

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

## Estudios adaptativos: diseños BASKET y UMBRELLA en oncología (I)

José Manuel Ordoñez<sup>a</sup> - Juan Manuel Comas<sup>b</sup> - Mercedes Erustes<sup>c</sup> - Raquel Solergasto<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Spain-CCO Therapeutic Area Leader Oncology/Hematology, F. Hoffmann-LaRoche Ltd

<sup>b</sup> Senior Clinical Site Manager. Regional Clinical Operations, Bristol-Myers Squibb

<sup>c</sup> Medical Advisor, Novartis Oncology

<sup>d</sup> Clinical Research Manager. GDD-GDO- Trial Monitoring, Novartis Farmaceutica S.A.

### ESTUDIOS ADAPTATIVOS: LA BÚSQUEDA DE UNA MAYOR EFICIENCIA EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Los ensayos de diseño adaptativo han aparecido como una forma de aumentar la eficiencia de los ensayos clínicos tradicionales<sup>1</sup>, utilizando diseños que facilitan la selección de la dosis, reducen el número de pacientes expuestos a dosis no eficaces o potencialmente tóxicas favoreciendo, a su vez, el estudio en patologías raras, permiten el cálculo preciso del tamaño de la muestra y reducen el tiempo necesario y el coste del desarrollo clínico<sup>2</sup>.

Estos estudios tienen diseños relativamente flexibles que permiten modificaciones de uno o más aspectos específicos del diseño durante el transcurso de un ensayo para racionalizar y optimizar el proceso, en base al análisis de datos acumulados del estudio que se realizan en puntos temporales del ensayo planificados previamente, que se puede hacer de forma completamente ciega o sin enmascaramiento, con diferentes aproximaciones de análisis estadístico, sin menoscabar la validez estadística de las conclusiones<sup>3</sup>.

A este respecto, los motivos formales para detener el estudio en un análisis intermedio pueden ser:

- Por **seguridad**. Si una de las intervenciones conlleva muchos eventos adversos.
- Por **eficacia**. Si demuestra eficacia de una de las intervenciones.
- Por **futilidad**. Si los objetivos no son alcanzables (poco probable lograr la relevancia estadística).

En estos diseños, habitualmente, se consigue disminuir el volumen de pacientes a reclutar, motivo por el cual se reduce la exposición a nuevos fármacos, de los que la seguridad no está clara y definida por grandes fases III y la eficacia es algo que se quiere valorar con este tipo de estudios. Este hecho hace que al verse menos pacientes afectados por la exposición, con un mayor número de controles realizados sobre éstos, con análisis de seguridad y de eficacia que van a definir si existen problemas en el balance riesgo/beneficio, se busque un control de la seguridad de los pacientes.

La búsqueda en la reducción de costos se logra mediante una identificación temprana de los grupos exitosos, dejando de lado los grupos de tratamiento innecesarios (como ocurre cuando se detienen grupos o ensayos por cumplir los criterios de futilidad) o determinando más rápidamente los regímenes de dosificación eficaces.

Por otro lado, el promotor puede tener la opción de responder a los datos intermedios sobre la seguridad y la eficacia de diversas maneras, como **acotar el enfoque del ensayo** (ejemplo: eliminación de uno o más grupos de tratamiento basada en los criterios de futilidad) o **aumentar el número de par-**

**ticipantes** (ejemplo: si los datos disponibles al momento de la revisión no permiten una decisión clara entre utilidad y futilidad, puede decidirse ampliar la inscripción de participantes a uno o más grupos de tratamiento más allá del tamaño de muestra al que se apuntaba inicialmente).

