

Diseño y monitorización de ensayos clínicos oncológicos basados en biomarcadores.

Laura Carrasco Rubio^{1, a}, María Isabel Pérez Fernández²

1. Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España. 2. CABYC S.L.

a. lauralcr20@hotmail.com

Palabras clave: ensayos clínicos oncológicos; medicina personalizada; biomarcadores; diseños de ensayos clínicos; monitorización de ensayos clínicos

Resumen

Durante los últimos años, los avances en tecnología genómica, conocimiento de la biología tumoral, análisis computacional y descubrimiento de nuevas terapias han permitido adaptar los tratamientos oncológicos a los pacientes en función de los biomarcadores que presentan sus tumores. De esta manera, serán tratados con la terapia que más pueda beneficiarles, lo que se conoce como medicina personalizada. Sin embargo, este rápido crecimiento ha desafiado la capacidad para llevar a cabo ensayos clínicos apropiados y eficientes con este nuevo enfoque personalizado. Por ello, la llegada de 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. La realización de ensayos clínicos requiere una estricta regulación basada en consideraciones científicas, éticas y legales, y el procedimiento está muy estructurado. La implementación de estos diseños implica particularidades que hay que tener en cuenta en el proceso de planificación y monitorización de estos ensayos clínicos. En este trabajo se presenta una revisión sobre cómo diseñar y monitorizar ensayos clínicos oncológicos basados en biomarcadores, explicando las características, ventajas y limitaciones de los distintos diseños novedosos actuales, así como los factores que hay que tener en cuenta en cada una de las fases del desarrollo del ensayo clínico para poder potenciar sus beneficios y superar sus debilidades.

Cita: Carrasco Rubio, Laura; Pérez Fernández, María Isabel (2020) Diseño y monitorización de ensayos clínicos oncológicos basados en biomarcadores. *dianas* 9 (2): e202009fa03. ISSN 1886-8746 (electronic) [journal.dianas.e202009fa03](http://www3.uah.es/dianas?e202009fa03) <http://www3.uah.es/dianas?e202009fa03>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Carrasco-Rubio L, Pérez-Fernández MI. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Introducción

La era de la medicina personalizada

Durante los últimos años, los avances en tecnología genómica, conocimiento de la biología tumoral, análisis computacional y descubrimiento de nuevas terapias han permitido enormes avances en la investigación clínica y traslacional en cáncer. El rápido desarrollo, la disminución de los costes y el aumento de disponibilidad de secuenciación genómica de nueva generación (NGS) y otros métodos para clasificar molecularmente los tumores han generado un nuevo paradigma para entender y tratar el cáncer [1]. Los avances en genómica han cambiado la información diagnóstica necesaria para el tratamiento y pertenece a un nuevo concepto de medicina personalizada o de precisión [2]. 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 [3]. Claramente, hemos entrado en una era en la que el tumor de un paciente y su tratamiento ya no se verá principalmente en términos de localización y patología de órganos específicos, sino que también (o en su lugar) se verá en términos de alteraciones y características genómicas, proteómicas, transcriptómicas e inmunológicas potencialmente dinámicas que pueden ser específicamente atacadas con terapias dirigidas novedosas [1] (inmunoterapia y agentes terapéuticos que buscan cualquier anomalía biológica asociada con la carcinogénesis [4]), inhibiendo así los mecanismos de crecimiento o/y supervivencia específicos de cada tumor [3]. Gracias a la comprensión del cáncer de cada persona a nivel molecular, es posible ajustar la terapia y la dosis adecuados, maximizando así el beneficio del tratamiento [2].

Ninguna otra especialidad médica hasta la fecha ha tenido tantas aplicaciones propuestas y adoptadas en medicina de precisión. Sin embargo, este rápido crecimiento ha desafiado la capacidad para llevar a cabo ensayos clínicos apropiados y eficientes con este nuevo enfoque personalizado. Por ello, la llegada de la medicina de precisión en oncología ha ido acompañada de la introducción de novedosos diseños de ensayos clínicos que tienen como objetivo identificar biomarcadores en subgrupos de pacientes que se

beneficiarán más de las terapias dirigidas, asegurando la eficacia y la seguridad [3]. En este trabajo se presenta una revisión sobre cómo diseñar y monitorizar ensayos clínicos oncológicos basados en biomarcadores.

Importancia de los ensayos clínicos en el descubrimiento de fármacos

El descubrimiento de fármacos es el proceso mediante el cual se descubren y se introducen en el mercado nuevos compuestos farmacéuticos que lleva un promedio de 15 años (Figura 1). El primer paso es decidir qué patología estudiar e identificar y validar una diana implicada en la enfermedad. Después se busca una molécula que sea específica y selectivamente a la diana y sea capaz de modificar su mecanismo normal de acción y posteriormente se prueba en la fase preclínica en modelos animales [5]. Si parece prometedor en los estudios preclínicos, un patrocinador puede presentar una solicitud de investigación de un nuevo medicamento (IND), que contiene toda la información y datos preclínicos sobre el compuesto. Después de la aprobación, se estudia el fármaco en la fase clínica [6]. Un ensayo clínico es toda investigación efectuada en seres humanos dirigida a determinar o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o identificar cualquier reacción adversa, y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el propósito de determinar su seguridad y/o eficacia (GCP, 1.12 [7]). Una vez finalizada la fase clínica, la aprobación del medicamento por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) permite que el medicamento pueda ser puesto en el mercado. Durante los años de su distribución, la seguridad del fármaco será continuamente monitoreada gracias a la farmacovigilancia [5].

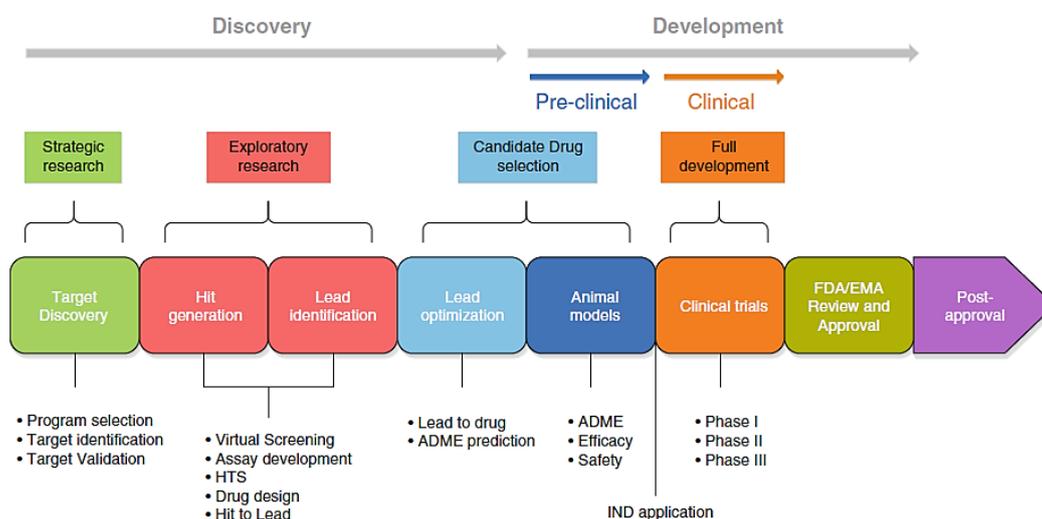


Figura 1. Representación esquemática del proceso de descubrimiento de fármacos [5].

