

Cuestiones éticas y reguladoras
de la finalización prematura de los ensayos clínicos

Causas, consecuencias y guías para la finalización prematura

EMILIO VARGAS CASTRILLÓN
ANA ISABEL TERLEIRA FERNÁNDEZ
ANTONIO GÓMEZ OUTES

SUMARIO

1. Introducción	196
2. Causas de terminación prematura	197
2.1. Desaparición del interés estratégico por parte del promotor	197
2.2. Problemas logísticos y de reclutamiento	198
2.3. Demostración prematura de beneficio	199
2.4. Finalización prematura por falta de beneficio (futilidad)	203
2.5. Finalización prematura por evidencia de daño	203
3. Aspectos estadísticos: análisis intermedios y guías para la finalización pre- matura del estudio	206
4. El papel del Comité Independiente de Monitorización de Datos	208
5. Implicaciones operativas	210
6. Implicaciones reguladoras	211
7. Conclusiones	211
Referencias	213

LO QUE VD. APRENDERÁ EN ESTE CAPÍTULO

1. El ensayo clínico que termina prematuramente plantea multitud de interrogantes. Algunos afectan a los agentes directamente relacionados con su ejecución (v.gr., pacientes, investigadores, empresas farmacéuticas), mientras que otros implican a quienes tienen que tomar decisiones en función de sus resultados (v.gr., agencias reguladoras, profesionales sanitarios, administraciones sanitarias).
2. Desde un punto de vista social y ético, el promotor que se compromete a llevar a cabo un ensayo clínico no debe olvidar las responsabilidades que tiene con los pacientes, los investigadores y la sociedad. La firma del consentimiento informado por parte del sujeto tiene el sentido de un «contrato moral» para conseguir que su participación sea útil para la comunidad.
3. La decisión del promotor de interrumpir el estudio debe estar basada en argumentos científicos y estadísticamente válidos. En los ensayos clínicos grandes, es necesario el concurso de un Comité Independiente de Monitorización de Datos de seguridad y eficacia que traslade sus recomendaciones al promotor.
4. La ejecución de un análisis intermedio y su evaluación por el Comité Independiente de Monitorización de Datos, debe ser un proceso completamente confidencial dado que se manejan datos y resultados que pueden afectar la integridad del ensayo.
5. La responsabilidad principal del Comité Independiente de Monitorización de Datos es recomendar, tras la evaluación realizada en cada análisis intermedio, si el ensayo debe continuar, ser modificado o ser interrumpido prematuramente.
6. La terminación prematura de un ensayo clínico debe centrarse en razones relacionadas con la eficacia y la seguridad de las intervenciones en estudio.
7. El principal problema de la terminación temprana es que se den por buenos unos resultados que no son correctos. La rápida difusión de los resultados puede modificar la práctica clínica y hacer persistir en el tiempo estrategias terapéuticas que no son realmente adecuadas.
8. Si un ensayo se interrumpe prematuramente, el promotor deberá informar de la decisión rápidamente al investigador, a la institución, al Comité de Ética de la Investigación y a las autoridades reguladoras, así como de las razones que la motivaron.

1. INTRODUCCIÓN

Los ensayos clínicos son una herramienta metodológica óptima para evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas o preventivas, y constituyen una base fundamental para avanzar en el conocimiento científico y el cuidado de los pacientes.

Conseguir el tamaño muestral previsto es un factor clave para que el ensayo clínico tenga validez científica y pueda cumplir sus objetivos, dando respuesta a las preguntas que motivaron su realización. En este sentido, cuando el ensayo se termina prematuramente se plantean multitud de interrogantes. Algunos de ellos afectan a los agentes directamente relacionados con su ejecución (pacientes, investigadores, empresas farmacéuticas, etc.), mientras que otros implican a quienes tienen que tomar decisiones en función de sus resultados (agencias reguladores, profesionales sanitarios, administraciones sanitarias, etc.).

La terminación prematura de los ensayos clínicos es relativamente frecuente. En un estudio realizado en Suiza en el que se analizaron 531 ensayos evaluados entre 1989 y 1998 encontraron que 57 (11%) fueron finalizados prematuramente,¹ y en otro estudio realizado en Alemania, 74 de 299 ensayos evaluados en el año 2000 (25%) no finalizaron o no alcanzaron el tamaño muestral previsto.² Existen indicios que sugieren que puede ser un fenómeno creciente y así, en un meta-análisis realizado sobre las interrupciones por beneficio temprano, se indicaba que la proporción de ensayos clínicos publicados que se terminaban prematuramente fue el doble en

el periodo 2000-2004 que en el periodo 1990-1994.³ Por otro lado, en un trabajo realizado sobre los ensayos clínicos de fase III autorizados en Suecia entre los años 2002 y 2008, se observó que el 8% de los ensayos fueron terminados prematuramente, siendo el último año del estudio en el que más ocurría este fenómeno, aunque los autores indican que este incremento fue debido a la finalización prematura de ensayos clínicos con rimonabant y otros antagonistas de receptores cannabinoides.⁴ No obstante, la información disponible sobre este problema es fraccionada y, en algunos casos, antigua, lo que ha llevado a plantear un estudio⁵ en el que se pretende analizar una cohorte de cerca de 1.000 ensayos clínicos autorizados por seis Comités de Ética de la Investigación (CEI) de Suiza, Alemania y Canadá. En esta cohorte se intentará analizar cómo finalizaron los ensayos y si ulteriormente fueron publicados, además de evaluar los factores relacionados con la existencia de dificultades en el reclutamiento. Sin duda, los resultados de este proyecto permitirán conocer con mayor profundidad la magnitud y las características del problema, y permitirán diseñar estrategias que traten de minimizar sus potenciales consecuencias.

