

# ICB digital

mayo 2024

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

## artículo breve

Diseños flexibles en investigación clínica

Caridad Pontes, José Ríos, Ferran Torres

## noticias

XXXII Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

16º Congreso EACPT

## próximo número

nº 145 - julio 2024

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

[www.se-fc.org/icbdigital](http://www.se-fc.org/icbdigital)

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

## Diseños flexibles en investigación clínica

Caridad Pontes. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona; Digitalització per a la Sostenibilitat del Sistema Sanitari – DS.3.

José Ríos. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínic de Barcelona; Plataforma de Estadística Médica, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (FCRB-IDIBAPS), Barcelona; Unidad de Bioestadística, Escuela de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

Ferran Torres. Unidad de Bioestadística, Escuela de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

### EL ENSAYO CLÍNICO CLÁSICO COMO REFERENCIA

La generación de evidencia clínica se basa en la implementación práctica del método científico, en la que se sigue la secuencia de observación y generación de hipótesis, experimento y contraste de hipótesis, interpretación y conclusión. En todo este proceso es preciso controlar los riesgos de errores en las conclusiones, ya sea errores sistemáticos o sesgos, o errores debidos al azar. Los sesgos se refieren a una influencia sistemática que producen una distorsión en los resultados de un estudio y dan lugar a conclusiones erróneas, con frecuencia una sobreestimación o infraestimación del verdadero valor de la población.

Los sesgos pueden ser de diversos tipos, e incluyen los derivados de la influencia de las expectativas de los investigadores y los participantes en el estudio sobre los resultados esperados. Una forma de sesgo es el de los análisis guiados por resultados, en el que la toma de decisiones sobre aspectos operativos o de análisis del estudio se ve influida por las expectativas sobre los resultados o las interpretaciones de los datos preliminares, distorsionando la realidad. La prevención de estos sesgos se basa en la aplicación de métodos de estandarización de las condiciones del estudio y de enmascaramiento de los tratamientos estudiados, así como mediante un seguimiento estricto de los planes de análisis previstos en el protocolo.

Los errores debidos al azar incluyen el error de tipo 1, aquel por el cual de una observación por azar se puede concluir que existe por una relación entre los factores estudiados cuando realmente no es así, y el error de tipo 2, que refleja la incapacidad de observar en el estudio una relación que realmente existe. El error de tipo 1 aumenta cuando la conclusión del estudio deriva de la realización múltiples análisis, y el de tipo 2 cuando el tamaño de la muestra analizada es insuficiente para el resultado observado.

Por tanto, sesgos y errores se pueden minimizar aplicando un diseño del estudio destinado a equiparar las condiciones de ambos grupos de tratamiento, un tamaño de muestra adecuado, y aplicando el plan de análisis predeterminado. En este contexto, es lógico que se considere como el estándar de referencia para generar evidencia robusta al ensayo clínico de grupos paralelos, con asignación aleatoria, en condiciones de doble ciego y adecuadamente dimensionado, diseñado para responder a un único objetivo formulado de manera precisa y prospectiva.

### DESVENTAJAS DEL MODELO CLÁSICO

Si bien las ventajas del ensayo clínico paralelo a doble ciego son claras, también presenta diversas desventajas. De una parte, los estudios prospectivos de grupos paralelos convencionales son arriesgados,

pues el diseño y el tamaño de la muestra se deciden y fijan a priori, cuando no siempre hay suficiente conocimiento para acertar en su selección. En cuanto al diseño, se deben tomar diversas decisiones importantes antes de empezar el estudio, tales como las que afectan al parámetro de medida principal (por ejemplo, cuál es el mejor momento para su valoración) o al número de dosis a examinar (cuando hay mucha incertidumbre sobre la dosis más adecuada y una disponibilidad de pacientes o de recursos limitados para la ejecución del estudio). De manera similar, el tamaño de la muestra depende de la variabilidad del parámetro principal de medida y de la diferencia esperada entre los grupos, y para su definición se suelen buscar documentos de consenso o referencias en la literatura de estudios con poblaciones similares, o análogas. Si éstas no están disponibles, pueden usarse estimaciones de variabilidad de los parámetros procedentes de estudios observacionales, o incluso realizar una prueba piloto para valorar la factibilidad y obtener una estimación más próxima a la realidad. No obstante, esto puede resultar difícil en áreas terapéuticas muy innovadoras, o si las referencias son antiguas y traducen prácticas clínicas obsoletas, por lo que existe un riesgo de error en la estimación de la variabilidad que puede impactar de manera notable el cálculo de la muestra necesaria, y por tanto en la capacidad de detectar diferencias de un estudio.

