimientos definidos en el protocolo?**



Elementos de un protocolo de Ensayo Clínico

- **Objetivos:** Primario y Secundarios
- **Criterios de selección de pacientes:** Inclusión y Exclusión
- **Intervención terapéutica:** Dosis, horario y vía de administración
- **Evaluación clínica:** Criterios de respuesta
- **Toxicidad:** Criterios de toxicidad y Modificaciones de dosis
- **Bioestadística**
- **Eficacia:** Clínica, farmacodinamia y calidad de vida.
- **Análisis e interpretación de los resultados**

Evaluación de la Respuesta

La evaluación de la respuesta debe estar estandarizada

- **Tipo de lesión a evaluar**
 - Lesión medible (> 1cm) vs lesión evaluable
 - Lesión Diana
- **Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)**
 - RC, RP, EP, EE
- **Criterios CHOI (GIST)**
- **Criterios InmunoRECIST**
- **Otros parámetros: TTP, TTF, OS, duración de la respuesta, etc.**

Seguridad y Toxicidad

- En qué medida el tratamiento interfiere con el bienestar del paciente?
- Cómo se evalúa (Grados de la OMS, ¿Calidad de vida?)
- Qué modificaciones se incorporan para evitar o minimizar el riesgo o la severidad de la toxicidad?
 - Reducción de dosis
 - Retraso de la dosis
 - Omisión de dosis
 - Tratamientos de soporte (profilaxis, intervención, prevención secundaria).
 - ¿Descontinuación del tratamiento individual?
 - Terminación del estudio (especifique criterios!)

Timing de Evaluación

- **Cuándo se realizarán las evaluaciones de los objetivos primarios, secundarios y traslacionales?**
- **Los retrasos o modificaciones de la dosis afectan el calendario de reevaluación?**
- **El “Timing” elegido es compatible con las rutinas de los médicos, el personal de enfermería, el hospital y el paciente?**

Análisis e Interpretación

Los resultados, son fundamentales para definir cómo avanzar:
(continuar/rechazar; generar evidencia; ensayos clínicos adicionales ...)

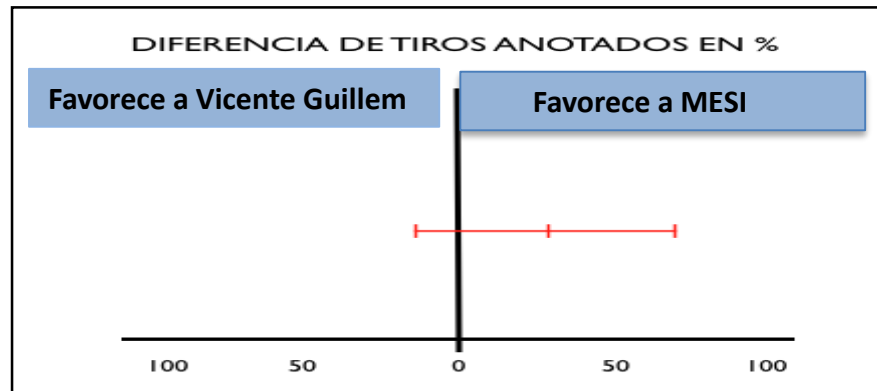
- Utilizar las herramientas estadísticas adecuadas
- Qué significan los resultados y las observaciones?
 - El objetivo principal refleja la hipótesis probada.
 - Los objetivos secundarios reflejan hipótesis generadas
- Tener cuidado con los resultados "significativos" esporádicos que resultan de comparaciones múltiples no planificadas
- Tener cuidado con los análisis de subgrupos retrospectivos

Penaltis: Mesi vs Vicente Guillem

MESI	RESULTADOS
TOTAL LANZAMIENTOS	10
ANOTADOS	9
PORCENTAJE	0,9 (90%)

VICENTE GUILLEM	RESULTADOS
TOTAL LANZAMIENTOS	10
ANOTADOS	6
PORCENTAJE	0,6 (60%)

