

Nuevas estrategias de ensayos clínicos: diseños de adaptación

Introducción

En el caso del modelo tradicional de diseño de ensayos clínicos, se aplica un proceso de desarrollo estricto a cada tratamiento nuevo. Después de los ensayos de fase I realizados con éxito, es necesario realizar un ensayo de fase II para demostrar niveles suficientes de eficacia y seguridad. Cuando esto se ha demostrado, el medicamento entra en ensayos de fase III, en los que se compara con un tratamiento habitual (control). La realización de este proceso para cada tratamiento por separado requiere un largo periodo de tiempo, un elevado número de pacientes y recursos económicos considerables. Además, en el caso del método tradicional, no se permiten modificaciones durante el transcurso del ensayo.

El diseño de adaptación es un nuevo método de diseño de ensayos clínicos. Los ensayos clínicos de adaptación ofrecen una posibilidad planificada previamente de modificar uno o varios aspectos del ensayo. Esto se suele basar en el análisis de los datos provisionales de los participantes durante el ensayo.

Hay muchos motivos para usar diseños de adaptación (o protocolos de adaptación) en ensayos clínicos. En un contexto complejo desde el punto de vista económico, los diseños de adaptación son de interés para la industria farmacéutica, las instituciones académicas, los médicos y los pacientes.

Diseños de adaptación

Los diseños de adaptación de los ensayos clínicos son diseños relativamente flexibles que permiten modificaciones durante el transcurso de un ensayo para racionalizar y optimizar el proceso. Los análisis de datos acumulados del estudio se realizan en puntos temporales del ensayo planificados previamente y se pueden realizar con un enmascaramiento total o sin enmascaramiento y puede ocurrir con o sin pruebas de hipótesis estadísticas formales. Es importante que el proceso se modifique únicamente de modo que esto no afecte a la validez y la integridad del ensayo.

Los diseños de adaptación pueden implicar dificultades operativas debido a su complejidad, y el proceso de adaptación de un ensayo puede introducir sesgo. Este sesgo puede ser estadístico u operativo (por ejemplo, si una adaptación indica que los resultados de un ensayo apuntan a una dirección determinada).

El diseño de adaptación puede aumentar la eficacia del ensayo para el fabricante del tratamiento y los participantes. No obstante, si no se realiza correctamente, existe un riesgo considerable de que el ensayo genere resultados clínicos de difícil interpretación o aplicación en la práctica.

Diseños de adaptación para enfermedades raras

Los ensayos clínicos para enfermedades raras suelen ser necesariamente de dimensiones reducidas o pequeños. La planificación de un ensayo clínico pequeño, en especial para una enfermedad rara, puede implicar varios desafíos. Los ensayos pequeños presentan una variabilidad superior a la de los ensayos de mayores dimensiones, lo que implica que los diseños estándar pueden conducir a ensayos que sean adecuados

solo para efectos considerables.

Los requisitos específicos de los ensayos de enfermedades raras hacen a los diseños adaptativos particularmente atractivos. Los ensayos convencionales para las enfermedades raras se suelen diseñar para el análisis de efectos importantes. El poder de una prueba estadística es su capacidad para detectar un efecto, si este existe en realidad. En términos estadísticos, el poder o la sensibilidad de una prueba estadística es la probabilidad de que se rechace correctamente la hipótesis nula.

En algunos casos, puede no ser posible rechazar la hipótesis nula no porque sea verdadera, sino porque no tenemos suficientes pruebas contra ella. Esto puede deberse a que el experimento no es lo bastante amplio para rechazar la hipótesis nula. Por definición, el poder de una prueba se puede describir como la probabilidad de no cometer un error de tipo II (no rechazar la hipótesis nula cuando en realidad es falsa).

Los diseños de adaptación son una alternativa interesante debido a lo siguiente:

- Permiten abreviar el proceso de desarrollo sin que esto afecte a la validez o la eficacia.
- Los tratamientos ineficaces se pueden identificar en etapas más tempranas.
- Permiten un uso más eficaz de los recursos.

No obstante, es importante reconocer lo que un diseño de adaptación permite o no permite hacer en el caso de las enfermedades raras. Y, lo que es más importante, los diseños de adaptación no permiten determinar si un fármaco es más eficaz. Sin embargo, sí permiten identificar antes los tratamientos ineficaces. Esta identificación temprana permite minimizar los recursos asignados al estudio de un tratamiento ineficaz y la redistribución de los recursos para tratamientos

más prometedores.

Estrategias posibles para el diseño de adaptación

Aunque el término «de adaptación» se aplica a una amplia variedad de diseños, la mayoría tienen una estructura sencilla. En el caso de un ensayo de adaptación, existen fases de aprendizaje y confirmación a las cuales se aplica una estrategia similar a la del proceso de desarrollo clínico general de varios métodos de ensayo (fase I, fase II, fase III). Por consiguiente, se pueden introducir cambios en las hipótesis o los parámetros de diseño.