El concepto convencional de apriorismo implica que los diseños clásicos son inflexibles, y así los parámetros del diseño no se comprueban hasta el final del estudio. De este modo, un error en su selección puede conllevar estudios menos eficientes, que incluyan más muestra de la necesaria, retardando la finalización del estudio y la disponibilidad de información relevante clínicamente, así como exponiendo más sujetos de los que serían estrictamente precisos según la realidad clínica. De la misma forma, cuando se comparan diversas dosis o esquemas de tratamiento, es posible que una de ellas sea francamente inferior desde el principio, pero al no poder usar la información disponible todas las opciones se mantienen hasta el final, exponiendo innecesariamente a pacientes a intervenciones ineficaces o poco seguras. Asimismo, cabe que los errores en la estimación de parámetros de medida en el cálculo de la muestra necesario determinen un poder sobreestimado en el diseño, pero insuficiente con el consiguiente fracaso del estudio, exponiendo fútilmente a los pacientes a los riesgos propios de participar en una investigación sin poder alcanzar una conclusión adecuada, rompiendo el principio de no-maleficencia. Considerando que la información sobre los pacientes tratados se va recogiendo de forma progresiva a lo largo de la ejecución del estudio, pero que esta no se analiza hasta el final, otra posible ineficiencia de los estudios clásicos es que el estudio se prolongue más allá de lo que habría sido necesario, si la información acumulada permitía ya tomar decisiones antes de completar el reclutamiento y seguimiento de los pacientes participantes.

En todos estos casos, la relativa ineficiencia de los experimentos implica un cierto malgasto de recursos costosos y escasos, que puede redundar en costes de oportunidad y comprometer investigaciones futuras.

## DISEÑOS FLEXIBLES

Los diseños flexibles se basan en el uso de la información recabada durante la ejecución de un estudio para decidir la modificación de algunos aspectos del mismo, sin comprometer su validez ni su integridad. Incluyen tanto los modelos de toma de decisiones sobre información incremental (estudios secuenciales) como las adaptaciones de diseño (estudios adaptativos). Los conceptos aplicados no son nuevos, y de hecho ya se recogen ampliamente en la ICH E9 *Statistical principles for clinical trials*<sup>ICH REF</sup> publicada en el año 1998. No obstante, el uso de diseños flexibles requiere que la información que se va obteniendo durante el estudio esté disponible de manera rápida para poderla usar, lo que ha coartado durante mucho tiempo su aplicación. La captura electrónica de datos permite actualmente disponer de los datos

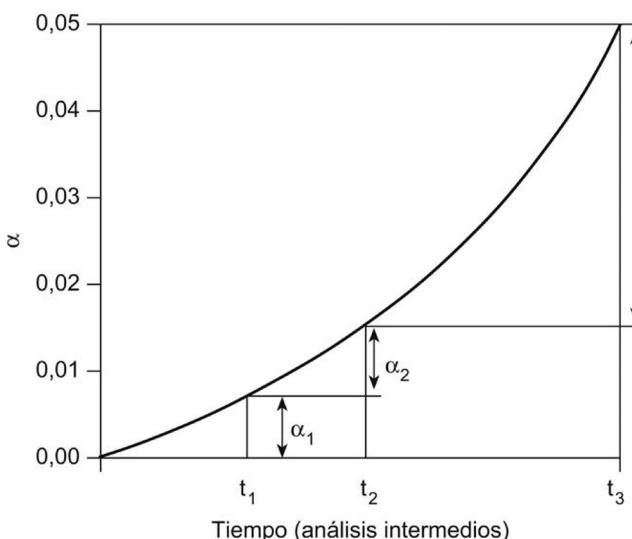
prácticamente a tiempo real, abriendo la opción de poder ponerlos en práctica y generalizando su uso en los últimos años.