En la tabla 1 se muestran las causas que habitualmente motivan la terminación prematura de un ensayo clínico, las cuales incluyen motivos estratégicos, logísticos, y relacionados con la demostración temprana de beneficio, de falta de beneficio (futilidad) o daño para los sujetos del estudio. En el siguiente apartado analizaremos las causas de finalización prematura de los ensayos y, pos-

teriormente, se plantearán una serie de medidas que, en el caso de que se tenga que interrumpir el estudio, se deben llevar a cabo salvaguardando la salud de los sujetos y basadas en criterios metodológicamente aceptables.

2. CAUSAS DE TERMINACIÓN PREMATURA

Según se muestra en la tabla 1, las posibles causas son:

2.1. *Desaparición del interés estratégico por parte del promotor*

El interés por los resultados de un ensayo puede modificarse durante el desarrollo del mismo. En algunas ocasiones este cambio puede responder a motivaciones científicas, pero en otras la causa se fundamenta en otro tipo de consideraciones. Las empresas farmacéuticas pueden reorientar el desarrollo y/o el posicionamiento del producto, perdiendo interés en los ensayos clínicos que

se estaban realizando en ciertas enfermedades. Puede ocurrir que el principio activo empiece a comercializarse como medicamento genérico, lo que lógicamente limita la rentabilidad comercial de nuevas indicaciones y de la búsqueda de nuevas pruebas que resalten el valor terapéutico del medicamento. En el caso de grupos farmacológicos extensos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, hipolipemiantes, etc.), el producto que primero logra demostrar beneficios relevantes en ciertas indicaciones suele acaparar una gran cuota de mercado, y los que se comercializan con posterioridad difícilmente pueden desplazarlo. Como, con productos similares, la compañía farmacéutica que demuestre efectos favorables en primer lugar tiene mayor probabilidad de llegar antes al mercado, a las otras compañías puede que no les interese seguir desarrollando ese producto y decidan terminar los ensayos clínicos.

Tabla 1. Causas de finalización prematura de un ensayo clínico

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Pérdida de interés estratégico: potencial de mercado insuficiente, autorización de nuevos fármacos que compiten en la misma indicación, posicionamiento en otras indicaciones, etc. 2. Problemas logísticos: el promotor determina que no es posible reclutar a los sujetos previstos u obtener el número de eventos necesario. 3. Demostración prematura de beneficio: el tratamiento experimental muestra tal beneficio en un análisis intermedio, que no sería ético continuar el ensayo en los sujetos del grupo control (v.gr., tratados con placebo). 4. Ausencia de beneficio (futilidad): el tratamiento experimental no presenta el beneficio esperado frente al control en un análisis intermedio, concluyéndose que el ensayo clínico, si se continuara con el mismo, no tiene suficiente poder estadístico para mostrar diferencias estadística o clínicamente relevantes entre tratamientos. 5. Demostración prematura de daño: el tratamiento experimental presenta un riesgo inaceptable para los sujetos del ensayo en el análisis intermedio. |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Desde un punto de vista social y ético, esto plantea fuertes interrogantes, ya que el promotor al llevar a cabo un ensayo no debe olvidar las responsabilidades que tiene con los pacientes, los investigadores y con el conjunto de la sociedad. Los pacientes aceptan participar para ayudar a futuros enfermos y, en cierta medida, la firma del consentimiento informado tiene el sentido de un «contrato moral» para conseguir que su participación sea útil para la comunidad. La discontinuación por motivos no científicos impide la obtención de potenciales beneficios para el paciente y/o la comunidad, por lo que los riesgos a los que se ha sometido a los participantes se vuelven dominantes y el balance se vuelve claramente desfavorable.⁶ Por otro lado, y desde la perspectiva de los profesionales sanitarios, explicar a los enfermos que el estudio ha finalizado prematuramente puede resultar difícil ya que estos pueden interpretar que se ha debido a problemas de seguridad, lo que puede hacerles perder confianza en el médico que les incluyó en aquel. Por otra parte, en cierta medida, también supone una pérdida del trabajo realizado hasta ese momento.

Las posibles soluciones para evitar estas situaciones son complejas, pero en todo caso parece claro que en grandes ensayos clínicos con una variable de evaluación de alta relevancia clínica (v.gr., mortalidad), la decisión del promotor de interrumpir el estudio debe estar basada en argumentos científicos y estadísticamente válidos. En este sentido, en este tipo de estudios, la existencia de un Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD) de

seguridad/eficacia es claramente necesaria a la hora de establecer dichas recomendaciones. El papel de los CIMD será evaluado posteriormente en el capítulo. Por otro lado, la participación de representantes de los pacientes en estos comités podría asegurar la defensa de sus intereses.

