Ensayos clínicos en poblaciones de tamaño reducido

Al diseñar ensayos clínicos en poblaciones de pequeño tamaño, será necesario un equilibrio entre lo que es necesario y lo que es posible para ayudar a los investigadores a comprender los efectos de los nuevos fármacos en condiciones especiales. El dilema es incluir un número suficiente de pacientes cuando solo existe un número total muy limitado de pacientes con esa enfermedad. La organización de estos estudios presenta una serie de retos de tipo organizativo.

Debería reconocerse que existe una diferencia entre poblaciones de tamaño reducido y poblaciones especiales, pero la verdad es que son dos conceptos que se solapan. No existe una definición de uso habitual para las poblaciones de tamaño reducido.[1] El término puede incluir, por ejemplo:

- grupos que padecen una enfermedad rara, incluyendo subtipos específicos de enfermedades más comunes (como algunos tipos raros de cáncer);
- niños (pacientes pediátricos) y
- personas de edad avanzada (pacientes geriátricos).

Algunos grupos de la población general pueden requerir estudios especiales. Dichos grupos se definen como poblaciones especiales, e incluyen pacientes con problemas de excreción, personas de edad avanzada, embarazadas y madres lactantes, niños y subgrupos étnicos. Esto puede deberse a que:

- existen unos riesgos o beneficios específicos que requieren atención especial en el caso de determinadas poblaciones;
- puede ser necesaria una dosis o pauta terapéutica

diferente.

Si todavía no está disponible una terapia de referencia reconocida (estándar), se usa un placebo como comparador; sin embargo, existen consideraciones éticas en cuanto a su aceptabilidad por parte del paciente. Si no es aceptable desde un punto de vista ético, debería llevarse a cabo un estudio puramente observacional o uno no controlado sin grupo comparador, para comprender el efecto del nuevo tratamiento en la población del paciente (no estándar).

Cuando se tiene acceso limitado a datos de pacientes, es importante considerar detenidamente la información que puede generarse en modelos animales de enfermedad y su valor predictivo respecto a la eficacia y la seguridad en humanos.

Al recopilar datos, deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

- maximizar la recogida de información importante;
- mantener a nivel bajo la carga participativa del estudio y
- evitar pérdida de seguimiento.

La estrategia de desarrollo para el tratamiento en poblaciones reducidas debería discutirse con antelación con las autoridades normativas mediante asesoramiento científico / asistencia con el protocolo.

Normalmente, la eficacia se mide en términos de:

- Curación
- Supervivencia
- Tiempo transcurrido hasta la evolución de la enfermedad
- Supervivencia sin progresión
- Reversión de disfunción orgánica
- Estabilización de la enfermedad

En poblaciones de tamaño reducido, estos parámetros clásicos puede que no sean adecuados; dado que puede ser imposible

recoger suficiente información o datos para alcanzar el nivel de confianza en la evidencia necesario. Debe elegirse la metodología más adecuada (criterio) con la que medir el efecto. En algunos casos, puede que únicamente sea posible medir el alivio de los síntomas, la calidad de vida o los biomarcadores; por lo tanto, deberá tenerse en cuenta una combinación de medidas que apunten en la misma dirección y que «tengan sentido».

El uso de diseños adaptativos es de enorme relevancia para las poblaciones de reducido tamaño. Por ejemplo, permite a los investigadores examinar los resultados a lo largo del ensayo y eliminar una de las ramas del tratamiento si no se detecta ni el más mínimo efecto. Otra opción con la metodología de diseño adaptativo es combinar las fases II y III del desarrollo clínico en un solo estudio, y de esta forma reducir el número total de pacientes necesario para el desarrollo del nuevo tratamiento.

Otros recursos

- European Medicines Agency (2001). *Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the paediatric population.* London: European Medicines Agency. Retrieved 24 June, 2015 from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf

Referencias

1. European Medicines Agency (2006). *Guideline on clinical trials in small populations*. London: European Medicines Agency. Retrived 24 June, 2015 from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf

Anexos

A2 4.18 V1.2