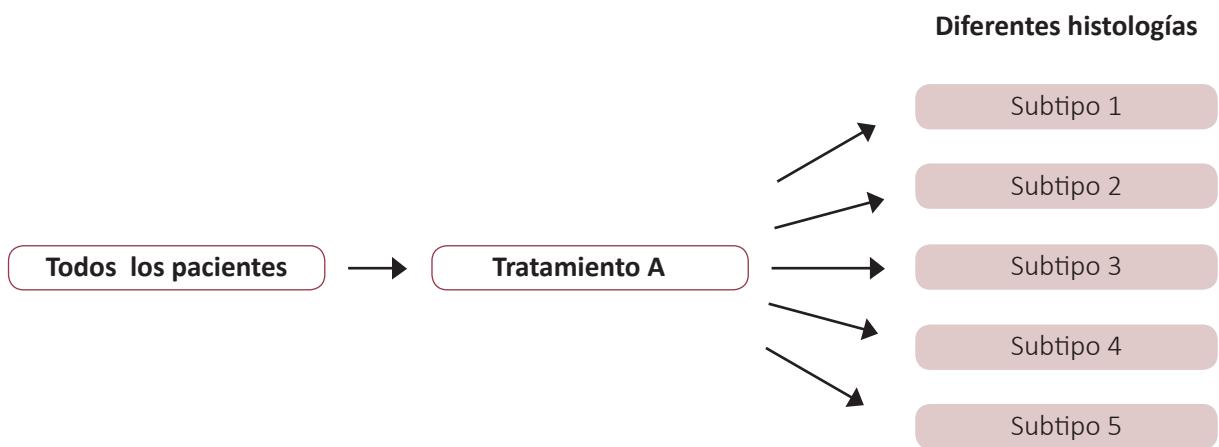
Pero obviamente no son todo ventajas. Entre las desventajas de los estudio adaptativos, asociado posiblemente aún a la escasa experiencia por parte de los actores involucrados en los mismos, se encuentran que las agencias reguladoras son todavía reacias a considerar algunos de estos tipos de diseños, hay una mayor dificultad de interpretación, pueden implicar dificultades operativas debido a su complejidad y el proceso de adaptación de un ensayo puede introducir sesgo, que obviamente se intentan controlar dentro de los diseños. En la mayor parte de los casos, son diseños usados como pruebas exploratorias que con el fin de disminuir la dificultad de interpretación, el protocolo lleva añadido características que definen la interpretación de los resultados desde el punto de vista de eficacia y seguridad, con criterios claros y concretos de cuándo se va a considerar eficaz y seguro un fármaco.

### **ENSAYOS BASKET (Cohortes de diferentes tipos de tumores con asignación del mismo tratamiento)**

Un ensayo BASKET es un protocolo maestro donde el elemento común es el tratamiento, que será el mismo para todas las cohortes, que pueden ser diferentes tumores seleccionados o no por biomarcadores.

En el caso de estudios BASKET asociados a biomarcadores, la hipótesis de trabajo es que si un fármaco es eficaz para evitar el crecimiento tumoral, detectando su diana e inhibiéndola, probablemente este efecto sea independiente del tipo tumoral concreto del paciente<sup>4-12</sup>, es decir, las terapias dirigidas podrían ser efectivas independientemente de la histología del tumor, siempre que el objetivo molecular esté presente.

#### **Ejemplo de diseño de ensayo BASKET**



Generalmente se limitan a sub-estudios que cada uno tiene un único brazo de tratamiento y que tiene como objetivo la evaluación de la eficacia, aunque se pueden ampliar incluyendo la aleatorización dentro de cada sub-estudio para añadir un brazo de tratamiento control.

Puede diseñarse con puntos de decisión que, entre otras opciones, pueden ser para agregar más sub-estudios (más histologías), para expandir o interrumpir sub-estudios en función de los resultados preliminares de eficacia, o para reclutar preferentemente tipos histológicos concretos.

### Ventajas

Estos estudios son muy beneficiosos en patologías raras donde se pueden determinar respuestas con un número pequeño de pacientes y donde el reclutamiento de los pacientes es más complicado. Con frecuencia se usan diseños de una etapa o de dos etapas, donde tras valorarse eficacia y toxicidad en un número pequeño de pacientes (primera etapa), puede pasarse a una expansión de forma posterior (segunda etapa), arrojando resultados rápidos con los cuales incluso, dependiendo de la incidencia de la patología y de los resultados obtenidos podría llegarse a la autorización del fármaco, si bien esa no es la finalidad del estudio, dado que la mayor parte de ellos son estudios exploratorios y no pivotales.

Como los tratamientos pueden ser eficaces o no alcanzar lo esperado, los brazos se pueden agregar o eliminar del protocolo maestro para adaptarse mejor a la investigación.

El desarrollo de ensayos para encontrar los problemas genéticos en un tumor puede proporcionar la detección de múltiples biomarcadores, incluidas las mutaciones genéticas<sup>15</sup>.

Pueden proporcionar acceso a terapias experimentales para pacientes en una amplia gama de tipos de tumores, incluyendo potencialmente aquellos que no se han estudiado de otra manera en ensayos clínicos<sup>7</sup>. Pueden permitir el tratamiento y el estudio de tipos de cáncer raros. Ser capaz de identificar respuestas con solo un pequeño número de pacientes puede permitir que se determine un tratamiento para un cáncer raro<sup>13</sup>.

En muchos casos, las pruebas moleculares se llevan a cabo localmente y no es necesaria la confirmación por una prueba central antes de la inclusión del paciente<sup>7,10</sup>, aunque a menudo se almacenan muestras de tumor y plasma para una prueba posterior de diagnóstico y validación. Esta característica reduce el tiempo entre el diagnóstico inicial y/o la confirmación de elegibilidad y la asignación posterior de cohortes y el inicio del tratamiento.

