

Nuevos diseños de estudios: paraguas, canasta y plataforma

PUNTOS CLAVE

- El término “**protocolo maestro**” es un tipo de diseño unificador que incluye diferentes tipos de diseños específicos: ensayo paraguas (*umbrella trial*), canasta (*basket trial*) o plataforma (*platform trial*).
- Los estudios englobados dentro del protocolo maestro han aparecido como una forma de aumentar la eficiencia de los ensayos clínicos tradicionales; ya que generan evidencia de una forma más rápida.
- En los **ensayos paraguas** se evalúa la eficacia de diferentes tratamientos en pacientes con una misma enfermedad, pero con diferentes biomarcadores.
- Los **estudios canasta** se caracterizan por evaluar un fármaco en múltiples patologías que tengan en común la diana seleccionada en el estudio.
- El **estudio plataforma** incorpora características de los ensayos canasta y paraguas; permitiendo incluir múltiples medicamentos y/o múltiples poblaciones de enfermedades para su investigación en diferentes momentos.



INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un notable avance desarrollo y consolidación de las ciencias ómicas (aquellas que permiten estudiar un gran número de moléculas, implicadas en el funcionamiento de un organismo), la biotecnología farmacológica y las tecnologías computacionales e inteligencia artificial, que han permitido una mayor comprensión de los mecanismos biológicos y moleculares implícitas en las enfermedades y en la farmacocinética de cada paciente. Junto con la medicina de precisión, han llevado a una mejora en el arsenal terapéutico disponible en determinadas situaciones, especialmente en enfermedades oncológicas y en las enfermedades raras (1,2).

La **medicina de precisión** es una estrategia que tiene como objetivo dividir a los pacientes en grupos, que probablemente responderán a una determinada terapia (3). La segmentación de los pacientes en grupos, especialmente en oncología, se realiza para adaptar el tratamiento según las características moleculares del tumor, en lugar de basarse únicamente en el sitio o etapa de la enfermedad (4,5). Además, este mayor conocimiento ha facilitado la adopción de nuevas metodologías de investigación y plantear abordajes terapéuticos innovadores, contribuyendo a la investigación farmacológica (6). El desarrollo de innovaciones metodológicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos, permite estudiar los nuevos tratamientos farmacológicos e intervenciones de medicina personalizada, acelerando el desarrollo y aprobación de nuevos medicamentos y reducir el coste de los estudios. Entre las innovaciones metodológicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos especialmente destacan el protocolo maestro (en inglés: *master protocol*) (6,7,8).

Normalmente, en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se evalúa un medicamento en una población determinada. Por el contrario, un protocolo maestro es un tipo de diseño unificador, ya que se incluyen múltiples subgrupos y subestudios, con pacientes que tienen la misma o diferentes enfermedades y que emplean uno o varios medicamentos para su tratamiento (8,12). Así, los estudios de **protocolo maestro** están destinados a evaluar simultáneamente más de un fármaco en investigación y/o más de un tipo de enfermedad, dentro de la misma estructura general del ensayo. El término protocolo maestro reúne distintos tipos de estudios clínicos que comparten el objetivo de generar evidencia de una forma más económica y rápida, permitiendo una toma de decisiones temprana (5,7,9). La reducción de costes y tiempos en la investigación está asociada a la reducción del tamaño muestral y a la economía de los estudios, agrupando en un solo diseño diversos escenarios clínicos y/o tratamientos. Además, se realizan diseños adaptativos que se pueden adecuar progresivamente a los resultados y a la evolución de la terapéutica. La realización de análisis intermedios preestablecidos permite la toma de decisiones sobre aquellos aspectos que requieran optimizarse o modificarse, actualizar el cálculo del tamaño muestral y detener el estudio por motivos de futilidad o seguridad (10). Sin embargo, presentan algunos inconvenientes como la escasa experiencia de los profesionales en estos diseños, la dificultad en su interpretación y su alta complejidad (9,11).