2.2. Problemas logísticos y de reclutamiento

La aparición de problemas logísticos y/o de reclutamiento durante el desarrollo de un ensayo no es infrecuente. Algunos estudios han investigado estos problemas, pero la mayoría de ellos se centran en ensayos con unas determinadas características, lo cual dificulta saber cómo de frecuente es esta complicación. Así, un estudio que analizó 114 ensayos clínicos financiados por el Medical Research Council y la Health Technology Assessment de Reino Unido encontró que menos de un tercio de ellos alcanzaba el tamaño muestral previsto,⁷ mientras que otro que valoraba 133 ensayos publicados en seis revistas de alto impacto señala que el 21% no logró reclutar el tamaño muestral previsto en el momento de la aleatorización, y el 48% no lo alcanzó en el momento de finalización del seguimiento.⁸ A veces estos problemas pueden solventarse prolongando el periodo de reclutamiento, ampliando el número de centros, modificando aspectos del protocolo como los criterios de inclusión/exclusión o la variable principal del estudio, pero en ocasiones obligan a la finalización prematura. Recientemente, el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos

reveló datos sobre estudios activos entre los años 2000 y 2004: en un 36% de los de fase II y en un 62% de los de fase III no se alcanzaron las metas de reclutamiento que se habían fijado.⁹

Como es lógico, este tipo de situaciones deben estar previstas antes de iniciar el estudio para minimizar su impacto, ya que su solución durante el desarrollo del ensayo siempre resulta problemática. No es ético someter a los pacientes a un riesgo sin que se obtenga ningún beneficio para la sociedad en su conjunto. Por otro lado, debemos recordar que los fondos para la financiación pública de estudios son limitados y no deben ser gastados en proyectos de dudosa viabilidad. Posiblemente, cuando el ensayo clínico que tiene que enfrentarse a estos problemas es promovido por investigadores independientes, las soluciones se encuentran con mayor dificultad que si el estudio estuviera promovido una compañía farmacéutica. Esto se debe a que los investigadores independientes no suelen estar tan habituados a estas situaciones, ni disponer de tantos recursos como los que pueden tener las empresas farmacéuticas. En esta misma línea, debemos recordar que la obtención de la autorización para la realización de un ensayo es un proceso difícil y complejo, ya que requiere la autorización de los CEI y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En este sentido, el desarrollo de estructuras que apoyen a los investigadores del sistema nacional de salud para solventar estos aspectos es especialmente necesario. Así, la oficina de apoyo a la investigación clínica independiente que hace unos años se puso

en marcha en la AEMPS ha resultado ser bastante útil para los investigadores independientes.

En todo caso, debemos señalar que la publicación de este tipo de estudios que indican los problemas detectados y las causas que llevaron a la terminación prematura son importantes, ya que pueden evitar que otros investigadores vuelvan a caer en los mismos problemas y repliquen los errores.

2.3. *Demostración prematura de beneficio*

La publicación de ensayos clínicos finalizados prematuramente por haberse detectado beneficios relevantes en análisis intermedios no es un fenómeno infrecuente, y se ha incrementado en los últimos años. Una revisión sistemática realizada por Montori *et al.*³ encontró que en los años 90, un 0,5% de los ensayos publicados en revistas de alto impacto finalizaron por este motivo, mientras que en los primeros años de este siglo la proporción se incrementó al 1,2%. En los ensayos clínicos se cuida especialmente el salvaguardar metodológicamente la posible aparición de sesgos, pero también habría que tener presentes los motivos por los que se puede terminar el estudio de forma prematura. Entre ellos debería incluirse la plausibilidad del efecto del tratamiento, el tamaño muestral que se ha planeado, el número de análisis intermedios después de los cuales se podrá interrumpir el ensayo, y los métodos estadísticos utilizados para el seguimiento del ensayo y para ajustar las estimaciones del valor de la *p* y los intervalos de confianza. En una revisión

sistemática de ensayos clínicos con terminación prematura, Montori *et al.*³ observaron que en tan solo un 47% de los 143 ensayos revisados se especificaban los puntos que se consideraban críticos para tomar la decisión de finalizarlos prematuramente: no alcanzar el tamaño muestral previsto, el análisis intermedio después del cual se puede tomar la decisión de parar el estudio, y las reglas para terminar con el estudio de forma prematura. En tan solo ocho ensayos, además de los puntos críticos mencionados, se añadía otro considerado importante, como es el ajuste estadístico en caso de que se llevase a cabo un análisis intermedio o una terminación prematura.

Existen dos razones que justifican la terminación prematura de un ensayo cuando en el análisis intermedio se encuentra un beneficio sustancial de una de las intervenciones en estudio. La primera es que no sería ético seguir asignando aleatoriamente pacientes si tenemos la convicción de que uno de los tratamientos es más eficaz que el otro. La segunda, que no tiene sentido seguir consumiendo recursos si se ha alcanzado cierto grado de certeza sobre la respuesta. No obstante, y frente a estas causas, existen otros factores que no son razonables pero que pueden orientar la decisión hacia la finalización temprana. Los ensayos clínicos terminados prematuramente por razones de eficacia tienden a publicarse en revistas de alto impacto,³ por lo que tienen una gran difusión. Esto produce que los agentes implicados en la decisión puedan tener cierto sesgo en el momento de tomar una determinación. En estudios promovidos por la industria farmacéutica, este tipo de publicación supone la rá-

pida diseminación de un resultado favorable de su producto, lo que llevará a una más rápida aceptación como estrategia terapéutica de primera línea por parte de la comunidad científica y a la incorporación de los resultados en guías de práctica clínica y/o protocolos de utilización. Lógicamente, esto se transforma en un incremento de la cuota de mercado y de los beneficios de la empresa. Esta situación también puede generar una serie de incertidumbres a los médicos relacionados con el estudio. Publicar en este tipo de revistas conlleva un alto prestigio y en ocasiones atrae el interés de los medios de comunicación, lo que puede otorgarles un reconocimiento público de su actividad. Por otro lado, puede servir para desarrollar su carrera profesional y facilitar la obtención de financiación pública o privada de nuevos estudios.