Al probarse en distintos tipos histológicos, puede proporcionar una comprensión adicional del mecanismo de sensibilidad y resistencia.

Si el tratamiento ya está aprobado en otra enfermedad, se puede observar rápidamente si la eficacia se traslada a otras indicaciones.

### Desventajas

En algunos casos se asume que el perfil molecular puede ser suficiente para reemplazar el tipo histológico del tumor y, por contra, se ha encontrado que el tipo de tumor histológico predice la respuesta al tratamiento más intensamente que los biomarcadores o mutaciones que comprenden las cohortes estudiadas<sup>10</sup>. Se necesita más investigación para determinar si los tratamientos pueden basarse solo en la genética, o si el órgano de origen también afectará el tratamiento.

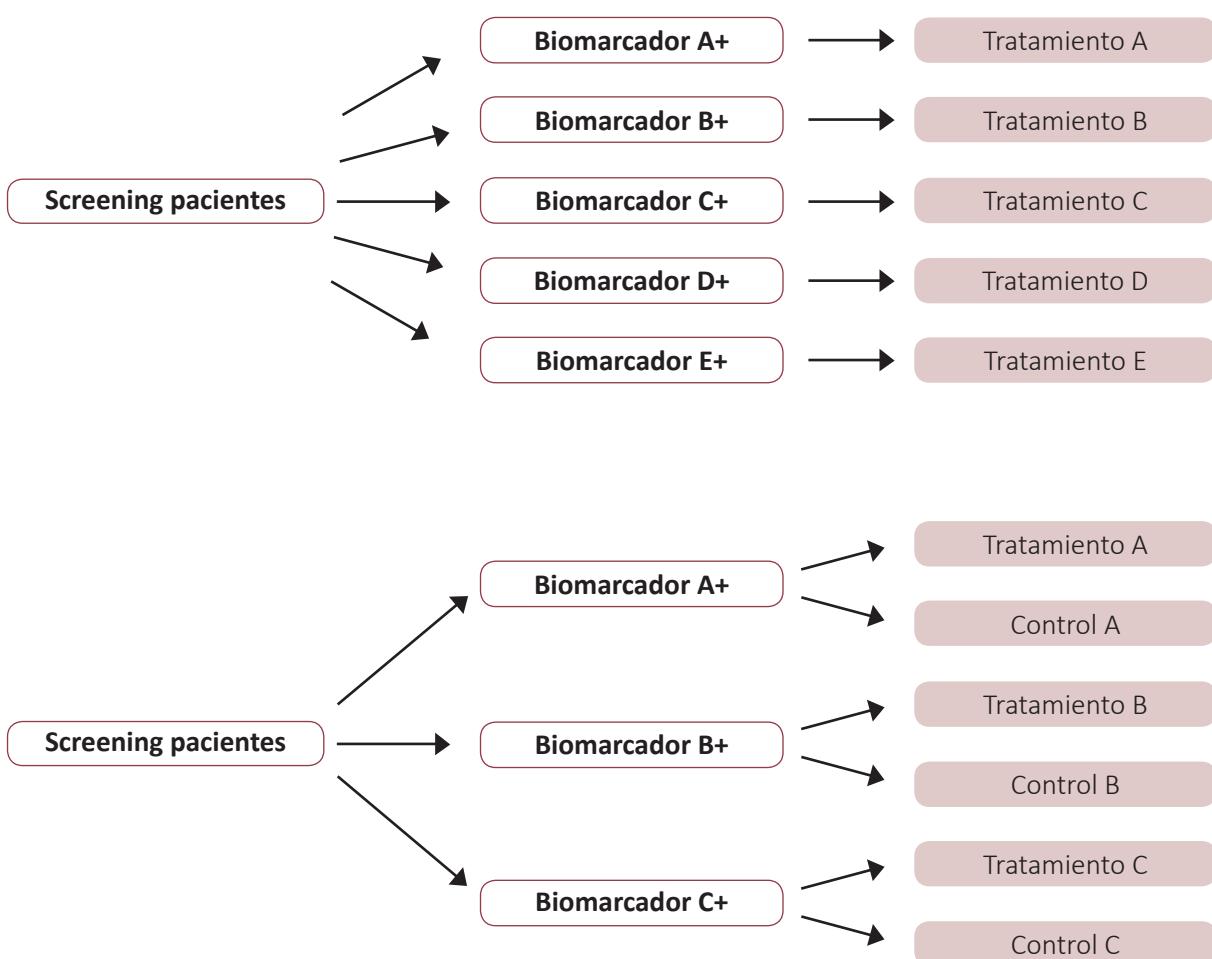
Sin un brazo comparativo, no se puede distinguir entre predictivo y pronóstico.