Regulación de los ensayos clínicos

La realización de ensayos clínicos requiere una estricta regulación basada en consideraciones científicas, éticas y legales [6]. En 1995 se reunió la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) en la cual la Unión Europea, Japón y Estados Unidos consensuaron la guía de Buena Práctica Clínica (GCP) [8]. Es una norma internacional de calidad ética y científica aplicable al diseño, realización, registro y comunicación de los ensayos clínicos en los que participen seres humanos. El cumplimiento de esta norma proporciona una garantía pública de la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, así como también garantiza la credibilidad de los datos del ensayo clínico [7]. La GCP fue aprobada en 1996 por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, entrando en vigor en 1997. La Directiva Europea 2001/20/EC puso las bases legales y administrativas para la aplicación de las normas de GCP en los ensayos clínicos con medicamentos realizados en Europa. Fue traspuesta al ordenamiento jurídico español por el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, que regula los ensayos clínicos con medicamentos. La Directiva fue derogada por el Reglamento Europeo 536/2014 y, para adaptar las estructuras nacionales a los cambios introducidos en el nuevo Reglamento, se revisó la anterior regulación nacional que quedó plasmada en el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos [8].

Desarrollo de ensayos clínicos basados en biomarcadores

Planificación y aprobación

En un ensayo clínico participan el promotor, el investigador, el monitor y los sujetos [8].

El **promotor** es el individuo, empresa, institución u organización responsable de iniciar, gestionar y organizar la financiación de un ensayo clínico [9, Art. 2, 1 s]. Debe establecer y mantener un sistema de garantías y control de calidad, con procedimientos normalizados de trabajo (PNT) escritos, de forma que los ensayos sean realizados y los datos generados, documentados y comunicados de acuerdo con el protocolo, las normas de GCP y lo dispuesto en el RD 1090/2015 [9, Art. 39, 3 a].

El **investigador** es la persona encargada de la realización del ensayo clínico en un centro o unidad de ensayos clínicos, restringiendo su condición solamente a los médicos o una persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida. El investigador principal es el investigador responsable de un equipo de investigadores que realizan un ensayo clínico en un centro de ensayos clínicos [8]. El promotor debe seleccionar al investigador más adecuado según su cualificación y medios disponibles [9, Art. 39, 3 c].

El **monitor** es el profesional capacitado con la necesaria formación y competencia clínica y/o científica, elegido por el promotor, que se encarga del seguimiento directo de la realización del ensayo [9, Art. 2, 2 i]. Es una figura imprescindible ya que es el responsable de verificar que los procedimientos establecidos por el promotor para la realización de un ensayo concreto, y que todas las medidas establecidas para asegurar la validez y calidad del ensayo se están implementando de modo adecuado [8]. Sirve de vínculo entre el promotor y el investigador principal, cuando éstos no concurren en la misma persona. En ningún caso el monitor debe formar parte del equipo investigador [9, Art. 2, 2 i].

Los **sujetos** son las personas que participan en un ensayo clínico, bien como receptores del medicamento en investigación o bien como controles [8].

El promotor de un ensayo clínico podrá delegar la totalidad o una parte de sus tareas en una **organización de investigación por contrato (CRO)**, que deberá disponer de un sistema de garantía y control de calidad [9, Art. 39, 4]. Las CROs cuentan en su plantilla con personal cualificado en actividades de investigación clínica que, por medio de una subcontratación, pueden llegar a realizar todas las funciones que en ellos delegue el promotor. La última responsabilidad sobre la calidad e integridad de los datos del ensayo siempre recae en el promotor [8].

Un ensayo clínico puede ser multicéntrico (se realiza de acuerdo con un único protocolo pero en más de un centro de investigación, por lo que se lleva a cabo por más de un investigador) (GCP, 1.40 [7]) o unicéntrico (se realiza en un solo centro). En un ensayo multicéntrico hace falta una figura denominada investigador coordinador, que es el investigador responsable de la coordinación de los investigadores de los centros participantes [8]. Debido a que la mayoría de las alteraciones genómicas están presentes sólo en proporciones pequeñas o moderadas de pacientes, los ensayos clínicos oncológicos en medicina personalizada suelen ser multicéntricos para poder obtener un número suficiente de pacientes inscritos [10]. Además, son importantes las asociaciones internacionales [11]. El promotor puede delegar en el monitor la **selección de centros**. Antes de iniciar un ensayo clínico, es preciso asegurarse de que los centros que potencialmente podrían participar reúnen las características ideales para desarrollar el estudio. En este momento se revisa que cumplen con los requisitos adecuados relativos a personal, potencial de pacientes, instalaciones, disponibilidad de equipos necesarios y tiempo estimado para su realización. Tras recopilar toda esta información, el monitor preparará un informe (Informe de Selección) que se utilizará para la selección final de los centros participantes por parte del promotor.

El promotor también puede delegar en el monitor la realización y mantenimiento del archivo de los **documentos esenciales** de ensayo clínico, que son aquellos documentos que individual y globalmente permiten la evaluación del desarrollo de un ensayo y la calidad de los datos generados. Estos documentos sirven para demostrar el cumplimiento del investigador, promotor y monitor con las normas de GCP y con todos los requisitos legales pertinentes.

Para poder iniciar un ensayo clínico en un centro participante, el promotor deberá disponer del dictamen favorable a la realización del ensayo clínico en dicho centro emitido por el **Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm)**, la resolución de autorización de la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** y el contrato firmado con la dirección de dicho centro. El CEIm es un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, que se encarga de evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales, y el balance beneficio-riesgo de todos los ensayos clínicos que se pretenden realizar dentro de un hospital o área determinada. En España, la solicitud de un ensayo clínico se hace de forma simultánea a la AEMPS y al CEIm [8]. El contrato podrá formalizarse en cualquier momento y será efectivo cuando el ensayo clínico sea autorizado por la AEMPS y disponga del dictamen favorable del CEIm [9, Art. 17, 2 c]. Además, el promotor debe

haber activado el centro para el ensayo en el **Registro Español de Estudios Clínicos (REec)** [8]. Es una base de datos cuyo titular es la AEMPS, accesible desde su página web, de uso libre y gratuito para todo usuario, cuyo objetivo es servir de fuente de información en materia de estudios clínicos a los ciudadanos [9, Art. 2, 2 1].