Fases de aprendizaje:

- Posibilidad de modificar los elementos principales del diseño (por ejemplo, se pueden descartar grupos de tratamiento).
- Incertidumbre estadística (por ejemplo, sesgo, variabilidad, selección incorrecta).
- Determinación de los efectos del tratamiento (beneficiosos o adversos).

Fases de confirmación:

- El control de los errores estadísticos y los sesgos operativos es de vital importancia.
- Se requiere el control estricto de los errores de tipo I (por ejemplo, descubrimiento de un tratamiento eficaz cuando en realidad no lo es).

El diseño de adaptación usado con más frecuencia es aquel en el que se aplican al ensayo reglas de detención temprana en relación con la futilidad (cuando el tratamiento o el ensayo no producen resultados útiles) o la eficacia.

Estas reglas se determinan previamente y se verifican mediante

uno o varios análisis provisionales. Impiden que los participantes reciban medicamentos que no tienen ningún efecto beneficioso o no son seguros. Lo más importante es que desde el punto de vista clínico, si se observa que el fármaco del ensayo es más eficaz que el tratamiento de referencia, no sería ético administrar el fármaco de referencia menos eficaz. Las reglas de detención temprana en caso de futilidad permiten suspender la administración del fármaco de referencia menos eficaz.

Además, hay diseños en los que se descartan grupos de tratamiento durante el transcurso del ensayo o en los que se procede a la selección de una subpoblación en función de un biomarcador de interés.

Algunos diseños permiten volver a establecer el tamaño de la muestra (por ejemplo, aumento de la población de pacientes si los resultados parecen prometedores).

La aleatorización adaptativa es otro ejemplo de diseño que puede ser intuitivamente de interés. Con este diseño, se podría tratar a una proporción mayor de pacientes con el «mejor» grupo de tratamiento (si lo hay). Estos diseños de adaptación se basan principalmente en análisis provisionales sin enmascaramiento (abiertos) que permiten determinar los efectos del tratamiento, lo que significa que los analistas saben a qué grupo de tratamiento se han asignado los participantes.

Ejemplos de diseños de ensayos de adaptación

Ejemplo 1: Diseño secuencial por grupos

Un diseño secuencial por grupos es un ejemplo típico de un ensayo de fase III con reglas para la detención temprana en relación con la futilidad o la eficacia. En el ejemplo de

ensayo del diagrama siguiente los pacientes se aleatorizan entre el tratamiento de primera línea con un solo fármaco o una combinación de dos fármacos.

Hay dos fases provisionales en las que son posibles la detención temprana del ensayo y la realización de análisis antes de recopilar todos los resultados del ensayo. El ensayo se puede detener:

- en la fase provisional 1, debido a la futilidad basada en la supervivencia sin progresión (SSP) (con independencia de la ausencia de progresión de un tipo de cáncer específico);
- en la fase provisional 2, debido a la futilidad o la eficacia basadas en la supervivencia global.

El diseño secuencial por grupos es un ejemplo clásico que se suele olvidar cuando se considera la posibilidad de un diseño de adaptación, ya que siempre se ha usado antes de la aplicación frecuente de otros diseños de adaptación. Las posibilidades de adaptación se determinan de antemano en el diseño del ensayo, lo que facilita el ajuste del poder y los errores de tipo I de los análisis secuenciales cuando se realizan múltiples análisis. Esto permite controlar el poder en general y los errores de tipo I.

Ejemplo 2: Diseño con varios grupos y varias fases (MAMS, por sus siglas en inglés)

El ensayo con varios grupos y varias fases (MAMS, por sus siglas en inglés) es el nuevo modelo para la realización de ensayos controlados y aleatorizados con un diseño de adaptación de interés.

Este tipo de ensayos permite la evaluación simultánea de una serie de tratamientos en investigación en relación con un solo

grupo de referencia. Los ensayos MAMS permiten obtener respuestas antes y pueden ser más rentables que una serie de ensayos diseñados de forma convencional.

En este ejemplo se muestra un diseño para el que usan varios grupos y varias fases al mismo tiempo.

El diseño MAMS requiere un criterio de valoración principal definitivo e intermedio. El criterio de valoración definitivo es aquel en el que se basan las conclusiones, y el criterio de valoración intermedio permite la selección de pruebas nuevas.

En el primer análisis provisional del ejemplo anterior, se considera que el tratamiento nuevo 2 no ofrece beneficios suficientes en comparación con el tratamiento de referencia y no se administra en la fase 2. En el segundo análisis provisional, se detiene el reclutamiento para los tratamientos nuevos 1 y 4, y solo se continúa con el tratamiento de referencia y el tratamiento 3 hasta el final del ensayo y en un periodo avanzado de los estudios de fase III.

Ventajas del diseño MAMS:

- **Menos pacientes**

Con este diseño se realizan varios ensayos a la vez, lo que contribuye a reducir el número de pacientes asignados aleatoriamente al grupo de referencia.

- **Reducción del tiempo total necesario para el descubrimiento de fármacos**

Los pasos intermedios del diseño MAMS sustituyen al paso de la fase II independiente. La decisión con respecto a si el fármaco es lo bastante activo se incorpora como una fase piloto a este ensayo.