### DISEÑOS SECUENCIALES

Cuando el efecto del tratamiento difiere de lo esperado en la etapa de planificación, pueden surgir problemas con los diseños que consideran un tamaño de la muestra fijo. Si el efecto es menor de lo anticipado, el estudio puede fracasar, incluso si el fármaco en investigación resulta beneficioso. Por otro lado, si el efecto es mayor de lo esperado, el estudio podría reclutar más pacientes de los necesarios para demostrar la superioridad del nuevo fármaco, con riesgos y costes innecesarios. Para abordar estas situaciones, los diseños secuenciales permiten enfocar abordar tanto la incertidumbre sobre la tasa de eventos en el grupo de placebo como la incertidumbre sobre el efecto del tratamiento, y son especialmente útiles en estudios con períodos de reclutamiento prolongados cuando el tiempo entre la inclusión del paciente en el estudio y la valoración del resultado del tratamiento en un paciente es corto.

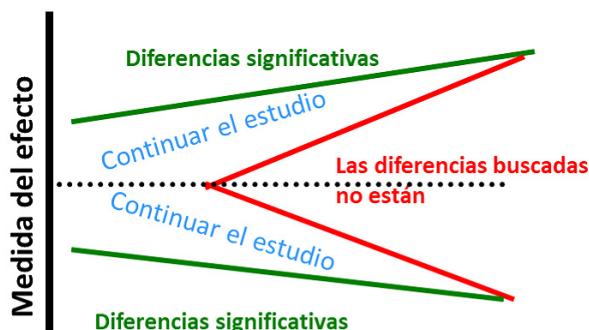
La estrategia consiste en aprovechar la información a medida que se obtiene, e implica una evaluación continua de los resultados del estudio. Es crucial disponer de esta información en tiempo real o de manera muy rápida para poder incorporarla al análisis. Así, se sigue incorporando información hasta que ésta sea lo suficientemente precisa para tomar decisiones. Para garantizar la validez de los resultados en un contexto de múltiples análisis de los datos se utilizan sistemas estadísticos de control del error de tipo 1. Entre estos se encuentran las funciones de gasto de alfa, y existen diversos métodos de ajuste del gasto de alfa por multiplicidad de análisis (O'Brian-Fleming, Pocock, otros). Deben establecerse normas predeterminadas para la frecuencia de inspección de datos y los criterios de finalización del estudio. Las decisiones derivadas de las inspecciones de los datos pueden consistir en rechazar la hipótesis nula en el caso de obtener resultados positivos que demuestren eficacia (por ejemplo, la interrupción del estudio por superioridad abrumadora o “*overwhelming superiority*”, o en aceptarla y concluir que la probabilidad de obtener resultados positivos es extremadamente improbable (interrupción de un brazo del estudio o del estudio completo por futilidad).

Existen diversas modalidades de estudios secuenciales; el más frecuente es el análisis intermedio de los datos en un momento específico del estudio, con unas normas de finalización más estrictas de las que se establecerían en un estudio convencional, y que suelen tener un nivel de exigencia de significación estadística mayor en la inspección intermedia que en el análisis final del estudio. Otras variaciones de esta modalidad son los análisis secuenciales por grupos, que prevén inspecciones periódicas de los datos de bloques predeterminados de información. Así, por ejemplo, se pueden prever inspecciones en tres momentos del estudio, con una regla de interrupción que establece un nivel de significación muy exigente al inicio (por ejemplo, menor del 0,1%), y un nivel de significación para el análisis final del estudio modificado (por ejemplo de 3,5%) para compensar por el incremento del error de tipo 1 debido a las inspecciones (Figura 1).



**Figura 1.** Gasto de alfa en un estudio con tres inspecciones de datos previstas.

En el extremo se sitúan los estudios secuenciales puros, que van analizando la trayectoria del estudio prácticamente paciente a paciente, y que suelen utilizar representaciones gráficas de las diferencias encerradas en regiones de continuación delimitadas por la función de los errores de tipo 1, y en ocasiones también de tipo 2 (Figura 2).