La puesta en marcha de un ensayo clínico obliga a disponer de una serie de documentos requeridos por el CEIm y por la AEMPS, entre los que se encuentran el protocolo, el documento de consentimiento informado, la hoja de información para el sujeto, la prueba de la cobertura de seguro o garantía financiera y el Manual del Investigador (MI) [8].

El **protocolo** es el documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización del ensayo (GCP, 1.44 [7]). Debe incluir identificación del promotor, monitor, centro/s de realización y todos los investigadores responsables. Se debe describir el medicamento en investigación e incluir un resumen de los hallazgos de los estudios no clínicos y clínicos que puedan ser relevantes para el ensayo actual. También debe incluir una descripción y justificación de la vía de administración, dosis, pauta de dosificación y periodo de tratamiento. Además, se deben incluir los criterios de inclusión y exclusión de los sujetos (GCP, 6 [7]).

En primer lugar, para entender el diseño de los ensayos clínicos es necesario conocer las medidas que se toman para minimizar o evitar sesgos (GCP, 4.3 [7]). Un ensayo clínico es controlado cuando se compara el grupo de estudio frente a otro que se utiliza de control (recibe placebo u otro tratamiento eficaz) y ambos grupos se estudian simultáneamente [8]. Cuando el procedimiento de asignación de los sujetos del ensayo a los grupos de tratamiento o control es al azar, el ensayo es aleatorizado (GCP, 1.48 [7]). Además, un ensayo clínico es ciego/enmascarado cuando uno o varios de los implicados en el ensayo desconocen la asignación del tratamiento. Habitualmente, simple ciego significa que los sujetos desconocen el tratamiento asignado y doble ciego hace referencia a que los sujetos, el investigador, el monitor y, en algunos casos los que analizan los datos, desconocen la asignación del tratamiento (GCP, 1.10 [7]).

Los **diseños innovadores** de ensayos clínicos oncológicos en medicina de precisión tienen como objetivo identificar biomarcadores en subgrupos de pacientes que se beneficiarán más de las terapias dirigidas, por lo que la selección de los sujetos de estudio es el elemento clave en este tipo de diseños.

En el diseño **“randomize-all”** o “todos aleatorizados” se incluyen en el ensayo todos los pacientes, independientemente de si poseen o no el biomarcador. Se utiliza cuando no se puede descartar un efecto clínicamente significativo en pacientes negativos para el biomarcador. De esta manera, se obtiene evidencia del efecto del tratamiento pero también de si la presencia del biomarcador modifica dicho efecto. Hay dos principales subdiseños: **“biomarker-stratified”** o “estratificados por biomarcador”, en el que los pacientes se aleatorizan únicamente en función del tratamiento (terapia dirigida experimental o control) y luego se analizan los datos estratificando en función del biomarcador, y **“biomarker-based strategy”** o “de estrategia basada en biomarcadores”, en el que se aleatorizan los pacientes en función tanto de la identificación del biomarcador como del tratamiento. Permiten validar el biomarcador para esa terapia.

En el diseño **“enrichment”** o “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. Este tipo de ensayo por sí solo no aporta información de la validez del biomarcador, por lo que requiere confirmación previa de la especificidad y sensibilidad del biomarcador para asegurar que únicamente los pacientes que lo poseen se beneficiarán de esa terapia.

Estos diseños solo se centran en una histología, un biomarcador y una terapia dirigida, por lo que muchos pacientes no cumplen los criterios de selección. Para facilitar la detección y acumulación de pacientes [3] y acelerar el descubrimiento de nuevas terapias dirigidas [11] se han expandido a partir de ellos los **“máster protocols”** o “protocolos maestros”. La base de los protocolos maestros es reagrupar bajo el mismo protocolo subestudios que compartan diseños y aspectos básicos pero que difieran en los tipos de tumores y/o biomarcadores evaluados. Pueden ser vistos como una colección de subestudios de enriquecimiento [3]. El diseño permite a cada subestudio ser independiente de los demás [11]. Los protocolos maestros incluyen los diseños “basket” y “umbrella” [3] (Figura 2).

El diseño **“basket”** o “cesta” incluye pacientes con diferentes tipos de tumores con una alteración molecular común que son tratados con la misma terapia dirigida [10]. Todos los tipos de tumores agrupados forman una cesta y los subestudios se realizan por grupos de tumores dentro de ella [12]. Sin embargo, diferentes tipos de tumores, aunque expresen el mismo biomarcador, pueden responder de manera diferente a la terapia dirigida. Como consecuencia de sus amplios criterios de elegibilidad a nivel de tipo tumoral, permiten la inclusión de tipos de cáncer altamente raros [3]. Sin embargo, debido a la baja prevalencia de los tumores raros, una acumulación insuficiente de pacientes en los grupos de tratamiento puede afectar los métodos estadísticos y dificultar la fiabilidad de los resultados [2]. Debido al reducido número de pacientes en cada subestudio y a las diferencias en el tratamiento estándar entre los

distintos tipos de tumores no se suele hacer aleatorización a un grupo control. Se suelen realizar como ensayos de fase II no controlados de prueba de concepto exploratoria en una etapa temprana de desarrollo [1, 12].

El diseño “**umbrella**” o “paraguas” incluye pacientes con un mismo tipo de tumor pero con diferentes alteraciones moleculares que reciben diferentes tratamientos dirigidos hacia su alteración molecular particular. Si el paciente presenta más de una alteración molecular, se le asigna al grupo más prometedor o al grupo que comience antes para obtener tratamiento lo más pronto posible. Si la enfermedad progresa, será incluido en otro grupo, a veces tras analizar una nueva biopsia [2]. Este diseño tiene mayor tamaño de muestra que el diseño cesta, por lo que puede abarcar todo el espectro desde la prueba de concepto exploratoria hasta las aplicaciones confirmatorias. Los ensayos de prueba de concepto a menudo son cohortes de subestudios no controlados. En los ensayos confirmatorios, los pacientes de cada subestudio generalmente se aleatorizan entre la terapia dirigida experimental y la terapia estándar [3]. Los pacientes que no expresan ninguno de los biomarcadores estudiados pueden ser estratificados en una cohorte control para biomarcadores negativos [13].