SUMARIO

- Introducción
- Ensayos canasta (Basket trials)
- Ensayos paraguas (Umbrella trials)
- Ensayos de plataforma (platform trials)

La evidencia comparativa que aportan puede verse mermada respecto a la conseguida mediante el enfoque tradicional, con el diseño de ensayos clínicos específicos para cada escenario y opción terapéutica comparada. Sin embargo, la capacidad de usar una sola infraestructura, diseño de ensayo y protocolo para evaluar simultáneamente múltiples medicamentos y/o poblaciones de enfermedades en múltiples subestudios acelera el desarrollo de medicamentos y lo hace más económico en tiempo y recursos. Esto se adapta bien, por ejemplo, al desarrollo de fármacos dirigidos a subpoblaciones que presentan determinada diana terapéutica, en diversos escenarios clínicos. Por ello, en los últimos años, el número de estudios de protocolo maestro está aumentando rápidamente (9,13,14).

Dentro del término protocolo maestro se pueden incluir tres tipos de ensayos: canasta (*basket trial*), paraguas (*umbrella trial*) y plataforma (*platform trial*) (9,10). Teniendo en cuenta la complejidad de estos estudios, el objetivo de este boletín es realizar una introducción a estos nuevos ensayos, sus principales características y sus ventajas e inconvenientes.

ENSAYOS CANASTA (BASKET TRIALS)

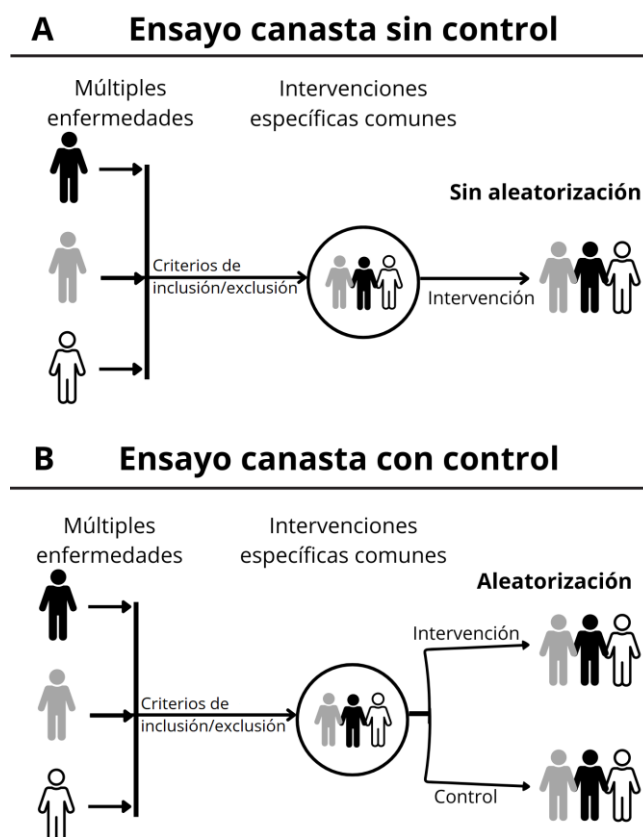
Este tipo de estudio se caracteriza porque pretende evaluar un fármaco (o combinación de fármacos) dirigida específicamente a una diana terapéutica, que puede ser una característica histológica, un biomarcador, etc., para evaluar su efecto en múltiples patologías que tengan en común la diana seleccionada en el estudio. Así, existen criterios de elegibilidad comunes que combinan a pacientes con diferentes enfermedades, que generalmente suelen tener como elemento común una diana relacionada con el mecanismo de acción de la intervención (9,10,15).

El ensayo canasta puede realizarse con grupo control o sin él, añadiéndose en determinadas circunstancias (figura 1).