El principal problema de la terminación temprana es que se den por buenos unos resultados que no son correctos. Es decir, reduce la validez científica del estudio e incrementa la posibilidad de obtener resultados equivocados y magnificar las diferencias entre los tratamientos. Además, la rápida difusión de los resultados puede modificar la práctica clínica y hace persistir en el tiempo estrategias terapéuticas que no son realmente las mejores.

Existen numerosos ejemplos de ensayos clínicos terminados tempranamente para los que, posteriormente, se demostró lo erróneo de sus resultados y conclusiones. Un buen ejemplo de la obtención de resultados con grandes expectativas asociados a la finalización prematura de un estudio lo constituye el ensayo que evaluó el uso de la proteína C re-

combinante (drotrecogina alfa activada, Xigris®) en pacientes con sepsis grave con fallo multiorgánico. El estudio original (PROWESS), publicado en 2001, se finalizó prematuramente tras el segundo análisis intermedio que mostraba una diferencia aparente en mortalidad.¹⁰ Hasta dicho momento se había asignado aleatoriamente a 1690 pacientes (850 con drotrecogina alfa y 840 con placebo), y a los 28 días de tratamiento, la tasa de mortalidad global fue del 24,7% para el grupo tratado con Xigris® y del 30,8% para el grupo tratado con placebo ($p=0,005$). El medicamento fue autorizado en la Unión Europea el 22 de agosto de 2002. En 2004, la Campaña Sobrevivir a la Sepsis, una iniciativa mundial para mejorar el manejo de pacientes con sepsis, recomendaba el uso de drotrecogina alfa como parte del tratamiento de la sepsis.¹¹ Un año más tarde se advirtió sobre el riesgo de sangrado asociado a drotrecogina alfa y se plantearon dudas acerca de la reducción en la mortalidad en el ensayo inicial.¹² Sin embargo, la drotrecogina alfa continuaba recomendándose en diversas publicaciones.¹³ Finalmente, un nuevo ensayo confirmatorio (PROWESS-SHOCK trial) mostró ausencia de beneficio en la supervivencia.¹⁴ En este estudio, que incluyó 1.697 pacientes, la mortalidad a los 28 días fue similar con drotrecogina alfa y con placebo (26,4% vs. 24,2%; RR 1,09; IC 95%: 0,92 a 1,28; $p=0,31$), con resultados similares a los 90 días y en los diversos subgrupos analizados. El titular de la autorización de comercialización anunció la retirada del mercado de Xigris® en 2011. Este caso ilustra las consecuencias de la interrupción prematura de un estudio,

incluyendo cambios y recomendaciones de su uso a nivel mundial.

Un típico ejemplo de estudio que, aunque podría haber sido terminado precozmente, se continuó hasta el final es el estudio OPTIMIST.¹⁵ En el análisis intermedio planteado en el protocolo se halló que tifacogin parecía proporcionar un beneficio clínico estadísticamente significativo en la supervivencia comparado con placebo (29,1% vs. 38,9%, $p=0,006$). No obstante, la diferencia en la supervivencia no era lo suficientemente grande como para activar las reglas predefinidas para finalizar prematuramente el ensayo. Al finalizar el periodo preestablecido del estudio, esas diferencias estadística y clínicamente significativas se desvanecieron (34,2% vs. 33,9%, $p=0,88$). Así pues, la mejor manera de explicar esos resultados positivos observados en el análisis intermedio es el azar. En otras palabras, el efecto que fue detectado en el grupo del tifacogin era lo que se denomina un pico aleatorio (*random high*), y al finalizar el estudio el efecto detectado fue inexistente por lo que se denomina regresión a la media.

En el ejemplo anterior las diferencias en la supervivencia no se consideraron lo suficientemente grandes como para interrumpir el estudio, pero hay otros ejemplos en la literatura en los que se hallaron diferencias lo suficientemente importantes y que cumplían con los criterios predefinidos en el protocolo para interrumpir el ensayo y, aún así, se decidió continuar. En el estudio denominado MRC AML12¹⁶ para la leucemia mieloide aguda y el síndrome mielodisplásico de alto riesgo, se llevaron a cabo

dos análisis intermedios y en los dos se encontró un efecto muy beneficioso en el régimen de administración de quimioterapia de cinco ciclos con respecto al de cuatro ciclos —*Odds ratio* del 53% (IC 95%, 23% - 71%; $p=0,003$) en el primer análisis y del 45% (IC 95%, 20% - 62%; $p=0,0002$) en el segundo análisis—. Encontrando estos resultados «demasiado» favorables, el CIMD recomendó continuar con el ensayo clínico que al final demostró una tendencia a favor de la administración en cuatro ciclos. Así pues, la finalización del ensayo antes de lo previsto podría haber llevado a administrar el tratamiento en cinco ciclos, incrementando así la posibilidad de toxicidad sin producir ningún beneficio adicional.

Para tratar de valorar si los ensayos finalizados prematuramente por beneficio sobrestimaban el efecto de la variable principal, se llevó a cabo un meta-análisis¹⁷ que comparó el efecto del tratamiento en ensayos controlados con asignación aleatoria con terminación prematura, con un meta-análisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria que evaluaban el mismo objetivo pero que se habían concluido. Además, también se evaluaron ciertos factores asociados que podrían sobrestimar el efecto. En el análisis se incluyeron 91 ensayos con terminación prematura que respondían a 63 cuestiones diferentes, y 424 ensayos clínicos apareados sin terminación prematura. La razón combinada del riesgo relativo de los estudios con terminación prematura frente a los ensayos apareados sin terminación prematura fue de 0,71 (IC 95% 0.65 - 0.77), es decir, una reducción relativa del riesgo del 29%. Esta

diferencia era independiente de la presencia de reglas estadísticas predefinidas de terminación prematura y de la calidad del ensayo, valorada por tener métodos adecuados de aleatorización y mantenimiento del enmascaramiento. Sí se observó una relación cuando el ensayo clínico se finalizaba prematuramente con un número de eventos por debajo de 500. Así pues, las diferencias halladas implican que sí, por ejemplo, el riesgo relativo de los estudios no terminados prematuramente es de 1, es decir, no existe evidencia de beneficio, esto significaría que en promedio los ensayos terminados prematuramente tendrían un beneficio del 29% al valorar esa misma pregunta.