DIFERENCIA	0,3
INTERVALOS DE CONFIANZA	-0,06 - 0,66
p	> 0,05



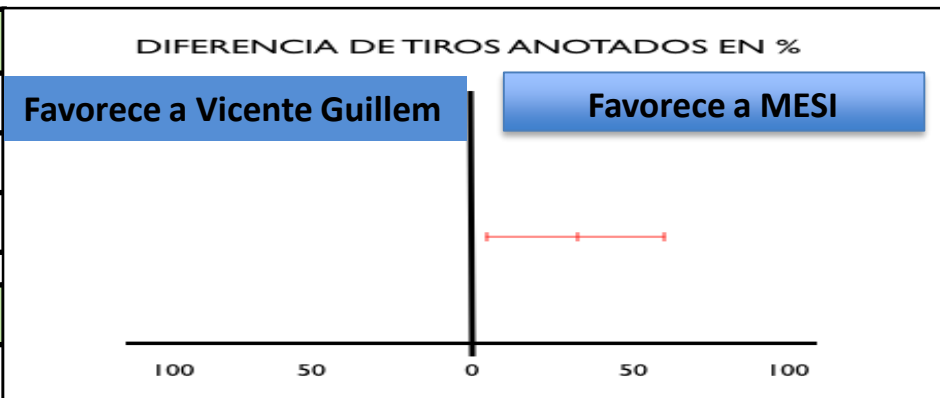
CONCLUSIÓN:
No concluyente

Cuál sería el resultado si aumentamos la muestra?

MESI	RESULTADOS
TOTAL LANZAMIENTOS	20
ANOTADOS	18
PORCENTAJE	0,9 (90%)

VICENTE GUILLEM	RESULTADOS
TOTAL LANZAMIENTOS	20
ANOTADOS	12
PORCENTAJE	0,6 (60%)

DIFERENCIA	0,3
INTERVALOS DE CONFIANZA	0,2 - 0,55
p	< 0,05



CONCLUSIÓN:
Vicente Guillem es inferior a Mesi como lanzador de penaltis

Ensayos Clínicos

Terminología

Terminología

Tipos de ensayos Clínicos

- **Abierto:** Ensayo clínico donde los participantes conocen el tratamiento recibido
- **Estudio simple ciego:** Ensayo clínico donde los participantes no conocen el tratamiento recibido
- **Estudio Doble ciego:** Ensayo clínico donde ni los participantes ni los investigadores conocen el tratamiento recibido

Definiciones

Placebo

- 1.- Una sustancia inerte hecha para parecerse físicamente al tratamiento que está siendo investigado**
- 2.- Utilizado en ensayos aleatorios, como grupo control.**
- 3.- Si existe un tratamiento estándar, el "placebo" no es ético.**

Definiciones

Acontecimiento adverso

- Incidente que produce daño en la persona que recibe atención médica.
 - Ejemplos: Muerte, toxicidad hepática ó renal, hematológica (caída de glóbulos blancos o plaquetas) náuseas, alopecia.....
- No siempre es fácil de especificar de antemano
- Pueden conocerse efectos adversos de ensayos anteriores o estudios de toxicología preclínica
 - Animales y hombre diferente - no siempre se pueden predefinir
- No necesariamente vinculado al tratamiento asignado.
 - Importante descifrar si es efecto de la droga.

Definiciones

Acontecimiento adverso

- **Desafíos**
 - Seguimiento a largo plazo versus beneficio temprano
 - Los AA raros se pueden ver solo con un gran número de pacientes expuestos y/o con un seguimiento a largo plazo
- **Ejemplo**
 - Adriamicina
 - Eficacia a corto plazo versus aumento a largo plazo del riesgo cardiovascular

Fases de un Ensayo Clínico

- Fase I: Se mide la seguridad y la eficacia
- Fase II: Se define la dosis y la efectividad
- Fase III: Se evalúa la seguridad y la eficacia
- Fase IV: Se evalúa la seguridad en grupos más grandes

Ensayos FASE I

- Constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento en el hombre
- **Objetivo**
 - Establecer la dosis para los ensayos Fase II
 - Establecer la seguridad y la tolerancia del fármaco en seres humanos
- Suelen ser EC abiertos, no aleatorizados y muchas veces no comparativos.

Que información se obtiene en Fase I

- La farmacocinética y la farmacodinamia.
 - Concentración plasmática máxima (Cmax)
 - Tiempo requerido para alcanzar Cmax (Tmax)
- La biodisponibilidad
- La bioequivalencia (genéricos)
- El metabolismo del fármaco
- Reacciones adversas
- Tolerabilidad y seguridad
- Interacciones medicamentosas

Conceptos importantes en estudios Fase I

- **Farmacocinética (PK): "Lo que el cuerpo le hace a la droga".**
 - ADME: absorción, distribución, metabolismo y excreción.
 - Parámetros de PK: C_{max}, AUC (exposición al fármaco), t_{1/2}, etc.
- **Farmacodinamia (DP): "Lo que la droga le hace al cuerpo"**
 - p.ej. Toxicidad hematológicas y no hematológica, estudios moleculares y/o de imagen

Diseño de Fase I

- Normalmente, se hace algún tipo de escalado de dosis para alcanzar el punto final objetivo (MTD)
 - Iniciar con 1/3 de la DL_{50}
 -
- Ha demostrado ser seguro y razonablemente eficaz
- Escalamiento de dosis basado en un modelo matemático: Fibonacci, escalado doble, método de reevaluación continua, etc.