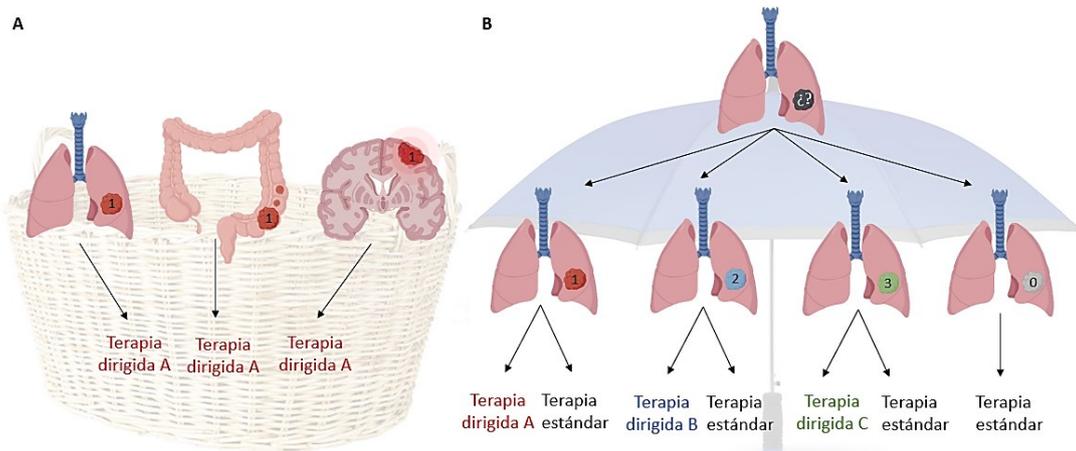


Figura 2. Esquema de un diseño cesta (A) y paraguas (B). Cada número de tumor representa un tipo de biomarcador distinto. El 0 representa la ausencia de los biomarcadores estudiados.

También hay casos de diseños híbridos, que son una mezcla de ensayos cesta y paraguas. En estos ensayos se prueban múltiples fármacos en múltiples tipos de tumores. Un ejemplo es NCI-MATCH [3].

Los ensayos clínicos también se pueden clasificar en función de la flexibilidad de su diseño, entre diseños fijos y diseños adaptativos [14]. El **diseño adaptativo** permite analizar los datos acumulados mediante análisis provisionales preestablecidos [3] (hallazgos intermedios) [10]. En función de los resultados, el diseño y la realización del ensayo pueden modificarse siguiendo reglas preestablecidas en el protocolo [3]. Además, incorpora conocimientos previos (basados en modelos *in silico* de sensibilidad a fármacos, *ex vivo*, experimentos preclínicos o datos clínicos tempranos) y se utilizan para seleccionar la terapia dirigida mejor adaptada. Aumentan el peso de los buenos predictores y disminuyen el de los predictores inestables, lo que facilita el uso de firmas moleculares para predecir los resultados clínicos de los pacientes en los ensayos clínicos. Esto es útil cuando se identifican múltiples alteraciones en la muestra de tumor de un paciente y hay más de un agente disponible para la prueba, y cuando se identifica una mutación conductora y el investigador tiene que seleccionar entre varios fármacos con mecanismos de acción superpuestos pero con diferente potencia/actividad según las alteraciones genómicas coexistentes. Aumentan así la probabilidad de determinar con precisión cualquier beneficio de un nuevo tratamiento y de cumplir más rápidamente con los requisitos reglamentarios de eficacia y seguridad. Los enfoques adaptativos permiten: 1. La aleatorización adaptativa de resultados, que asigna más pacientes a grupos de tratamiento más efectivos a medida que se acumulan datos en el ensayo (Figura 3) 2. El monitoreo intermedio del punto final del estudio, que utiliza la probabilidad predictiva. Si hay evidencia convincente de que el nuevo tratamiento es superior al tratamiento estándar, el ensayo puede finalizarse pronto por eficacia. Por otro lado, si los datos sugieren de forma convincente que el nuevo tratamiento es peor o igual que el tratamiento estándar, el ensayo se puede suspender temprano por inutilidad [15]. Esto permite reducir el enfoque del ensayo eliminando uno o más grupos de tratamiento [10] 3. La estimación adaptativa del tamaño de la muestra, que se puede lograr calculando la probabilidad de un ensayo exitoso dado el resultado actual y el tamaño de muestra propuesto [15]. Si el resultado actual no permite una decisión clara entre utilidad e inutilidad [10], o es prometedor pero el tamaño de la muestra no es adecuado, el estudio puede ampliarse aumentando el tamaño de la muestra para tener una alta probabilidad de llegar a una conclusión definitiva al final del estudio [15]. El objetivo final de los diseños adaptativos es aprender de los datos acumulados y aplicar lo que se ha observado lo antes posible [10].

En todos los diseños explicados se puede aumentar la flexibilidad si se aplican características adaptativas al diseño [3]. Cuando se aplica un diseño adaptativo a un protocolo maestro se denomina “**platform**

trial” o “ensayo de plataforma”. Representa la mayor desviación del diseño tradicional de ensayos clínicos [14]. Es un ensayo adaptativo aleatorizado constituido por un grupo control común y muchos grupos experimentales diferentes que entran y salen continuamente del ensayo cuando se demuestra inutilidad o eficacia [1] (Figura 4A).

El paradigma tradicional de ensayos clínicos ha evaluado las nuevas terapias en tres fases consecutivas [16]. Los ensayos clínicos fase I se realizan en una muestra reducida de sujetos [8]. Debido a que la dosis activa de un fármaco antineoplásico es cercana a la que produce efectos tóxicos, los ensayos clínicos en fase I con fármacos antineoplásicos difieren de los de otros fármacos en que los pacientes no son voluntarios sanos, sino pacientes con cualquier tipo de tumor avanzado refractario a tratamientos convencionales [17]. Estudian seguridad, farmacocinética, farmacodinamia, dosis, vía y pauta de administración [8]. Los ensayos clínicos fase II se realizan en una muestra mayor de pacientes que padecen un tipo concreto de cáncer [17]. Estudian eficacia, establecen la relación dosis-respuesta y amplían los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Los ensayos clínicos fase III se realizan en una muestra de pacientes mucho mayor que en las fases anteriores. Evalúan eficacia y seguridad. Son ensayos controlados, aleatorizados, doble ciegos, multicéntricos e internacionales. El elemento control con el que se compara la nueva molécula debe ser preferiblemente el tratamiento estándar aprobado para la patología en estudio o en su defecto placebo. Constituyen el soporte para la autorización de comercialización de un medicamento [8].