Por último, la inclusión de ensayos clínicos con terminación prematura en revisiones sistemáticas o meta-análisis sin identificarlos de manera adecuada, puede conducir a una sobrestimación del efecto que podría influir en los clínicos o en las personas que confeccionan las guías de práctica clínica. Así, en un estudio llevado a cabo en 2007, se observó que de 96 revisiones sistemáticas analizadas, el 71% no describía de manera adecuada que alguno de los ensayos incluidos en esas revisiones se había terminado de manera prematura al observar beneficio.¹⁸ Es más, en el caso de 72 revisiones sistemáticas con meta-análisis, en un 74% tampoco se mencionó la terminación prematura de algunos ensayos clínicos.¹⁸

En los ejemplos mencionados previamente podemos observar que, en la valoración del efecto en los estudios con una terminación prematura, pueden aparecer determinados sesgos, ya que las fluctuaciones debidas al azar son

mayores cuanto más tempranamente se realice el análisis intermedio durante el desarrollo del estudio. Por otra parte, ciertos modelos estadísticos han puesto de manifiesto que los estudios con una terminación prematura sobrestiman sistemáticamente el efecto,¹⁹ y ciertos datos empíricos demuestran que los ensayos clínicos que terminan de forma prematura muestran unos efectos tan beneficiosos que son en gran medida inverosímiles.³ En este sentido, como el efecto que se hubiese obtenido de haber concluido el ensayo como estaba previsto no se conoce, no se puede saber si el efecto observado está sesgado o no. Así pues, que el ensayo se termine de manera prematura tampoco es una prueba de que el efecto observado esté equivocado.

Finalmente, también se puede decidir terminar prematuramente un estudio por demostración de beneficio en ensayos similares. Un ejemplo de esta situación ocurrió en un ensayo clínico en pacientes con fibrilación auricular en los que se valoraba el beneficio del tratamiento con warfarina. En este caso, el Comité Ejecutivo del ensayo decidió la interrupción del ensayo sin analizar los datos ya que durante su desarrollo se publicaron los beneficios de la warfarina en otros dos ensayos clínicos previos.²⁰

2.4. Finalización prematura por falta de beneficio (futilidad)

Un motivo de terminación prematura se produce cuando, en un análisis intermedio de un ensayo clínico de superioridad, la diferencia entre los tratamientos es tan exigua que la probabilidad de en-

contrar diferencias con el tamaño muestral previsto es muy baja. Un ejemplo de esto lo constituye un ensayo en el que se comparaba un tratamiento ultracorto de zidovudina asociada a nevirapina frente a nevirapina en monoterapia en la transmisión del HIV en neonatos.²¹ El objetivo de un análisis intermedio para descartar futilidad es ahorrar la exposición innecesaria a un nuevo fármaco o régimen terapéutico potencialmente ineficaz, particularmente si tiene efectos adversos importantes, a la vez que supone una medida eficiente para el promotor, en el sentido en el que se interrumpe un ensayo con muy poca probabilidad de demostrar diferencias relevantes entre tratamientos.²²

2.5. Finalización prematura por evidencia de daño

Otra de las causas de finalización prematura de un ensayo clínico es que se evidencie una tasa inaceptable de efectos adversos en uno de sus grupos. Un ejemplo lo proporciona la finalización de un ensayo que evaluaba el efecto de la hidrocortisona sobre la supervivencia en la prevención de la displasia broncopulmonar en recién nacidos de alto riesgo. El ensayo se finalizó porque el grupo de hidrocortisona presentó una mayor incidencia de perforación gastrointestinal.²³ La toma de la decisión no planteó muchas dudas ya que el efecto adverso había sido observado en un estudio previo, el cual también había terminado de forma prematura por este motivo,²⁴ y también se había identificado como factor de riesgo la utilización concomitante de corticosteroides jun-

to con antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de la broncodisplasia pulmonar.

La decisión de finalizar el ensayo por un exceso de mortalidad es más compleja cuando no hay una razón biológica plausible que justifique este incremento, y cuando no hay datos externos al ensayo que apoyen esta decisión. Por ejemplo, el estudio ACCORD, que comparaba el efecto de control intensivo de la glucemia frente al tratamiento estándar, es un caso controvertido. Se terminó prematuramente porque en la rama de tratamiento intensivo la mortalidad era mayor (257 frente a 203 muertes; $p=0,01$).²⁵ No obstante, no existía una justificación biológica clara para ese exceso de mortalidad. Posteriormente, un meta-análisis,²⁶ que incluía el ACCORD y otros ensayos clínicos similares, no encontró exceso de mortalidad en el tratamiento intensivo, lo que añadió peso a la hipótesis de que el exceso de mortalidad en el ACCORD pudo ser debido al azar.