Esquema Clásico

1. Incluir 3 pacientes en una dosis dada ($1/3 DL_{50}$)
2. Si no hay toxicidad, pasar a la siguiente dosis y repetir el paso 1
3.
 - a. Si 1 paciente tiene una toxicidad grave, agregar 3 pacientes más a esa dosis (ir al paso 4).
 - b. Si 1/6 tiene una toxicidad grave, considerar MTD
4.
 - a: Si 2 o más de 6 pacientes tienen toxicidad, bajar 1 dosis para confirmar la seguridad segundo.
 - b: Si 1 de 6 tiene toxicidad, aumentar la dosis y volver al paso 1

Ensayos Fase II

- **OBJETIVOS**
 - Centrado en patologías concretas
 - Conocer la dosis que consigue el mejor perfil riesgo/beneficio
 - Las dosis y el esquema elegido pueden no ser óptimos.
 - También se puede aleatorizar a los pacientes en varios brazos, cada uno con una dosis u horario diferente
 - Así obtener una curva de dosis-respuesta
 - Detectar actividad terapéutica
 - Completar datos de toxicidad
 - Comprobarlo utilizando MTD o dosis (s) y horarios definidos en la fase I
 - Tomar decisiones para continuar ó no a ensayos fase III (Recursos)
 - Realizar estudios de investigación traslacional



Que información se obtiene de los ensayos Fase II?

- **Perfil de seguridad en pacientes**
- **Establecimiento de la relación dosis-respuesta**
- **Rango de la dosis**
- **Frecuencia de las dosis**
- **Seguridad y tolerabilidad**
- **Establecer la efectividad de un fármaco en una población o en enfermedades específicas**

Diseño de ensayo Fase II

Diseño

- Pocos pacientes
- Sin control (es correcto?)
- Aleatorizado
- El objetivo es rechazar medicamentos ineficaces lo antes posible
 - Decisión I: el fármaco es poco probable que sea eficaz en el x % de los pacientes
 - Decisión II: el fármaco podría ser efectivo en x % de pacientes
- Otros diseños de dos etapas basados en la determinación de $p_1 - p_0 > x\%$ donde p_0 es la combinación de cuidado estándar

Ensayos Fase III

Pacientes: 100-1.000 pacientes con la patología a estudio.

Objetivo:

- **Comparar terapias experimentales con terapias estándar o terapias competitivas.**
 - **Estudios a menudo grandes y caros**
 - **Normalmente requeridos por la FDA y EMA para la aprobación de medicamentos**
 - **Seguridad y eficacia en gran número de pacientes y a la dosis definida.**
 - **Nuevas Indicaciones (Fase IIIb).**
-
- **Controlados, con enmascaramiento y aleatorizados**

Que información podemos obtener de estudios Fase III

- **Eficacia y seguridad en subgrupos poblacionales.**
- **Interacciones.**
- **Información riesgo/beneficio.**
- **Frecuencia e intervalo de las dosis (BID, TID, QD)**

Diseño de estudios Fase III

- Estudios comparativos
- Grupo experimental frente a grupo de control
- Estableciendo un control
 - 1.- Placebo
 - 2.- Historico
 - 3.- Concurrente
 - 4.- Aleatorizado
- Control aleatorio es el Gold Standard
 - Elimina varias fuentes de sesgo.