Estos programas convencionales tienen pausas entre las fases de investigación mientras los investigadores interpretan los resultados, diseñan e inician el siguiente estudio [16]. Para agilizar los plazos de desarrollo de los medicamentos, las empresas farmacéuticas han utilizado diseños no convencionales sin fisuras (“seamless design”), que permiten combinar dos fases en un solo ensayo (ensayos de fases I/II y II/III) [3, 11]. Los ensayos de fases II/III utilizan puntos finales tempranos y tardíos. Tras un análisis provisional entre las fases, que utiliza el criterio de valoración a más corto plazo, los subestudios que sugieren mejoras se amplían a la fase III y los pacientes que formaban parte del análisis provisional de la fase II se incluyen en la evaluación de la fase III. Un ejemplo de este sistema es el protocolo LUNG-MAP [11] (Figura 4B). Los diseños adaptativos permiten la realización de ensayos sin fisuras [3].

En los últimos años se están aprobando nuevos medicamentos que han sido evaluados sólo en un pequeño número de pacientes, en ensayos de fase I/II, en ensayos no aleatorizados, incluso en ensayos no controlados, ya que los grandes ensayos de fase III tradicionales pueden no ser nunca factibles o éticamente apropiados dentro de algunos subtipos de cáncer [1, 10].

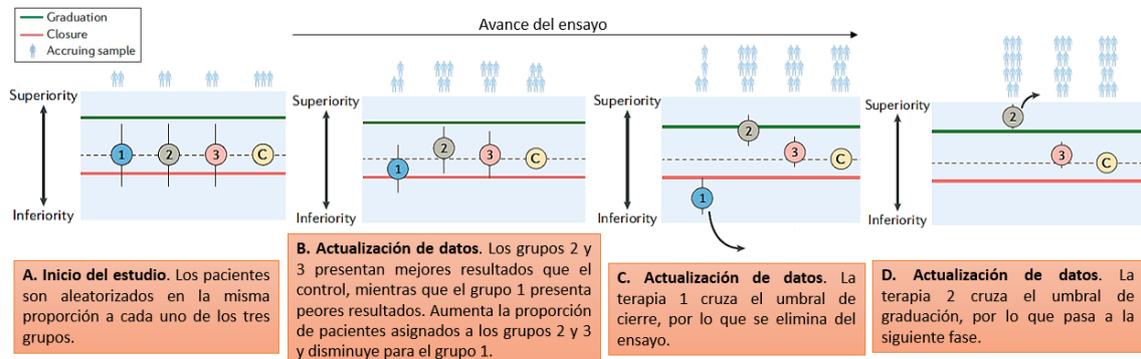


Figura 3. Esquema de aleatorización adaptativa en un ensayo de plataforma. En el ejemplo se prueban tres terapias experimentales (1-3) frente el control (C). La altura de cada terapia en relación con el control representa la estimación del beneficio o el daño relativa al control. Modificado de [14].

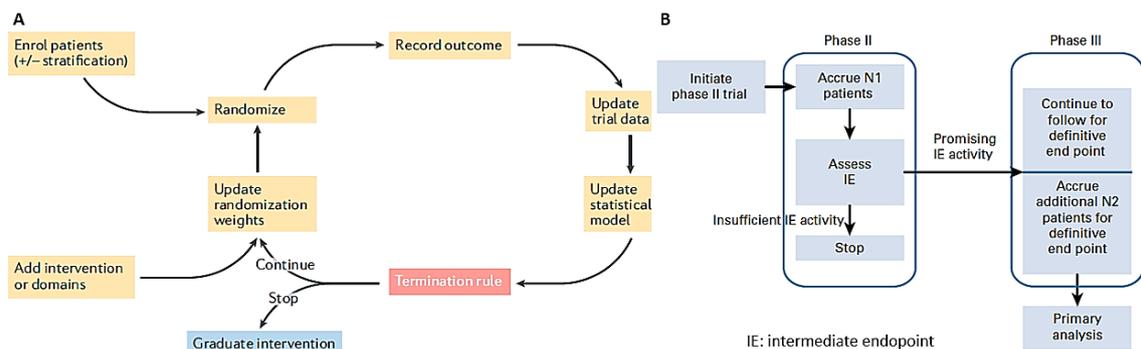


Figura 4. A) Diseño de un ensayo de plataforma [14] B) Diseño sin fisuras fases II/III [18].

La base de los criterios de inclusión de los pacientes en este tipo de ensayos es la presencia de biomarcadores determinados [2]. Un protocolo maestro utiliza una infraestructura común de cribado para

la asignación de pruebas de detección y tratamiento en todos los subestudios para reducir el coste y el tiempo. El protocolo del ensayo dicta qué **técnica** puede utilizarse **para detectar las anomalías moleculares específicas**. Hay numerosas técnicas para definir el perfil molecular de los pacientes, entre las que se encuentran secuenciación de genes tumorales, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), citometría de flujo, hibridación in situ por fluorescencia (FISH) e inmunohistoquímica. Estas técnicas pueden utilizarse en combinación o individualmente [11]. La mejora de las tecnologías de NGS ha permitido el desarrollo de paneles completos, con un número creciente de genes que incluyen perfiles de ARN que se están desarrollando y utilizando actualmente en ensayos clínicos [4].

A la hora de elegir el tipo de técnicas de análisis molecular, hay que tener en cuenta el tipo de biomarcador que hay que analizar. Es particularmente ventajoso que el biomarcador utilizado se considere estándar de tratamiento, debido a que el diseño del experimento no necesita tener en cuenta las pruebas moleculares porque la información estaría disponible para todos los pacientes. Si el biomarcador es de baja prevalencia, se necesitan pruebas de selección muy específicas para evitar falsos positivos [11]. Además, hay que tener en cuenta el tiempo de espera para el resultado de las pruebas. Se requiere una infraestructura bioinformática de alta calidad, coordinada y rentable para convertir datos genómicos en bruto en información clínicamente útil para el tratamiento terapéutico de pacientes individuales [4]. El proceso de detección y secuenciación del genoma debe ser eficiente y rápido [2]. Los resultados generalmente están disponibles como mínimo en 2 semanas, aunque un período de 1 a 3 días sería óptimo [4]. Esto es especialmente importante en el entorno metastásico cuando las decisiones de tratamiento tienen que ser tomadas en un plazo corto de tiempo [10].