Este tipo de ensayo se compone de diferentes cohortes o subestudios que tendrán: objetivos específicos; la justificación científica para la inclusión de cada población; un plan detallado de análisis estadístico que incluye la justificación del tamaño de la muestra; y reglas de interrupción por futilidad o eficacia. Así, en cada subestudio, tras analizar los resultados de eficacia de los análisis intermedios, se puede decidir interrumpir ese subestudio o, por el contrario, aumentar su tamaño de muestra para apoyar la autorización de comercialización del fármaco (16,17).

Como **ventajas**, estos estudios pueden ser una opción adecuada para la evaluación de la eficacia de tratamientos en enfermedades raras o en subpoblaciones con dianas terapéuticas poco frecuentes, donde el reclutamiento resulta complejo. Es decir, permiten el acceso a terapias experimentales p. ej., en oncología, a una amplia variedad de tumores, incluyendo a aquellos que no se han estudiado de otra manera en ensayos clínicos. Además, sirven como generadores de hipótesis (18).

Figura 1. Representación gráfica del ensayo canasta con y sin grupo control



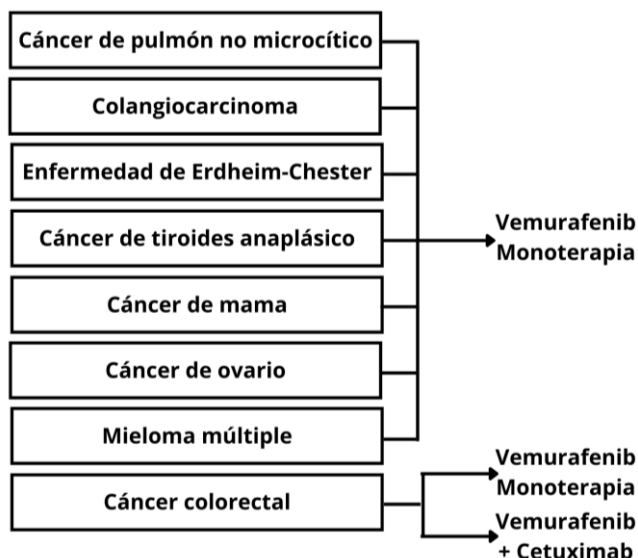
Modificado de: (11)

Por el contrario, presentan el **inconveniente** de que, si se incluyen pocos pacientes en uno de los subestudios, puede resultar compleja la realización de valoraciones y el establecimiento de los criterios de eficacia y de seguridad. El hecho de que los pacientes sean seleccionados según el tipo de alteración molecular, puede partir de la errónea asunción que la respuesta al tratamiento va a estar más asociada al marcador, que a la histología o localización del tumor. Este hecho plantea la duda si la mutación tiene el mismo impacto en todos los órganos o si se podrá discernir el valor predictivo o pronóstico del biomarcador en ausencia de grupo control (18).

El primer fármaco aprobado mediante este tipo de ensayo fue pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a la diana PD-L1, basándose en los resultados de 5 ensayos clínicos (denominados *KEYNOTE*) con un único brazo de tratamiento. En estos estudios se incluyeron pacientes con 15 tipos distintos de tumores con una determinada mutación, mostrando el tratamiento una respuesta significativamente superior al estándar (19).

Otro ejemplo de ensayo canasta es el publicado por Hyman et al. 2015. Se trata de un ensayo fase II que evaluó vemurafenib en 122 pacientes con múltiples tumores que presentaban mutaciones BRAF V600. Se incluyeron seis cohortes de pacientes con diferentes localizaciones del cáncer. La medida de resultado principal fue la tasa de respuesta y como medida secundaria se utilizaron la supervivencia global y libre de progresión (figura 2) (20).

Figura 2. Ejemplo de diseño y diferentes subestudios en un ensayo canasta.