Necesidad de Grupo Control

- **Permitir la discriminación de los resultados del paciente causados por el tratamiento de ensayo frente a los causados por otros factores**
 - Progresión natural de la enfermedad.
 - Observador/expectativas del paciente.
 - Otros tratamientos
- **Minimiza los sesgos**
- **Aumenta la credibilidad de los resultados**
- **Aceptabilidad de los resultados por parte de las autoridades reguladoras.**

Grupo Control

Placebo

- El "efecto placebo" está bien documentado.
- Podría ser
 - Solo placebo
 - Cuidado estándar + placebo
- Se necesitan placebos iguales que los tratamientos para que los pacientes y los investigadores no puedan descifrar la asignación del tratamiento

Grupo Control

Controles históricos

- **Resultado comparado con series anteriores de sujetos comparables**
- **No aleatorizado**
- **Rápido, barato, bueno para la prueba inicial de nuevos tratamientos**
- **Vulnerable a los sesgos**
 - **Diferentes poblaciones subyacentes.**
 - **Criterios para seleccionar pacientes.**
 - **Atención al paciente**
 - **Criterios de diagnóstico o evaluación.**

Ensayos Clínicos randomizados

Desventajas

- **Resultados generalizables?**
 - Los sujetos pueden no representar a la población general de pacientes - efecto voluntario
- **Reclutamiento**
 - Dos veces más pacientes nuevos
- **Aceptabilidad del proceso de aleatorización**
 - Algunos médicos se negarán
 - Algunos pacientes se negarán
- **Complejidad administrativa**

Ensayos Fase III

- **Principio fundamental**
 - Los grupos deben ser iguales en todos los aspectos importantes y solo deben diferir en el tratamiento que recibe cada grupo
 - En términos prácticos, "grupos de tratamiento comparables" significa "igual en promedio"
- **Aleatorización**
 - Cada paciente tiene la misma posibilidad de recibir cualquiera de los tratamientos en estudio
 - La asignación de tratamientos a los participantes se realiza mediante un mecanismo de azar para que ni el paciente ni el médico sepan de antemano qué terapia se asignará
- **Ciego**
 - Evitar la influencia psicológica.
 - Evaluación justa de los resultados

Diseños experimentales Fase III

Asumir:

- Los pacientes inscritos en el ensayo han cumplido con los criterios de elegibilidad y han dado su consentimiento
- Asignación aleatoria equilibrada: a cada grupo de tratamiento se le asignará un número igual de pacientes

Problema

- Se pueden utilizar diferentes diseños experimentales para responder diferentes preguntas terapéuticas.

Diseños frecuentes en ensayos Fase III

- Paralelo
- Retirada
- Secuencial
- Grupo/Cluster
- Cruzado
- Grande simple
- Superioridad
- Equivalencia/No inferioridad

Ensayos Fase IV

- **Sujetos: Más de 1.000 pacientes (Condiciones reales de uso)**
- **Objetivo**
 - **Seguridad en condiciones reales de uso en poblaciones con gran número de sujetos**
 - **Información que podemos obtener**
 - **Otros datos de eficacia.**
 - **Datos de fármaco-economía.**
 - **Farmacovigilancia.**
 - **Seguridad tras el empleo prolongado y/o en grandes grupos.**
 - **Detección de efectos indeseables de baja y/o muy baja frecuencia.**

Ensayos Fase IV

- **Datos de seguridad adicionales**
- **Uso a largo plazo/crónico**
- **Posterior a la aprobación, uso terapéutico**
- **Diferencias con otros medicamentos de su tipo**
- **Rentabilidad**

Información que se obtiene en Fase IV

- **Reacciones adversas o efectos colaterales inesperados.**
- **Otros beneficios y parámetros fármaco-económicos**
- **Datos epidemiológicos**
- **Ejemplo:**
 - **Aspectos fármaco-económicos de un tratamiento corto con dos medicinas aprobadas para la misma enfermedad o situación.**

Genómica

Nuevos paradigmas de los ensayos clínicos



- **Ensayos Básquet**

- 1 mutación. Distintos tumores. Un tratamiento
 - HER2: Mama, Gastrico, Prostata, etc.

- **Ensayos Umbrella**

- 1 Tipo de cáncer: Múltiples mutaciones genéticas. Diferentes tratamientos
 - Adenocarcinoma de Pulmón:
 - EGFR, ALK, ROS1, PDL1, KRAS, etc.