**Figura 2.** Representación gráfica de un estudio secuencial con áreas de continuación (azul) y límites de significación para interrupción por eficacia (verde) o futilidad (rojo).

En la valoración de la adecuación de estos diseños debe considerarse los aspectos matemáticos de la gestión de los errores y una adecuada predefinición de las normas y reglas a aplicar, pero también los aspectos operativos y la preservación de la integridad del estudio en cuanto al cegado y la identidad del tratamiento. En este sentido, es preferible que su aplicación se base en variables lo más simples, objetivas y directas posible.

## DISEÑOS ADAPTATIVOS

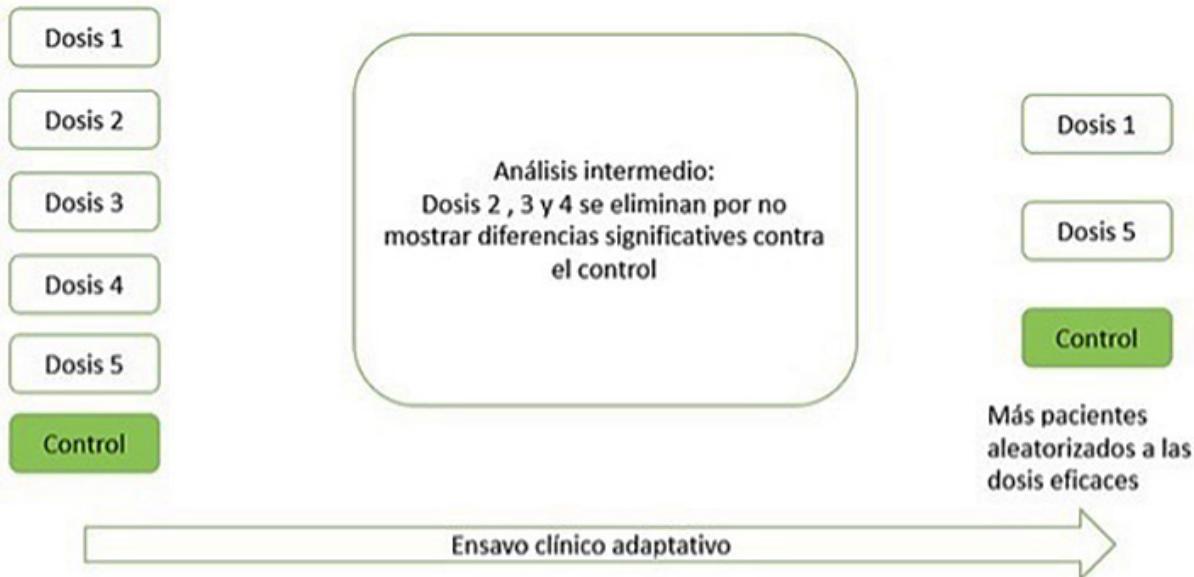
Los diseños adaptativos predeterminan la modificación opcional de uno o varios elementos del diseño a partir de los resultados de análisis intermedios predeterminados, con objeto de ir corrigiendo o refinando algunos aspectos del diseño sin aumentar el error de tipo I. Los aspectos a adaptar pueden ser muy diversos, como el tamaño de la muestra, la razón de asignación en la aleatorización, el número de grupos de tratamiento, los criterios de selección de pacientes, las variables de medida (incluida la variable principal), las hipótesis estadísticas de superioridad o de no-inferioridad, e incluso los objetivos principales del estudio y su fase, mediante la combinación de ensayos en un mismo protocolo.