Cuando existe alguna explicación biológica que justifique el exceso de mortalidad la decisión suele ser más sencilla. Así, en el ILLUMINATE, ensayo que evaluaba el efecto de torcetrapib frente a placebo,²⁷ el CIMD del estudio que evaluaba su seguridad recomendó finalizarlo prematuramente porque había una mayor mortalidad en el grupo de tratamiento activo (82 vs. 51 muertes; $p=0,007$). Este incremento excedía el error alfa predefinido ($p=0,01$), pero además se detectó un exceso de eventos cardiovasculares en el grupo de torcetrapib, que podían justificar ese aumento de mortalidad. Es decir, el in-

cremento de la mortalidad no era por causas heterogéneas.

Por otro lado, cuando además de los datos del ensayo existe información suplementaria externa que apoya y da coherencia al aumento de la mortalidad en el tipo de población incluida en él, la decisión de terminación prematura es todavía más sólida y menos cuestionable. La relativamente reciente finalización del estudio PALLAS²⁸ puede ser un ejemplo de esta situación. El estudio comparaba dronedarona frente a placebo en pacientes con fibrilación auricular permanente y factores de riesgo adicionales ($\approx 69\%$ presentaban insuficiencia cardiaca), detectándose en un análisis intermedio un incremento de la mortalidad en el grupo del fármaco activo (25 frente a 12; $p=0,03$), acompañado de un aumento consistente en el riesgo de otros eventos cardiovasculares (insuficiencia cardiaca e ictus). Los datos de mortalidad fueron consistentes con los de un ensayo previo de dronedarona, también terminado prematuramente, en pacientes con insuficiencia cardiaca,²⁹ aunque dicha tendencia no se observaba en otros estudios que incluían a pacientes con otros tipos de fibrilación auricular (persistente, paroxística), o sin insuficiencia cardiaca.³⁰ Tras la finalización prematura del estudio PALLAS, las medidas reguladoras incluyeron su restricción a tratamiento de segunda línea en pacientes estables con fibrilación auricular paroxística o persistente, e inclusión de contraindicaciones en fibrilación auricular permanente e historia de insuficiencia cardiaca.³⁰

Otro aspecto a considerar en la decisión de terminación prematura por

motivos de seguridad es el nivel de *aceptación* por la comunidad científica del tratamiento sobre el que *recaen* las malas noticias. Con frecuencia, a los profesionales sanitarios les resulta bastante difícil aceptar que un tratamiento que utilizan desde hace mucho tiempo no es bueno, y por este motivo, el nivel de certeza que se pide para la finalización prematura es muy alto. Esta situación se dio en el estudio CRASH.³¹ En él se evaluaba el efecto de los corticosteroides en pacientes con traumatismo craneo-encefálico. Los corticoides eran un tratamiento ampliamente aceptado en esta situación clínica, sin embargo, los resultados de CRASH indicaban un incremento de la mortalidad. A pesar de este incremento, la decisión de finalización del ensayo solo se tomó cuando la convicción de que los corticoides incrementaban la mortalidad era muy consistente (902 frente a 716; $p=0,0014$).

Otra situación en la que se tuvieron en cuenta los resultados con el tratamiento estándar fue la que motivó la finalización prematura del estudio FEAST en niños africanos.³² En este caso se comparaban, para el tratamiento del *shock* o baja perfusión, los expansores de plasma en bolo (albúmina o solución salina) utilizados de manera rutinaria en países desarrollados frente al tratamiento estándar en países africanos que consiste en la administración de forma continua de solución salina. Como se pensaba que la utilización de bolos de expansores solamente podría ser beneficiosa, en el CIMD solo se establecieron reglas de finalización del ensayo en caso de que hubiese un beneficio, y no en caso de que se produ-

jese un daño. Así pues, aunque la única base para terminar el estudio era la del beneficio de los nuevos tratamientos en bolo, el ensayo tuvo que ser finalizado prematuramente porque con los datos disponibles era imposible que los dos grupos de administración en bolo fuesen superiores al tratamiento habitual y no porque el tratamiento estándar fuese superior. Además, a esto se le unió un aumento significativo de la mortalidad en los tratamientos en bolo, de tal manera que continuar con el estudio solo podría resultar en un perjuicio para los niños que recibieran ese tratamiento.

A veces, un ensayo clínico puede interrumpirse debido a la identificación de un problema de seguridad en otros ensayos clínicos y/o la revisión sistemática de estos. Por ejemplo, en el caso del estudio en pacientes con cáncer de próstata a los que se les administraba celecoxib, se decidió su interrupción prematura debido a la información sobre los riesgos cardiovasculares del fármaco obtenido de la revisión de los estudios que había en marcha.³³

Las anteriores situaciones ilustran la tensión que existe entre la protección de los pacientes en un ensayo y la protección colectiva de los futuros pacientes, por lo que se deben obtener pruebas suficientemente robustas para tomar decisiones con el mayor conocimiento de causa posible.

3. ASPECTOS ESTADÍSTICOS: ANÁLISIS INTERMEDIOS Y GUÍAS PARA LA FINALIZACIÓN PREMATURA DEL ESTUDIO

Los análisis intermedios se establecen para comparar los grupos de trata-

miento con respecto a eficacia o seguridad durante el transcurso del ensayo clínico con el objetivo de decidir si se interrumpe el ensayo clínico. Dichos análisis deben preestablecerse en el protocolo, ya que pueden afectar a la integridad del estudio y la interpretación de los datos. Normalmente, se acompañan de la utilización de un diseño secuencial en el cual se establecen guías y criterios estadísticos de terminación prematura del ensayo por superioridad clara del tratamiento experimental (por beneficio), por imposibilidad de demostrar una diferencia relevante entre tratamientos (por futilidad) o por encontrarse diferencias inaceptables en efectos adversos (por daño). Generalmente se requiere una significación estadística muy alta (análisis más conservador) para considerar la interrupción por beneficio en comparación con los límites para considerar la finalización prematura por daño, particularmente cuando se trata de medicamentos no autorizados. La ejecución de un análisis intermedio debe ser un proceso completamente confidencial, dado que se manejan datos y resultados no enmascarados. Los investigadores y el promotor deben permanecer al margen, dado que el conocimiento de los resultados intermedios puede llevarles a reclutar pacientes de unas determinadas características o a introducir sesgos en las comparaciones de los tratamientos.³⁴