Estadísticamente los ensayos BASKET son difíciles de evaluar, debido a que a menudo hay pocos pacientes reclutados en cada una de las cohortes que hacen difícil las valoraciones y que se buscan controlar definiendo dentro del protocolo cuales son los criterios de eficacia y de seguridad de un fármaco en estudio.

## ENSAYOS UMBRELLA (un tipo de tumor con o sin biomarcadores asociados y cohortes con diferentes tratamientos)

Un ensayo UMBRELLA es un protocolo maestro para el cual la elegibilidad del paciente se define por la presencia de un tipo tumoral y se evalúan distintas cohortes o sub-estudios de biomarcadores particulares o alteraciones moleculares que reciben un tratamiento específico compatible (o tratamientos asignados al azar) o bien la posibilidad de un único tipo tumoral donde se reciben diferentes tratamientos. Se evalúan muchos tratamientos dentro de una sola histología. En este tipo de diseño, lo común dentro del ensayo será la patología, no ya tanto el tratamiento.

### Ejemplo de diseños de ensayos UMBRELLA



### Ventajas

La minimización de fallos de screening en el reclutamiento es una ventaja logística que aumenta la eficiencia. Se consigue usando una plataforma estandarizada de cribado molecular. En este sentido, se están desarrollando más plataformas de cribado por parte de las compañías de diagnóstico. En oncología, el tratamiento cada vez va más ligado al uso de biomarcadores, dentro de una personalización de la medicina, dado que los estudios han puesto de manifiesto que un tumor se comporta de forma diferente dependiendo de la exposición de esos biomarcadores, que habitualmente son factor predictivo de respuesta, y también marcadores de pronóstico.

Cuando la prevalencia de biomarcadores es baja, mejora la tasa de éxito con screening en múltiples brazos.

El diseño flexible puede agregar o descartar fácilmente los brazos. Nuevamente, especificando de forma clara en el protocolo los criterios, hace que estos diseños ayuden a ser más rápidos y eficientes, ante la frecuente dificultad de reclutar pacientes en estudios.

### **Desventajas**

En el caso de estudios donde el screening de pacientes viene definido por biomarcadores, el desarrollo del ensayo con múltiples biomarcadores es más complejo que con uno único y puede requerir una gran cantidad de medicamentos y biomarcadores. Ligado a lo comentado anteriormente, si la inclusión de los pacientes está definida por la presencia o no de un biomarcador, y hay diversos brazos asociados a biomarcadores diferentes, la complejidad aumenta. Además, la individualización del tratamiento asociado a biomarcadores en cada brazo, con un fármaco o combinación de fármacos, hace que el número de productos en investigación aumente, complicando la hoja de información a los pacientes y la operativa del ensayo.

### **EVALUACIÓN Y AUTORIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS ADAPTATIVOS**

La complejidad de los diseños adaptativos asociados fundamentalmente a la incertidumbre en el diseño y en los tiempos cuando el estudio se inicia, debería quedar bien reflejado en la información que se comparte con los pacientes, sujetos activos de la investigación y se trata de uno de los retos a los cuales este tipo en ensayo clínico se enfrenta. Posiblemente el mayor de los retos de este tipo de estudios es la información al paciente. Estudios de diseños complejos, con varias ramas de tratamiento, con uno o varios fármacos en investigación y sobre todo con tiempos muy estrechos hacen que la información al paciente sea un hecho relevante, que además debe ser comprensible y lo suficientemente precisa como para que, en un espacio reducido, pueda explicarse todo. Ante este hecho, fraccionar las hojas de información al paciente recibiendo únicamente aquello que le corresponde por la rama de tratamiento en el que el paciente es asignado, minimiza el riesgo de saturación de información y la pérdida de la información necesaria y crucial para cada paciente concreto.

Otro de los retos a los cuales este tipo de estudios se enfrenta es el volumen de pacientes con una patología concreta o con un biomarcador concreto que van a ser expuestos a un fármaco. Ese número habitualmente será pequeño y la inferencia de los resultados del estudio para una población dada puede resultar compleja. Con un número pequeño de pacientes pretendemos ser capaces de definir si un fármaco es útil en esa población o si bien podemos descartarlo, algo que desde el punto de vista estadístico puede ser muy complejo. En nuestros diseños deberíamos ser capaces de conseguir discriminar la futilidad, siendo necesario que los criterios estén reflejados en el protocolo de forma clara, buscando criterios laxos pero robustos, que permitan explorar un fármaco en una expansión de la cohorte donde se confirme la eficacia y seguridad que se ha mostrado en la primera parte del ensayo.