Modificado de: (20)

ENSAYOS PARAGUAS (UMBRELLA TRIALS)

En este caso, el ensayo se caracteriza porque existen varios brazos de tratamiento diferentes y los pacientes con un mismo tipo de cáncer, serán asignados a un determinado tratamiento intervención según la composición molecular específica que presente (21). En otras palabras, se evalúan diferentes tratamientos en una muestra con una determinada enfermedad y, los pacientes son divididos en diferentes cohortes o subestudios que, según el biomarcador o alteración molecular, serán aleatoriamente asignados al brazo del tratamiento intervención o al brazo control (12) (figura 3).

En este tipo de ensayo, mientras se está realizando el estudio, se permite la realización de modificaciones que deben ser previamente establecidas. Por ejemplo, la aleatorización adaptativa es utilizada con frecuencia para asignar a los pacientes el tratamiento experimental más eficaz basándose en la acumulación continua de datos y análisis intermedios. Este hecho hace que los ensayos paraguas tengan la potencial **ventaja** de acortar el proceso de desarrollo del medicamento, haciéndolo más eficiente (15).

En cada cohorte incluida se pueden analizar elementos de dosis o seguridad; pudiéndose agregar o eliminar subestudios, lo cual facilita la selección de la dosis, reducir el número de pacientes expuestos a dosis no eficaces o potencialmente tóxicas y, en patologías raras, permiten el cálculo preciso del tamaño de la muestra y reducen el tiempo necesario.

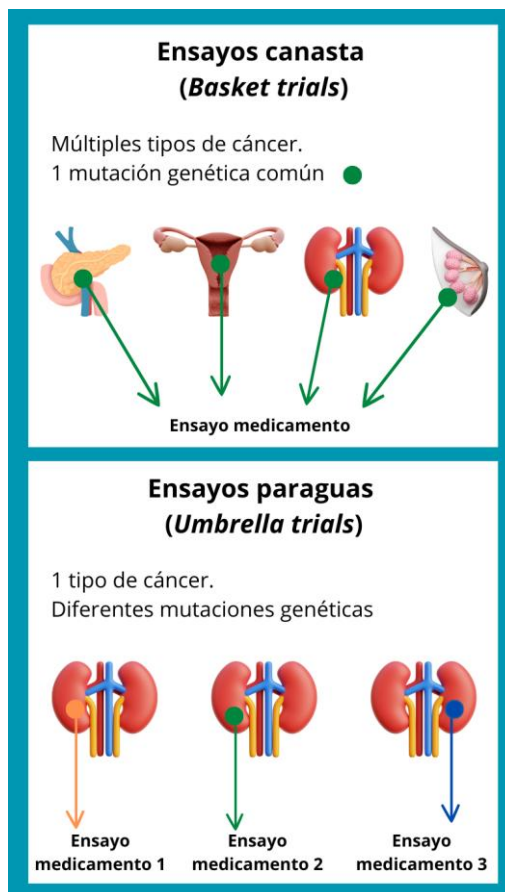
El hecho de poder utilizar un brazo control permite evaluar y obtener datos comparativos, idealmente frente al tratamiento habitual o estándar, que puede ser reemplazado cuando sea modificado por una nueva terapia (16).

El ensayo paraguas presenta algunas **limitaciones** (12,18):

- Es necesario una fase previa para determinar el tipo de alteración molecular que expresa cada paciente (*screening*). Esto puede suponer diferentes problemas logísticos, con participación de varios promotores y la necesidad de una colaboración multidisciplinar e instrumentación sofisticada. Es un trabajo en equipo, que puede elevar la complejidad de su desarrollo.
- La inclusión de los pacientes está determinada por la presencia de un biomarcador o alteración molecular, podrá existir diferentes brazos asociados a biomarcadores diferentes y con ello la complejidad aumentará. Además, aquellos pacientes que presenten varios marcadores pueden ser elegibles para ser incluidos en numerosos brazos.
- El tamaño de la muestra deberá ser lo suficientemente grande, teniendo en cuenta que existen múltiples subestudios que involucran aleatorización, múltiples brazos y/o múltiples biomarcadores. Por ello, en el estudio de enfermedades raras, los subestudios pueden ser extremadamente pequeños y, por lo tanto, el reclutamiento de los pacientes verse limitado.