También hay que seleccionar el procedimiento para obtener la muestra. Si se utilizan procedimientos invasivos (biopsia de tejido), los pacientes solo participan en este proceso de investigación si es factible y supuestamente seguro obtener material tumoral para estudios moleculares y genómicos. Siempre existe la posibilidad de complicaciones, especialmente cuando se trata con pacientes que progresaron después de la quimioterapia y su organismo está debilitado. Si bien se requieren grandes volúmenes de tejido tumoral para la evaluación y el diagnóstico óptimo, a veces dependiendo de la localización de la lesión, es difícil o incluso imposible obtener una cantidad suficiente de tejido [2]. Otro desafío importante es la heterogeneidad tumoral entre el tumor en el órgano de origen y los sitios metastásicos. El perfil molecular del tejido obtenido de una sola lesión tumoral no siempre es representativo de la enfermedad sistémica. En consecuencia, los medicamentos dirigidos a las alteraciones moleculares de una lesión podrían no ser efectivos en todas las lesiones tumorales metastásicas. Más importante aún, el perfil molecular del tumor evoluciona constantemente, particularmente bajo la presión de tratamientos específicos. La implementación de biopsias de tejido secuenciales para identificar alteraciones moleculares emergentes es lenta, costosa y está asociada con el riesgo relacionado con la biopsia [4]. Dados los avances en las biopsias líquidas [11], el análisis genómico del ADN libre de células plasmáticas está surgiendo como un enfoque convincente para la detección y caracterización del ADN tumoral circulante (ctADN). El genotipado de ctADN se está desarrollando como una herramienta rentable y no invasiva para identificar el perfil molecular del tumor, muy útil cuando se necesita genotipado tumoral secuencial para monitorear la evolución de alteraciones moleculares y optimizar el tratamiento. El papel del análisis secuencial de ctDNA en la evaluación de los mecanismos de resistencia a los fármacos se está estudiando en diversos tipos de tumores y puede proporcionar información respecto a la evolución de la tumorigénesis y progresión de la enfermedad en tiempo real para una intervención terapéutica temprana [4].

Además, el protocolo debe incluir una descripción de los **métodos estadísticos** que se usarán, incluyendo el calendario de todos los análisis intermedios planificados y el número de sujetos previsto que se incluirán (GCP, 6.9.1 [7]). En el momento de seleccionar el método estadístico más adecuado, nos encontramos ante dos paradigmas estadísticos: frecuentista y bayesiano. El paradigma frecuentista ha dominado el campo de los ensayos clínicos en los últimos 60 años debido a que es más simple y menos intensivo computacionalmente. Para diseñar un ensayo, los frecuentistas usan la información previa únicamente para hacer suposiciones sobre el parámetro de interés, mientras que los bayesianos la incorporan para hacer la inferencia. Además, el método bayesiano permite la incorporación de información que se acumula dentro y fuera del ensayo, lo que fortalece la evidencia para hacer la inferencia. Los métodos bayesianos proporcionan una plataforma para el aprendizaje secuencial; los datos actualizan la distribución anterior para formar la distribución posterior, que se convierte en la distribución previa para una evaluación futura. El método bayesiano se adapta naturalmente a los datos y a toda la información relevante, por lo que encaja de forma natural e ideal en el desarrollo de diseños adaptativos. Los diseños y la conducta de los ensayos clínicos tradicionales son menos adaptativos, a menudo conducen a ensayos grandes durante un período prolongado de tiempo y son muy caros. Los diseños adaptativos son más eficientes, flexibles y éticos. La limitación de los métodos bayesianos es que requieren algoritmos y programas de software especializados para ejecutar el diseño, la simulación y el análisis del estudio [15].

El promotor debe firmar, junto con el investigador, el protocolo y sus modificaciones [9, Art. 39, 3 b].

El **consentimiento informado** es la expresión libre y voluntaria por parte de un sujeto de ensayo clínico de su voluntad de participar en un ensayo clínico determinado, tras haber sido informado de todos los aspectos del mismo que sean pertinentes para su decisión de participar [9, Art. 2, 1 w]. En la redacción de la hoja de información al paciente debe utilizarse un lenguaje práctico y comprensible [8]. Un desafío importante de los estudios adaptativos es proporcionar la información al paciente de una manera suficientemente precisa pero al mismo tiempo comprensible. Estos estudios tienen diseños complejos, con varias cohortes, uno o varios medicamentos bajo investigación y pueden variar con el tiempo, lo que aumenta la incertidumbre del diseño del ensayo. Para abordar este desafío, los ensayos tendrán diferentes consentimientos informados según la cohorte específica [10]. Otro problema de los diseños de medicina personalizada es que los sujetos que "coinciden" por presentar el biomarcador específico, pueden sobrestimar las posibilidades de recibir beneficios y subestimar los riesgos, porque son "los elegidos". Este problema puede intensificarse en ensayos con subestudio "no coincidente" sin cegar a los participantes. En estos ensayos, los sujetos en grupos que "coinciden" pueden estar 100% seguros de que recibirán el tratamiento que mejor se adapte a su enfermedad y seguramente se beneficiarán, mientras que los pacientes "no coincidentes" pueden creer que la terapia que reciben no funcionará, lo que puede plantear problemas para informar eventos adversos y evaluar la eficacia de la terapia. Estos posibles malentendidos deben evaluarse y reducirse a fin de dar un consentimiento informado válido [2]. Si el paciente ha accedido a participar en el estudio será necesario que firme, feche y ponga su nombre en el documento de consentimiento informado que acompaña a la hoja de información y firme cada una de las hojas que componen la información del estudio, al igual que debe hacer el investigador [8].

El promotor del ensayo es el responsable de que se haya contratado un **seguro o garantía financiera** que cubra los eventuales daños y perjuicios sufridos por los sujetos como consecuencia del ensayo, al mismo tiempo que las responsabilidades en que pudieran incurrir el promotor, el investigador principal y sus colaboradores y el hospital o centro donde se lleve a cabo el ensayo clínico [9, Art. 9, 1, 2].

El **MI** es la recopilación de datos clínicos y no clínicos sobre el medicamento en investigación que sean pertinentes para el estudio de dicho medicamento en seres humanos [9, Art. 2, 1 y]. Orienta adecuadamente el manejo clínico de los sujetos del estudio durante la realización del ensayo clínico (GCP, 7.1 [7]).

Otro documento esencial en el ensayo clínico es el **cuaderno de recogida de datos (CRD)**, que es el documento impreso, óptico o electrónico diseñado especialmente para recoger los datos relacionados con el paciente durante el transcurso de un ensayo clínico. El CRD debe ser diseñado específicamente en función del tipo ensayo clínico. Debe permitir el registro de todos los datos requeridos por el protocolo, debiendo ser fiel reflejo de la documentación clínica del paciente (historia clínica, análisis de laboratorio y otras exploraciones). Contiene el conjunto de datos que establecen el estado inicial de cada participante en el ensayo clínico y el conjunto de datos relacionados con el seguimiento del estudio [8].