Con este tipo de estudios, uno de los beneficios es la flexibilidad, que va a permitir en la mayor parte de los casos una disminución de los tiempos entre fases. Este acortamiento de los tiempos puede dar la sensación de una pérdida de control de la seguridad del estudio, que se pretende evitar con un mayor número de análisis, tanto de eficacia como seguridad. El diseño de estos estudios conlleva habitualmente paradas de reclutamiento con la finalidad de analizar los datos desde el punto de vista de eficacia y seguridad, que supone una disminución de la incertidumbre asociada a los posibles beneficios de los

pacientes en términos de protección de sus derechos y seguridad. Así mismo, y con objeto de incrementar la transparencia a la hora de aportar los datos, se deberían difundir a los agentes implicados, en el caso de las autoridades, la información de los resultados de cada una de esas paradas donde se analicen resultados de seguridad y eficacia, comunicando los análisis intermedios; y en el caso de los pacientes, con un lenguaje comprensible para ellos, dar a conocer cuál ha sido su aportación y los resultados que se derivan de su participación de forma altruista.

Ciertamente serán estudios mucho más complejos, con necesidad de un mayor número de profesionales involucrados y de complejidad en los procedimientos del estudio, con una necesidad de mayor interrelación de los agentes implicados, donde la clave será la información desde el promotor hacia las autoridades y del promotor hacia los agentes activos del estudio, los pacientes. En esta información, los dos principios que deben primar son la transparencia y el beneficio para el paciente.

- 
- <sup>1</sup> Bauer P, Bretz F, Dragalin V, Konig F, Wassmer G. Twenty-five years of confirmatory adaptive designs: opportunities and pitfalls. *Stat Med* 2016;35:325-47.
- <sup>2</sup> Cobo E et al. Control del riesgo alfa. *Diseños adaptativos* 2014.
- <sup>3</sup> Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research and Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: adaptive design clinical trials for drugs and biologics. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration, 2010.
- <sup>4</sup> Redman MW, Allegra CJ. The master protocol concept. *Semin Oncol* 2015;42:723–730.
- <sup>5</sup> Redig AJ, J€anne PA. Basket trials and the evolution of clinical trial design in an era of genomic medicine. *J Clin Oncol* 2015; 33:975–977.
- <sup>6</sup> Menis J, Hasan B, Besse B. New clinical research strategies in thoracic oncology: clinical trial design, adaptive, basket and umbrella trials, new endpoints and new evaluations of response. *Eur Respir Rev* 2014;23:367–378.
- <sup>7</sup> Moore KN, Mannel RS. Is the NCI MATCH trial a match for gynecologic oncology? *Gynecol Oncol* 2016;140:161–166.
- <sup>8</sup> Billingham L, Malottki K, Steven N. Research methods to change clinical practice for patients with rare cancers. *Lancet Oncol* 2016;17:e70–e80.
- <sup>9</sup> Berry DA. The Brave New World of clinical cancer research: adaptive biomarker-driven trials integrating clinical practice with clinical research. *Mol Oncol* 2015;9:951–959.
- <sup>10</sup> Hyman DM, Solit DB, Arcila ME et al. Precision medicine at Memorial Sloan Kettering Cancer Center: clinical next-generation sequencing enabling next-generation targeted therapy trials. *Drug Discov Today* 2015;20:1422–1428.
- <sup>11</sup> Simon R, Geyer S, Subramanian J, Roychowdhury S. The Bayesian basket design for genomic variant-driven phase II trials. *Semin Oncol* 2016;43:13–18.
- <sup>12</sup> Mandrekar SJ, Dahlberg SE, Simon R. Improving clinical trial efficiency: thinking outside the box. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2015;e141–e147.
- <sup>13</sup> Stallard J. Clinical trial shows promise of “basket studies” for cancer drugs. 2015 (April 3, 2017). Available at: <https://www.mskcc.org/blog/clinical-trial-shows-promise-basket-studies-drugs>. Accessed April 3, 2017.
- <sup>14</sup> Redig AJ JP. The basket trial: An evolving clinical trial design. The ASCO Post. 2015(April 3, 2017). Available at: <http://www.ascopost.com/issues/june-10-2015/the-basket-trial-an-evolving-clinical-trial-design/>.
- <sup>15</sup> Redman MW, Allegra CJ. The master protocol concept. *Semin Oncol* 2015;42:724-730.