Un ejemplo de ensayo paraguas es el estudio *National Lung Matrix Trial*, en el que, según el genotipado, los pacientes fueron estratificados en 22 cohortes y se evaluaron un total de 8 tratamientos emparejados con distintos biomarcadores. Este estudio aún está en marcha y, hasta la fecha, es uno de los más extensos llevados a cabo (22).

Figura 3. Diferencia entre estudios paraguas y canasta.



ENSAYOS DE PLATAFORMA (PLATFORM TRIALS)

Este diseño combina características tanto de los ensayos canasta y paraguas. Contemplan evaluar simultáneamente múltiples intervenciones, por lo que un mismo paciente podría contribuir a contestar varias preguntas de investigación, con evaluaciones intermedias frecuentes. La metodología de estos diseños es variable pudiendo utilizar distintos tipos de análisis estadísticos, incluir modificaciones en función de los resultados, o simplemente evaluar los subestudios de manera separada bajo un mismo protocolo marco (12).

Los ensayos de plataforma son estudios que permiten evaluar múltiples intervenciones simultáneamente y agregar otras nuevas después del inicio del ensayo. Las preguntas, a veces compartidas entre intervenciones se responden mediante comparaciones con un grupo de control (23).

Los ensayos de plataforma pueden realizarse de manera perpetua, donde se pueden agregar múltiples medicamentos y/o incluir nuevos grupos de pacientes con distintas enfermedades para su investigación en diferentes momentos (23).

Un ejemplo podría ser el estudio REMAP-CAP, un ensayo de plataforma aleatorizado multicéntrico, internacional y que tenía por objetivo determinar las mejores estrategias de tratamiento para pacientes con neumonía grave en entornos pandémicos y no pandémicos. Se seleccionaron pacientes con criterios de neumonía adquirida en la comunidad, adultos, ingresados en unidades de cuidados intensivos que requerían soporte ventilatorio y cardiovascular. En este ensayo se combinaban hipótesis de superioridad, no inferioridad y se evaluaban mediante metodología bayesiana (24).

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados a una intervención en una o más categorías de tratamiento (denominados: "dominios"). Estas intervenciones (antibióticos, antivirales, corticoesteroides,...) se pueden probar simultáneamente (figura 4). Además, la información de los pacientes que ya participan en el estudio también se puede utilizar

para ayudar a guiar el tratamiento de los nuevos pacientes que se unen al estudio (24).

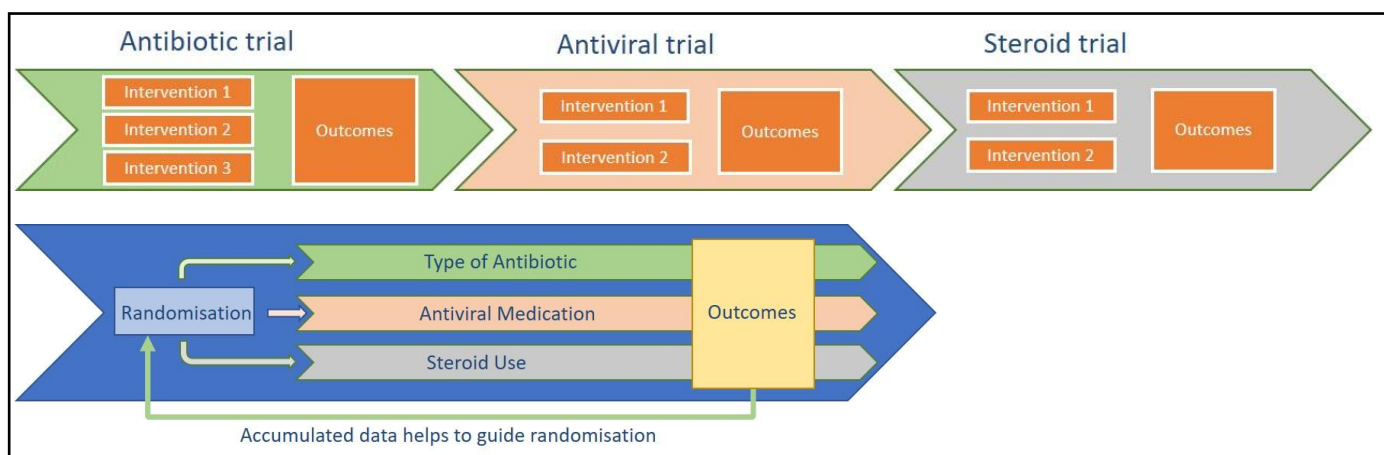
A diferencia de un ensayo convencional, el diseño adaptativo de un ensayo plataforma tiene una serie de **beneficios** (23,25):