El grado de dificultad de los métodos es variable según afectan a elementos más o menos complejos y con mayor o menor repercusión sobre los objetivos iniciales. No obstante, la metodología estadística

que soporta estos diseños está ampliamente fundamentada, y se considera que la preservación del error de tipo I y la metodología inferencial subyacente están, en general, bien establecidos. Es importante en todos los casos que las actuaciones no se dejen abiertas, sino que exista una adecuada planificación de cualquier adaptación, estableciendo claramente en qué situaciones se pueden aplicar y cuáles son las adaptaciones previstas, para evitar los errores debidos al análisis guiado por resultados o post-hoc, que restaría validez interna y externa a las conclusiones derivadas. Por tanto, nos referimos a estudios adaptativos cuando el protocolo inicialmente contempla varios ajustes condicionados a los resultados de análisis intermedios predefinidos, su ejecución se planifica según reglas de modificación, asegurando tanto el enmascaramiento del estudio como la integridad de los resultados, y cuando la protección contra errores estadísticos se ha predeterminado para asegurar que no se vea comprometida. No serían diseños adaptativos aquellos cambios no planificados basados en resultados intermedios, ni las enmiendas al protocolo basadas en información de fuentes externas.

Un ejemplo de las adaptaciones más ampliamente utilizadas es la reestimación del tamaño de la muestra. En el cálculo inicial se utilizan estimaciones de variabilidad para los parámetros principales del estudio basadas en datos previos o referidos en la literatura. Se pueden adaptar los cálculos mediante métodos basados en estimaciones ciegas de la variabilidad de una parte de los datos recogidos en el propio estudio, manteniendo el enmascaramiento de la asignación a tratamientos, o bien empleando métodos que requieren el desvelamiento de la asignación. En general, los métodos que no requieren el desvelamiento de la asignación son claramente preferibles, puesto que son de implementación relativamente fácil, y no comportan riesgo de generar sesgos operacionales. En el protocolo se establecen a priori el momento previsto para la reestimación y unos límites de desviación de las estimaciones, con las actuaciones consecuentes previstas en cada caso. Si la variabilidad propia del estudio resulta ser sustancialmente distinta a la prevista conforme a estos límites predefinidos, la nueva estimación se emplea para enmendar el protocolo con el re-cálculo anunciado prospectivamente. En ocasiones estas re-estimaciones del tamaño de la muestra se pueden emplear para finalizar previamente el estudio por futilidad, si el tamaño de la muestra resultante tras el cálculo compromete la factibilidad del estudio. Habitualmente esto sucede por presentar unas posibilidades bajas de llegar a la mínima magnitud del efecto considerada en el planteamiento del estudio a partir de la estimación observada en esta evaluación intermedia.

La interrupción de un grupo de tratamiento o nivel de dosis es una de las adaptaciones de mayor impacto sobre la eficiencia de los estudios. Este tipo de adaptación se puede predeterminar como consecuencia de factores externos, como nueva información sobre la seguridad de ese tratamiento o dosis, o por factores internos, resultantes de análisis intermedios de seguridad, de futilidad o de eficacia. En estos casos se denominan adaptaciones basadas en la respuesta, y debe preverse en el protocolo unos límites de respuesta o de significación a priori, que predeterminen el momento, las condiciones y las características operativas con las que se puede realizar la modificación del diseño. Se debe definir si los pacientes que se encontraban en los grupos que se interrumpen pueden pasar a fases de seguimiento no comparativas en condiciones abiertas (no enmascaradas), si continúan en estudio y finalizan el tratamiento, o si se reasignan a otros niveles de dosis o grupos de tratamiento.



**Figura 3.** Ejemplo de ensayo clínico adaptativo, donde tras un análisis intermedio preespecificado, se eliminan brazos con dosis que no han mostrado eficacia.

La continuación del reclutamiento después de retirar un grupo puede requerir ajustes en los procedimientos de asignación. Se pueden programar asignaciones preferentes a uno o más grupos que exhiben resultados aparentemente superiores, mientras se mantiene el tamaño mínimo requerido en otros grupos (por ejemplo, para evitar un aumento en el número de participantes en el grupo de placebo o un control que muestra respuesta sub-óptima), a menudo empleando metodologías bayesianas. En el extremo se pueden modificar los objetivos e incluso la fase del estudio, encadenando de forma ininterrumpida dos tipos de estudio en un mismo protocolo al modificar el número de grupos estudiados si se modifica también el objetivo de exploratorio a confirmatorio. Estos estudios adaptativos que encadenan fases II y III (*seamless phase II-III*) permiten reducir el tiempo de decisión una vez iniciado el reclutamiento, y aunque requieren de una planificación muy compleja y prolongada, suelen reducir los tiempos regulatorios de autorización y globales de desarrollo clínico, aumentando la eficiencia.