El promotor garantizará que se especifica en el protocolo u otro acuerdo por escrito que el investigador o la institución permitirán el acceso directo a los datos o documentos fuente (GCP, 6.10 [7]) (documentos originales, datos y registros) [8] para la realización de la monitorización, la auditoría, la revisión por el CEIm, así como la inspección del ensayo por las autoridades sanitarias (GCP, 6.10 [7]). El propósito de una **auditoría** realizada por el promotor, que es independiente y ajena de la monitorización rutinaria o de las funciones de control de calidad, es evaluar la realización de un ensayo y el cumplimiento del protocolo, los PNT, las normas de GCP y los requisitos legales pertinentes. El incumplimiento de los mismos por un investigador/institución conllevará una intervención rápida por parte del promotor para asegurar el cumplimiento. Si el incumplimiento es grave y/o persistente, el promotor deberá finalizar su participación y comunicarlo rápidamente a la AEMPS y al CEIm (GCP, 5.19.1 [7]). Los documentos esenciales son los que habitualmente son auditados e inspeccionados [8].

La AEMPS, de oficio, o a petición justificada del CEIm podrá exigir al promotor una modificación de cualquier aspecto del ensayo [9, Art. 28, 1].

Puesta en marcha y monitorización

El promotor, considerando las características del ensayo clínico, efectuará una monitorización adecuada de la realización de dicho ensayo con el fin de verificar que se protegen los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos de ensayo, que los datos notificados son fiables y sólidos, y que el ensayo clínico se realiza en cumplimiento con el protocolo y los requisitos que establece la legislación vigente. La monitorización puede ser realizada por el promotor del estudio o por una CRO, siendo una de las actividades que más subcontrata el promotor a alguien externo a su equipo.

Las actividades de monitorización varían en función de las características del ensayo clínico. Según las normas de GCP el promotor debe determinar el alcance y naturaleza de la monitorización en un documento denominado **Plan de Monitorización** con anterioridad al inicio del ensayo. Este Plan es específico de cada ensayo y establece qué parámetros deben monitorizarse, en qué porcentaje, con qué

frecuencia y de qué modo [8]. El monitor deberá seguir los PNT escritos establecidos por el promotor, así como aquellos procedimientos especificados por el mismo (GCP, 5.18.5 [7]).

El monitor deberá presentar un informe escrito al promotor después de cada visita al centro de investigación o después de cada comunicación relacionada con el ensayo. Los informes deberán incluir la fecha, el centro, el nombre del monitor y el nombre del investigador u otra persona con la que se contacte. También deberán incluir un resumen de los aspectos revisados por el monitor y sus comentarios referentes a todos los hallazgos o hechos, desviaciones o deficiencias relevantes así como las conclusiones, y acciones realizadas o a llevar a cabo y/o acciones recomendadas con el fin de garantizar el cumplimiento (GCP, 5.18.6 [7]).

Una vez el ensayo está listo desde el punto de vista administrativo para comenzar, previo a la apertura del reclutamiento, el monitor realiza la **visita de inicio**, en la cual se asegura de que el equipo investigador tiene conocimiento de sus responsabilidades, los requisitos regulatorios y normas de GCP a cumplir. Además tiene listo el MI y en condiciones idóneas todos los recursos necesarios (incluida la medicación) [8]. El promotor es el responsable de suministrar el medicamento en investigación (GCP, 5.14.1[7]). El Informe de Visita de Inicio documenta las acciones que se realizan para capacitar y formar al investigador y todo el personal del centro (investigadores, coordinadores, farmacéuticos, técnicos).

La mayor parte del proceso de monitorización es la realización de las **visitas de seguimiento** durante la duración de la parte clínica del ensayo: tras la inclusión del primer paciente y hasta el cierre de la base de datos. El monitor debe verificar que el investigador mantiene los documentos esenciales y que los documentos fuente y los demás registros del ensayo son precisos, completos, actualizados y están correctamente archivados. Se verificará la exactitud e integridad de los datos incluidos en el CRD con respecto a los documentos fuente y otros registros relacionados con el ensayo. Se informará al investigador de cualquier error, omisión o ilegibilidad en los registros del CRD. El monitor se asegurará de que se han hecho las correcciones. Se verificará que el investigador sigue el protocolo aprobado, recluta solamente a sujetos que cumplen los criterios de selección y que el consentimiento informado escrito fue obtenido antes de la participación de cada sujeto en el ensayo. Se verificará que el investigador realiza todos los informes, notificaciones, peticiones y solicitudes, y que estos documentos son exactos, completos, legibles, y están dentro del plazo de tiempo estipulado, están fechados e identifican al ensayo pertinente. Se determinará si se han comunicado todos los acontecimientos adversos de forma adecuada. Se realizarán visitas periódicas al servicio de farmacia para comprobar que las condiciones de almacenamiento, distribución, devolución y documentación de los medicamentos en investigación continúan siendo adecuadas. Los Informes de Visita de Monitorización documentan el cumplimiento con el protocolo, normas de GCP y normativa vigente.

Una vez se completa la fase de participación de cada centro, se realiza la **visita de cierre**. Su objetivo es documentar que todo ha acontecido según lo previsto y que todo queda adecuadamente archivado para cumplir con la normativa vigente. El Informe de Visita de Cierre documenta que el centro ha finalizado su participación en el estudio [8].

Análisis de datos y resultados

El reclutamiento de miles de participantes y la secuenciación genética de sus tumores genera una gran cantidad de datos que deben almacenarse de manera fiable y segura [2].

Los tratamientos se evalúan a través de **criterios de valoración**, que son hallazgos clínicos y biológicos medibles. La elección de los criterios de valoración es muy importante [19], debido a que elegir un punto final equivocado hace que los resultados del estudio sean discutibles [20]. En cáncer, los criterios de valoración pueden clasificarse en dos categorías: criterios centrados en el paciente (evalúan el beneficio clínico directo del paciente), como la supervivencia general (SG) y criterios centrados en el tumor (incluyen marcadores biológicos para definir la respuesta a una intervención terapéutica), como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). La SG es el tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la muerte del paciente [19]. La SLP es el tiempo transcurrido hasta la progresión de una lesión ya existente o hasta el desarrollo de una nueva lesión desde el inicio del tratamiento en una enfermedad localmente avanzada o metastásica. La SLE es el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de una nueva enfermedad tras la resolución radiológica completa del tumor después de un tratamiento [20]. La SG se considera el criterio de valoración más relevante, sin embargo, requiere un seguimiento a largo plazo y un gran número de pacientes para conseguir significación estadística [19]. Por ello, está aumentando el uso de criterios sustitutos de la SG, como la SLP y la SLE, que requieren un corto seguimiento y un número limitado de pacientes, lo que permite una aprobación acelerada de los tratamientos [20]. En los ensayos cesta y paraguas se suelen utilizar criterios de valoración sustitutos [2]. El inconveniente es que estos criterios pueden no reflejar directamente el beneficio clínico para el paciente, por lo que deben haberse validado previamente [19].