- Las respuestas a una pregunta pueden concluirse cuando se han acumulado datos suficientes, en lugar de cuando se alcanza un tamaño de muestra preespecificado.
- El efecto de las opciones de tratamiento se puede evaluar en subgrupos predefinidos de pacientes (denominados estratos).
- Los datos que ya están acumulados se utilizan para aumentar la probabilidad de que los pacientes dentro del ensayo sean asignados al azar a tratamientos que tienen más probabilidades de ser beneficiosos.
- Se pueden evaluar varias preguntas simultáneamente.
- A medida que se responden, se pueden sustituir las preguntas iniciales por nuevas preguntas.
- Se pueden evaluar las interacciones entre intervenciones en diferentes dominios.

También presentan algunas **limitaciones** (23,26):

1. Complicaciones logísticas. Coordinar múltiples tratamientos, sitios de ensayo y colaboradores puede ser logísticamente complejo y requerir una cuidadosa gestión.
2. Potencia estadística. Al evaluar múltiples tratamientos, pueden necesitar un tamaño de muestra mayor que los ensayos tradicionales para mantener la potencia estadística necesaria para poder detectar diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.
3. El diseño adaptativo es una ventaja, pero también puede introducir complejidad en el diseño del estudio y en la interpretación de los resultados. Los cambios en el diseño del estudio durante su curso pueden aumentar el riesgo de sesgo y pueden dificultar la interpretación de los resultados.

Figura 4. Representación gráfica del ensayo plataforma REMAP-CAP.



Tomado de: (25)