Cuando se realizan varios análisis intermedios y se emplea el mismo nivel de significación en cada uno de ellos, la probabilidad de que alguna vez el análisis produzca resultados significativos solo por azar será mayor que el nivel de signi-

ficación que había sido seleccionado, es decir, aumenta la probabilidad de cometer un error de tipo I o error alfa. Existen varias estrategias o guías prospectivas que se utilizan para establecer criterios de «interrupción positiva» (finalización prematura por beneficio). Los métodos más frecuentemente utilizados son el límite de O'Brien-Fleming³⁵ y de Peto-Haybittle,³⁶ y las funciones de gasto de alfa de Lan-DeMets.³⁷ Los dos primeros fijan un límite estadístico para terminar con el ensayo clínico en cuanto a la variable principal se refiere. En el caso de O'Brien-Fleming lo que se propone es emplear valores de alfa variables en cada análisis intermedio, de manera que en los primeros análisis, cuando hay pocos pacientes, sea difícil rechazar la hipótesis nula y en los análisis sucesivos sea más fácil. El método de Peto-Haybittle simplemente requiere un valor de $p < 0,001$ en cada análisis intermedio para terminar el ensayo de manera prematura. El método de Lan-DeMets permite a los investigadores decidir cuánto quieren gastar en el error de tipo I durante el desarrollo del estudio. Este método conlleva que al finalizar el ensayo clínico el total del error de tipo I tiene que ser el que se había especificado como valor de alfa en el protocolo. Así pues, en el protocolo se pueden incluir umbrales de p rigurosos (0,001) que, si se alcanzan tras realizar un análisis intermedio, podrían producir la interrupción del ensayo. Pero lo que ocurre con este procedimiento es que, si el análisis intermedio se lleva a cabo cuando ha acontecido un número de eventos pequeño, el efecto hallado casi con certeza estará sobrestimado. Para comprender esta sobrestimación Bassler

et al. lo ilustran con el siguiente ejemplo (figura 1).³⁸ Imaginemos 1.000 ensayos clínicos de un tamaño idéntico que investigan la misma cuestión en los que las variaciones de los resultados entre los distintos estudios dependen solo del azar. Los ensayos terminados prematuramente se encuentran en el extremo superior de la distribución aleatoria de los resultados, y tal y como se ha mencionado anteriormente, la sobrestimación de este tipo de estudios se debe fundamentalmente a un error aleatorio. Si dichos ensayos clínicos continuasen hasta alcanzar el tamaño muestral previsto, debido a lo que Pocock ha denominado «regresión a la verdad», aún producirían una sobrestimación del efecto, pero sería de

menor tamaño que la que aparecería si el ensayo hubiese terminado de manera anticipada. Así pues, como puede verse en la figura 1, las diferencias debidas al azar son mayores al inicio del estudio cuando el tamaño muestral es pequeño. Por lo tanto, los ensayos que se detienen de manera prematura, debido a criterios de terminación extremos establecidos muy por encima de lo que realmente se espera, a menudo tienden a estimar el efecto muy por encima de lo que sería real. Es más, cuanto menor es el tamaño de la muestra y, en particular, el número de eventos, mayor necesita ser el efecto observado para cumplir las reglas de interrupción prematura, y en consecuencia, es más probable que sea mayor la