En todos los escenarios que implican cambios en la asignación de pacientes, los aspectos logísticos pueden volverse muy complejos, ya que se requiere redistribuir a los pacientes y ajustar las medicaciones enmascaradas, garantizando la trazabilidad y sin comprometer el enmascaramiento del ensayo. Esto puede implicar la fabricación, acondicionamiento y distribución de lotes adicionales de medicación para diferentes escenarios previstos, así como un aumento en las necesidades de medicación para el estudio. Cuando la medicación es escasa o costosa, puede ser necesario recuperar y reacondicionar las unidades para adaptarlas a la nueva situación, lo cual resulta extremadamente complejo y requiere de estructuras de soporte y controles de calidad significativos.

Otra modificación frecuente es la relacionada con cambios en criterios de inclusión y exclusión del estudio durante su conducción, por nuevo conocimiento adquirido sobre la condición clínica, o sobre características asociadas a una mayor respuesta al tratamiento, por riesgos de seguridad sobrevenidos o para adaptar los criterios a la realidad de la disponibilidad de pacientes. Si el cambio es sustancial, suele ser necesario hacer una modificación adicional al protocolo para incluir la estratificación del análisis en función de la utilización de los criterios iniciales o finales. Por último, la modificación de las variables de medida puede dar respuesta a situaciones de emergencia en las que una nueva enfermedad emergente totalmente desconocida plantea graves incertidumbres sobre la evaluación clínica de la respuesta.

## EVALUACIÓN ÉTICA DE LOS ESTUDIOS FLEXIBLES

Desde la perspectiva de la evaluación ética, es importante comprobar la especificación previa de las inspecciones de datos, los criterios en los que se basaran la toma de decisiones y las adaptaciones previstas en un estudio, ya que proporciona una serie de beneficios significativos. Debe analizarse la justificación del diseño y su impacto en comparación con diseños alternativos, así como la adecuación de las características operativas más importantes en su implementación.

La especificación previa garantiza el uso de métodos inferenciales apropiados, que los análisis realizados sean adecuados y fiables, y aumenta la confianza en que las adaptaciones no están influenciadas por los resultados obtenidos durante el estudio y en la integridad de los datos. Además, al establecer previamente las adaptaciones, se reduce el deseo del equipo investigador o el promotor del estudio de acceder a datos provisionales comparativos, lo que disminuye el riesgo de sesgo en el análisis y la interpretación de los resultados.

Tanto en los estudios secuenciales como en los que emplean diseños adaptativos es importante limitar el acceso a la información provisional y evitar que se puedan cometer sesgos de decisión basados en los resultados. Para ello se pueden establecer diferentes medidas, como la creación de un Comité específico para la decisión y el seguimiento de las adaptaciones como opción preferente. De no ser posible se pueden emplear grupos de trabajo ya existentes, como el Comité de Seguimiento de los Datos de Seguridad (*Data safety Monitoring Board* o DSMB). Independientemente del comité que se haga cargo de esta labor, deben firmar acuerdos de confidencialidad, y se elabora un plan de acceso a los datos que regula quién puede acceder a la información y en qué condiciones. Se deben prever además cortafuegos físicos o logísticos para proteger la integridad de los datos. Finalmente, se toman acciones para minimizar cualquier conocimiento inferido a través del proceso de adaptación (por ejemplo, cuando las decisiones se basan en la inspección de la seguridad, o cuando la interrupción de un brazo requiere comunicación amplia y modificación del consentimiento), asegurando que cualquier información obtenida se utilice de manera responsable y ética en beneficio de la integridad estudio. La predefinición de las inspecciones, decisiones y adaptaciones garantiza que cualquier participación del DSMB se centre exclusivamente en la seguridad del paciente y la integridad del ensayo.