- **Reducción del número de solicitudes y autorizaciones necesarias**

El trabajo regulatorio se realiza para un ensayo en vez

de para múltiples ensayos.

- **Flexibilidad**

Se pueden descartar los grupos que no son de interés y se pueden añadir nuevos grupos.

- **Reducción de costes**

Este diseño de ensayo requiere menos pacientes, menos solicitudes regulatorias y menos tiempo en general, lo que permite reducir los costes de desarrollo.

Desventajas del diseño MAMS:

- **Características operativas**

Debido a la complejidad de este método, puede ser difícil de controlar y requiere un gran número de simulaciones durante el proceso de diseño.

- **Número de pacientes requerido**

Esto depende de las características operativas, pero si se añaden grupos de tratamiento durante el ensayo, puede ser difícil predecir los aspectos relacionados con el presupuesto y la normativa.

- **Duración del ensayo**

Si se añaden grupos de tratamiento, es difícil prever la interrupción del ensayo.

- **Reclutamiento continuo en el grupo de referencia**

Con el fin de evitar un sesgo de tiempo cuando se añaden nuevos grupos de tratamiento, el reclutamiento para el grupo de referencia debe continuar durante todo el ensayo. Además, se debe tener en cuenta qué ocurre si hay un nuevo tratamiento de referencia disponible durante el ensayo (¿sigue siendo relevante el control?).

- **Comparación entre grupos experimentales**

El diseño MAMS solo permite comparaciones entre los grupos de tratamiento individuales y el grupo de

referencia, pero no permite la comparación entre los distintos grupos de tratamiento individuales.

Ejemplo 3: Diseño óptimo de ensayos de fase II y fase III

El diseño óptimo de ensayos de fase II y fase III se suele usar para las enfermedades raras y se llama también «análisis de combinación». En el ejemplo siguiente, los pacientes se asignan aleatoriamente a tres grupos de tratamiento en la primera fase del diseño (fase IIb). El primer grupo de tratamiento es el grupo de referencia, en el cual los pacientes reciben el tratamiento de referencia. Los pacientes de los grupos de tratamiento segundo y tercero reciben tratamientos distintos (tratamiento 1 o tratamiento 2).

Al final de la primera etapa (fase IIb), el tratamiento 1 y el tratamiento 2 se comparan en función de la supervivencia sin progresión (SSP) óptima. El grupo de tratamiento menos eficaz se descarta. A continuación, se prosigue con el otro grupo de tratamiento en la segunda etapa (fase III). En esta fase, se compara la eficacia con la del tratamiento de referencia.

Ventajas del diseño óptimo de ensayos de fase II y fase III

- **Disminución del sesgo**

Ambos pasos se realizan de forma independiente y los resultados de ambos pasos se combinan al final en el resultado del análisis global.

- **Reducción del tiempo y la exposición de los pacientes**

La fase II y la fase III se realizan en el contexto de un solo estudio.

- **Flexibilidad relativa**

La forma en la que se elige el grupo de tratamiento para la comparación final en la fase II y se combina con la

fase III es relativamente flexible.

- **Uso eficaz de los recursos**

Los pacientes de la fase II y la fase III contribuyen a la obtención de datos para los resultados finales.

Desventajas

- **Análisis estadísticos complejos**

Este diseño requiere la consideración de aspectos estadísticos que no son sencillos.

- **Intervalo del proceso de reclutamiento**

Hay un intervalo en el proceso de reclutamiento entre las dos fases mientras se espera a que haya suficientes datos recopilados para realizar un análisis provisional que permite decidir si se va a continuar o no.

- **Dificultades relacionadas con la organización**

Este diseño implica una serie de dificultades relacionadas con la logística, ya que se requiere un flujo de datos rápido para poder hacer un seguimiento del número de acontecimientos del análisis.

- **Dificultades relacionadas con los criterios de valoración a largo plazo**

Este diseño requiere que la información sobre la supervivencia sin progresión esté disponible de una forma relativamente rápida. Esto es más difícil si se aplican criterios de valoración a largo plazo.

- **Riesgo de pérdida de información**

La combinación de dos grupos supone un riesgo de pérdida de información.

Implicación del paciente

La implicación de los pacientes en el diseño de adaptación puede ayudar a los investigadores a identificar el diseño más apropiado y a comprender las necesidades y requisitos de la población de pacientes. Además, los pacientes pueden participar en actividades del comité de supervisión de datos.

Conclusiones

Los nuevos diseños de estudio pueden permitir lo siguiente:

- Estrategias de diseño flexibles
- Uso más eficaz de los recursos
- Disminución de la duración del proceso de desarrollo

Desde el punto de vista de la normativa, es importante mantener la validez e integridad de los diseños de adaptación de los ensayos clínicos:

- Planteamiento de la misma pregunta que en el caso de un diseño convencional
- Control del sesgo operativo
- Control de posibles errores estadísticamente significativos
- Interpretación de los resultados

Anexos

A2-4.08-v1.2