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Investigación Farmacológica en la era de la Medicina Personalizada de Precisión. [Fundación Instituto Roche. 2024.](#)
- 2.- Tonkens R. An overview of the drug development process. *Physician executive*, 2005, 31(3):48.
- 3.- Superchi C et al. Study designs for clinical trials applied to personalised medicine: a scoping review. [BMJ Open. 2022;12\(5\):e052926.](#)
- 4.- ¿Qué es la medicina de precisión? [MedlinePlus en español. 2019.](#)
- 5.- Traversi L et al. Protocolos maestros: enfoque regulatorio de nuevos diseños en ensayos de farmacología clínica. [Revista ciencia reguladora de la anmat. 2019;19-25.](#)
- 6.- Dugger SA et al. Drug development in the era of precision medicine. [Nat Rev Drug Discov. 2018;17\(3\):183-96.](#)
- 7.- Complex clinical trials – Questions and answers. [EMA/298712/2022.](#)
- 8.- Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry. [FDA-2018-D-3292. 2022.](#)
- 9.- Park JH et al. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. [CA Cancer J Clin. 2020;70\(2\):125-137.](#)
- 10.- Woodcock J et al. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. [N Engl J Med. 2017;377:62-70.](#)
- 11.- Park JH et al. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. [Trials. 2019;20\(1\):572.](#)
- 12.- Fountzilias E et al. Clinical trial design in the era of precision medicine. [Genome Med. 2022;14\(1\):101.](#)
- 13.- Duan XP et al. New clinical trial design in precision medicine: discovery, development and direction. [Signal Transduct Target Ther. 2024;9\(1\):57.](#)
- 14.- Ravi R et al. Novel Study Designs in Precision Medicine – Basket, Umbrella and Platform Trials. [CurrRev Clin ExpPharmacol. 2022;17\(2\):114-121.](#)
- 15.- Ordoñez JM et al. Estudios adaptativos: diseños BASKET y UMBRELLA en oncología (I). [ICB digital. 2018.](#)
- 16.- Lu CC et al. Practical Considerations and Recommendations for Master Protocol Framework: Basket, Umbrella and Platform Trials. [TherInnovRegul Sci. 2021 Nov;55\(6\):1145-1154.](#)
- 17.- Hobbs BP et al. Basket Trials: Review of Current Practice and Innovations for Future Trials. [J Clin Oncol. 2022;40\(30\):3520-3528.](#)
- 18.- Bogin V. Master protocols: new directions in drug discovery. [Contemp Clin Trials Commun. 2020;18:100568.](#)
- 19.- Emancipator K. Keytruda and PD-L1: a Real-World Example of Co-development of a Drug with a Predictive Biomarker. [AAPS J. 2020;23\(1\):5.](#)
- 20.- Hyman DM et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. [N Engl J Med. 2015;373\(8\):726-36.](#)
- 21.- Library of resources: conducting and managing cancer clinical trials. [American Society of Clinical Oncology \(ASCO\). 2021.](#)
- 22.- Middleton Get al. The National Lung Matrix Trial of personalized therapy in lung cancer. [Nature. 2020;583\(7818\):807-812.](#)
- 23.- Park JH et al. How to Use and Interpret the Results of a Platform Trial: Users' Guide to the Medical Literature. [JAMA. 2022;32\(1\):67-74.](#)
- 24.- Angus DC et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) Study. Rationale and Design. [Ann Am Thorac Soc. 2020;17\(7\):879-891.](#)
- 25.- What is an adaptive clinical trial? [REMAP-CAP.](#)
- 26.- Lindsay A et al. Definitions and statistical properties of master protocols for personalized medicine in oncology. [J BiopharmStat. 2018;28\(2\): 217–228.](#)

En la revisión de este artículo ha participado: **Silvia Fénix Caballero Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria. UGC de Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz).**

Centro Andaluz de Información de Medicamentos.
CADIME
Programa de la Consejería de Salud dirigido por la
Escuela Andaluza de Salud Pública

ISSN: 0212-9450
INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES:
Escuela Andaluza de Salud Pública.
Cuesta del Observatorio nº 4
18080 Granada
Tfno: 958027400
E-MAIL: cadime.easp@juntadeandalucia.es
WEB: www.cadime.es

SECRETARIO DE REDACCIÓN: María Teresa Nieto Rodríguez.
REDACCIÓN CADIME: María Teresa Nieto Rodríguez, Beatriz Nucete Gallego, Antonio Olry de Labry Lima, Marta Roldán Rubio.
DOCUMENTACIÓN: María Victoria Mingorance Ballesteros
COMITÉ EDITORIAL: Emilio Alegre del Rey, Sonia Anaya Ordoñez, Idoia Arrillaga Ocampo, Regina Sandra Benavente Cantalejo, Jose Luis Castro Campos, Beatriz García Robredo, Pedro Martín Muñoz, María Jesús Ordoñez Ruiz, Isabel Rodríguez Bravo, María Dolores Sánchez Mariscal, Ismael Tinoco Racero.



Queda expresamente prohibida la reproducción de este documento con ánimo de lucro o fines comerciales.



El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso adecuado de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B)