Así, los diseños flexibles se pueden acompañar de planes de adaptación, de seguimiento, de acceso a los datos y, en ocasiones, de informes de simulación, que permiten analizar los aspectos previamente comentados.

Hay que tener en cuenta que, a pesar de la adecuación en su implementación, los diseños adaptativos pueden introducir ciertas complicaciones; por ejemplo, pueden aumentar el error tipo 1 y distorsionar el intervalo de confianza, así como inducir sesgos en las estimaciones. Para controlar estos aspectos, se deberán utilizar métodos y pruebas estadísticas que controlan estos aspectos, con soporte teórico consolidado, o mediante simulaciones a partir de escenarios realistas. Estas técnicas aseguran la fiabilidad de las estimaciones y ayudan a mitigar los impactos negativos que los diseños adaptativos puedan tener en la precisión y validez de los resultados del estudio y, por ende, de su credibilidad. Por último, hay que considerar que, si las adaptaciones llevan cambios en la estimación de interés, se puede dificultar de manera importante la interpretación de los resultados del estudio.

## CONCLUSIÓN

Los diseños flexibles son herramientas que permiten gestionar situaciones experimentales complejas, pero no deben ser métodos para reducir la rigurosidad de la planificación a priori de los ensayos clínicos. Existen diversos métodos desarrollados hace décadas, que se han popularizado porque los sistemas

de información han eliminado obstáculos en su implementación práctica. Su interpretación requiere entender los métodos aplicados que, si se realizan correctamente, son métodos sólidos y robustos que aportan eficiencia en la investigación clínica. No obstante, es necesario un equilibrio entre la necesidad de eficiencia estadística y unos resultados clínicamente interpretables que garanticen una evidencia clínicamente sólida y de utilidad.

### AGRADECIMIENTOS

Al comité organizador del I Curso de Actualización en Ensayos Clínicos con Medicamentos de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) por la oportunidad de participar en él. A los Dres. Lucía Arellano y Pau Alcubilla por contribuir con su ayuda y consejos en la versión final del manuscrito.

### REFERENCIAS

1. CHMP/EWP. Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. CHMP/EWP/2459/02. En: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-methodological-issues-confirmatory-clinical-trials-planned-adaptive-design_en.pdf)
2. FDA. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics. Guidance for Industry. En: <https://www.fda.gov/media/78495/download>.
3. Pontes C, Ríos J, Torres F. Nuevos diseños en investigación clínica. En: Dal-Re, R et al. Luces y sombras en la investigación clínica. Madrid: Triacastela; Fundación Víctor Grífols i Lucas, 2013. <http://www.fundaciongrifols.org/polymitalImages/public/fundacio/pdf/coleccions-editorials/luces-y-sombras-de-la-investigacion-clinica/cap9.pdf>
4. Cerqueira FP, Jesus AMC, Cotrim MD. Adaptive Design: A Review of the Technical, Statistical, and Regulatory Aspects of Implementation in a Clinical Trial. *Ther Innov Regul Sci.* 2020 Jan;54(1):246-258. doi: 10.1007/s43441-019-00052-y
5. Bothwell LE, Avorn J, Khan NF, Kesselheim AS. Adaptive design clinical trials: a review of the literature and ClinicalTrials.gov. *BMJ Open.* 2018 Feb 10;8(2):e018320. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018320.
6. Kairalla et al. Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. *Trials* 2012, 13:145. <http://www.trialsjournal.com/content/13/1/145>
7. Baiardi P et al. Innovative study design for paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* (2011) 67 (Suppl 1): S109-S115.

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

## Congreso SEFC

El **XXXII Congreso de la SEFC** se celebrará en Santiago de Compostela del 16 al 18 de octubre 2024.

Inscripciones abiertas en la web: <https://sefcсантиаго2024.com/SEFC2024>

Se ha prorrogado el periodo de envío de comunicaciones científicas **hasta el 12 de junio a la 24h**.



## Congreso EACPT

El decimosexto Congreso de la *European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics* se celebrará en Rotterdam del 8 al 11 de junio 2024.

Para más información: <https://eacpt2024.org/>



## Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital



Chiesi



Lilly



Menarini



Novartis



Roche