El promotor es el responsable de elaborar el **informe final** [9, Art. 39, 3 l], que es una descripción escrita del estudio donde la descripción estadística y clínica, las exposiciones y las evaluaciones se encuentran

integradas. Los datos recogidos del CRD son la base fundamental para su realización [8]. El CEIm debe realizar un seguimiento del estudio, desde su inicio hasta la recepción del informe final [9, Art. 12 c].

El promotor está obligado a **publicar los resultados**, tanto positivos como negativos, de los ensayos clínicos autorizados, preferentemente, en revistas científicas antes de ser divulgados al público no sanitario, con independencia de las obligaciones de publicación del informe de los resultados en el REec [9, Art. 42, 1]. Un riesgo que provoca la estructura flexible de los protocolos máster adaptativos, que permiten probar múltiples intervenciones simultáneamente cerrando las ineficaces y abriendo otras nuevas sin escribir un nuevo protocolo, es que muchas veces no se publican todos los resultados de los subestudios ineficaces. Es muy importante que los resultados se publiquen después de que se complete cada subensayo [2].

Discusión y conclusiones

El continuo avance en los conocimientos de las bases moleculares del cáncer, en el desarrollo de nuevas terapias, en las técnicas de análisis molecular y en bioinformática han permitido un progreso sin precedentes en el tratamiento del cáncer, que está cada vez más cerca de poder ser personalizado para todos los pacientes. Sin embargo, los diseños de ensayos clínicos se han centrado sobre todo en tratar a cada paciente con un solo tratamiento que coincida con una sola mutación, a pesar de que los tumores pueden albergar múltiples mutaciones simultáneamente. Los tratamientos con una sola terapia dirigida a una única mutación deben sustituirse por una terapia combinada dirigida hacia varias mutaciones a la vez para evitar los mecanismos de resistencia [2, 4]. Por tanto, los diseños de ensayos clínicos deben seguir actualizándose para poder incorporar terapias combinadas dirigidas específicamente al perfil genómico de cada tumor teniendo en cuenta las mutaciones coexistentes. Esto supone un gran reto debido a que implica un gran aumento de la complejidad de los diseños, métodos estadísticos, análisis informáticos y monitorización de este tipo de ensayos.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a Doña Maribel Pérez Fernández, al Dr. Alberto Domingo Galán y a la Dra. María José Carmena Sierra su ayuda en la elaboración de este trabajo.

Referencias

1. Renfro, L.A. and Sargent, D.J. 2017. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol.* 28(1):34-43.
2. Strzebonska, K. and Waligora, M. 2019. Umbrella and basket trials in oncology: ethical challenges. *BMC Med Ethics.* 20(1):1-10.
3. Janiaud, P., Serghiou, S. and Ioannidis, J.P.A. 2019. New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. *Cancer Treat Rev.* 73:20-30.
4. Fountzilias, E. and Tsimberidou, A.M. 2018. Overview of Precision Oncology Trials: Challenges and Opportunities. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 11(8):797-804.
5. Duellen, R., Corvelyn, M., Tortorella, I. *et al.* 2019. Medicinal Biotechnology for Disease Modeling, Clinical Therapy, and Drug Discovery and Development. In: Matei, F., Zirra, D., editors. *Introduction to Biotech Entrepreneurship: From Idea to Business.* Cham: Springer. 89-128.
6. Umscheid, C.A., Margolis, D.J. and Grossman, C.E. 2011. Key Concepts of Clinical Trials: A Narrative Review. *Postgrad Med.* 123(5):194-204.
7. Guideline for good clinical practice E6(R2) (EMA/CHMP/ICH/135/1995). December 2016. Disponible en; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf, acceso 1 Mayo 2020.
8. Abad, F., Aguado, C., Aguilar, A. *et al.* 2017. *Ensayos clínicos en España: Actualización en ética, normativa, metodología y nuevas tecnologías.* Primera edición. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 438.
9. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm. 307, de 24 de diciembre de 2015.
10. Garralda, E., Dienstmann, R., Piris-Giménez, A. *et al.* 2019. New clinical trial designs in the era of precision medicine. *Mol Oncol.* 13(3):549-557.

11. Ou, F., An, M., Ruppert, A. *et al.* 2019. Discussion of Trial Designs for Biomarker Identification and Validation Through the Use of Case Studies. *JCO Precis Oncol.* 3:1-19.
12. Hirakawa, A., Asano, J., Sato, H. *et al.* 2018. Master protocol trials in oncology: Review and new trial designs. *Contemp Clin Trials Commun.* 12:1-8.
13. Sudhop, T., Brun, N., Riedel, C. *et al.* 2019. Master protocols in clinical trials: a universal Swiss Army knife?. *Lancet Oncol.* 20(6):e336-e342.
14. Angus, D.C., Alexander, B.M., Berry, S. *et al.* 2019. Adaptive platform trials: definition, design, conduct and reporting considerations. *Nat Rev Drug Discov.* 18(10):797-807.
15. Lee, J.J. and Chu, C.T. 2012. Bayesian Clinical Trials in Action. *Stat Med.* 31(25):2955-2972.
16. Hobbs, B.P., Barata, P.C., Kanjanapan, Y. *et al.* 2019. Seamless Designs: Current Practice and Considerations for Early-Phase Drug Development in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 111(2):118-128.
17. Cajaraville, G., Carreras, M.J., Massó, J. *et al.* 2002. Oncología. In: Gamudi, M.C. *Farmacia Hospitalaria*, tomo II. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 1171-1226.
18. Hu, C. and Dignam, J. 2019. Biomarker-Driven Oncology Clinical Trials: Key Design Elements, Types, Features, and Practical Considerations. *JCO Precis Oncol.* 3:1-12.
19. Fiteni, F., Westeel, V., Pivot, X. *et al.* 2014. Endpoints in cancer clinical trials. *J Visc Surg.* 151(1):17-22.
20. Kilickap, S., Demirci, U., Karadurmus, N. *et al.* 2018. Endpoints in oncology clinical trials. *J BUON.* 23(7):1-6.