Conclusiones

- **La Investigación Clínica controlada nos ha dado una herramienta con la cual podemos, con confianza, proporcionar a los pacientes tratamientos que han probado ser seguros y efectivos.**
- **Los métodos que se usan para hacer estos estudios seguros y confiables deben su validez a los análisis bioestadísticos**

Conclusiones

- Los ensayos clínicos son un componente necesario para el desarrollo de fármacos contra el cáncer.
- Hay varias fases en el desarrollo clínico del fármaco, a menudo con algún objetivo superpuesto (principal ó secundario)
 - Ensayos fase I, suelen responder preguntas por primera vez en el hombre
 - Los ensayos de fase II se centran en la eficacia
 - Los ensayos de fase III ayudan a determinar el beneficio sobre el tratamiento estándar
 - Los ensayos Fase IV determinan la toxicidad a largo plazo

Conclusiones

- El ensayo clínico es la vía mas adecuada para producir avances en oncología
- <3% de todos los pacientes con cáncer se incluyen en ensayos clínicos
- Poca investigación de la Academia. La mayoría son ensayos de la industria farmacéutica
 - Sesgos

Conclusiones

- **Debemos trabajar juntos en la lucha contra el cáncer**
 - Personal sanitario y biomédico
 - Industria farmacéutica
 - Administración
 - Sociedad civil
- **Concienciar a los pacientes y familiares que el ensayo clínico es, en muchas ocasiones, la mejor opción para el y un acto de generosidad para futuros pacientes.**

Como convertir las ideas **nuevas** en **valor**?

Investigar

Descubrimiento científico
Nueva Tecnología
Hacer de forma diferente



Creación de valor

- Útil para la sociedad
- Que tenga éxito comercial
- Que tenga aceptación y se use

Investigar crea conocimiento, mientras que la
Innovación crea conocimiento y valor

16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018

Muchas gracias!!!

Potenciales Barreras Paciente

- Educación sobre tratamientos de ensayo Clínico.
 - Falta de conocimiento de los ensayos como opción
 - Falta de comprensión de lo que implica la participación en el ensayo
- Preocupaciones por los efectos secundarios.
- Miedo a la desconfianza (conejiillo de indias)
- Mala “prensa” popular de la investigación médica
- Inconveniente de la logística de prueba: viajes, tiempos, número de visitas

Potenciales Barreras Medicas

- Preocupación por la toxicidad potencial del tratamiento del estudio
- Preocupación por las condiciones comórbidas de los pacientes
- Desconocimiento de ensayos clínicos accesibles
- Falta de acceso a ensayos clínicos
- Falta de tiempo para discutir las opciones del ensayo
- "Competividad" mal entendida
- Preocupaciones del médico u hospital por responsabilidad potencial.

Barreras para el reclutamiento de Pacientes Propias del Ensayo

- Difusión del conocimiento actualizado de los ensayos disponibles y en curso y cómo acceder a ellos
- Criterios de inclusión/exclusión restrictivos
- La escasez de ensayos para poblaciones específicas de pacientes
 - Disfunción hepática/renal, ancianos
- Cambio en los diseños de ensayos clínicos
 - Selección histológica y/o molecular incluyendo subgrupos
- Necesidad de ensayos clínicos innovadores y atractivos que evalúen eficientemente nuevos agentes.
- Exceso de pruebas y visitas en los ensayos clínicos.

Barreras para el reclutamiento de Pacientes

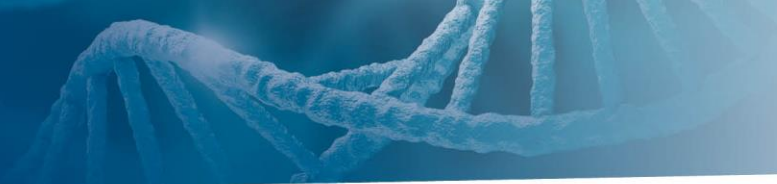
Logísticas

- Asistencial: falta de apoyo e infraestructura (enfermeras de ensayos, coordinadores de estudio, capacidad de farmacia, data managers, etc.)
- Reembolso de los costos incurridos por los pacientes durante la participación en ensayos clínicos (perdida horas laborales, desplazamiento, parking)
- Falta de procesos estándar para la selección de pacientes
-
- Activación de los ensayos lenta

16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



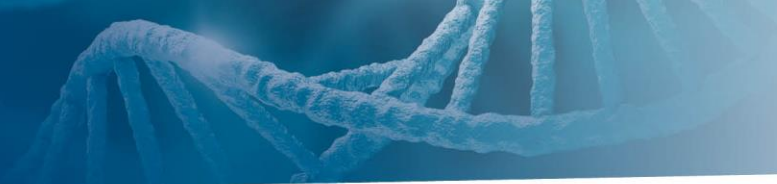
16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018



16th ASEICA
INTERNATIONAL CONGRESS
Valencia, 6th - 7th - 8th November 2018