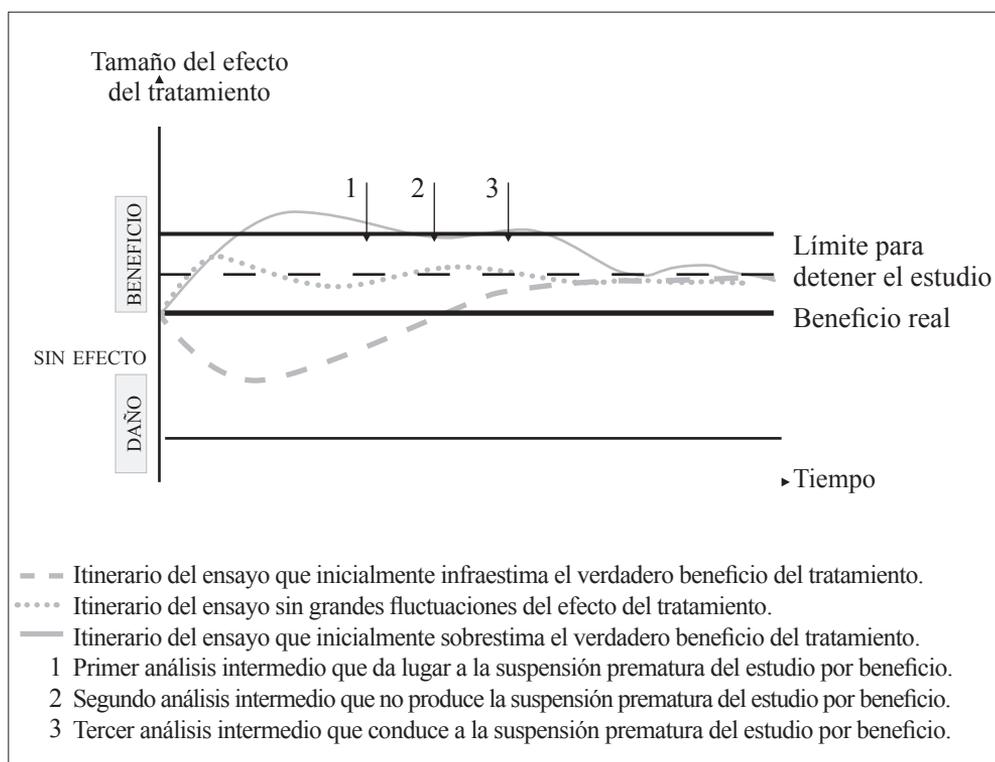


Figura 1. Sobrestimación del efecto con la terminación prematura de los ensayos clínicos³⁸

sobrestimación del efecto. Por lo tanto, lo que se debe exigir es un número suficiente de eventos antes de que se lleve a cabo algún análisis intermedio. Y aquí surge otra pregunta: ¿cuántos eventos serían necesarios para evitar la sobrestimación del efecto? Mueller *et al.*³⁹ sugieren que se podrían minimizar los resultados seriamente engañosos con unos 200-400 eventos antes de aplicar las reglas de interrupción prematura y con un valor de $p < 0,001$, además de continuar la inclusión y seguimiento de los participantes durante otro periodo de tiempo para estar seguro de que la tendencia se mantiene.

También se utilizan procedimientos estadísticos para establecer criterios de «interrupción negativa» (por falta de beneficio o futilidad). La finalización prematura de un ensayo por falta de beneficio se ha discutido desde los años 80 y cada vez hay más estudios que incorporan el análisis de futilidad en sus protocolos. Los dos métodos principales para evaluar la futilidad son los del poder condicional y función de gasto del error tipo II.^{40,41} El ensayo clínico se interrumpiría prematuramente cuando, dados los resultados obtenidos, la probabilidad de obtener un valor de $p < 0,05$ al final del estudio fuese muy baja. El intervalo de confianza de la diferencia entre intervenciones en el análisis intermedio debería excluir la diferencia mínima clínicamente relevante, con el objeto de no descartar un fármaco que pudiera ser eficaz de manera relevante frente al tratamiento estándar si se utilizase un tamaño muestral adecuado.

Aunque los métodos estadísticos son a menudo herramientas útiles, la recomendación final de finalizar prematu-

ramente el ensayo clínico dependerá de la evaluación del CIMD, tras valorar la totalidad de las pruebas disponibles, correspondiendo la decisión final al promotor.

4. EL PAPEL DEL COMITÉ INDEPENDIENTE DE MONITORIZACIÓN DE DATOS

Teniendo en cuenta que, en la mayoría de las ocasiones, en los ensayos clínicos el seguimiento se realiza a largo plazo, se plantea la necesidad de contar con un grupo de expertos independientes que velen por la seguridad de los participantes y porque el ensayo continúe el tiempo suficiente para poder responder a los objetivos planteados. Esta es la misión principal de los denominados CIMD. La necesidad de estos Comités y sus responsabilidades se encuentran recogidas en una guía de la Agencia Europa de Medicamentos.⁴² Respecto a la necesidad de contar con un CIMD, hay que valorar aspectos tales como la indicación del medicamento, el objetivo del ensayo clínico y la duración del mismo, así como la población a incluir. En el caso de enfermedades de alta mortalidad, la existencia de dichos Comités esta indicada por razones éticas. Conviene mencionar que, en el caso de poblaciones pediátricas, estos Comités pueden ser necesarios ya que los niños no son capaces de expresarse como lo podría hacer cualquier adulto para detectar una posible situación de riesgo. El mismo caso se produciría en poblaciones con enfermedades mentales.⁴² También se pueden considerar necesarios cuando es conocido, o se sospecha

con una alta probabilidad, que el tratamiento tenga un alto potencial de causar algún daño al sujeto, aunque se haya mostrado más eficaz que otros tratamientos disponibles. Por último, otra situación tiene lugar cuando en el diseño del estudio se considera la necesidad de realizar un análisis intermedio (por seguridad o eficacia) que podría dar lugar a la terminación prematura del estudio, o en estudios con diseños más complejos en los que se plantea la modificación de los mismos en función del análisis de los datos. En estos casos, la utilización de estos Comités da mayor credibilidad al proceso. No obstante, conviene precisar que la modificación del diseño del estudio tras un análisis intermedio de los datos disponibles hasta un momento determinado se considera algo excepcional y que suele requerir la aceptación de manera anticipada de las autoridades reguladoras.

La responsabilidad principal de los CIMD (tabla 2) es realizar recomenda-

ciones sobre como llevar a cabo el estudio (continuar, modificar o interrumpirlo). Para llevar a cabo estas tareas en algunas ocasiones los CIMD necesitan acceso de manera no enmascarada a los datos de eficacia, para realizar una valoración de la relación beneficio/riesgo del tratamiento en investigación. Posteriormente, y teniendo en cuenta los criterios que han sido preespecificados en el manual de procedimiento del CIMD y en el protocolo, se podría llegar a la terminación prematura del ensayo clínico. Los CIMD también pueden utilizar datos provenientes de otros ensayos para realizar sus recomendaciones, sin embargo, esto debería realizarse bajo circunstancias excepcionales.

Hay que hacer dos consideraciones importantes con respecto a los procedimientos de trabajo de los CIMD. La primera es que no se pueden dar a conocer los resultados de los análisis intermedios realizados,⁴² para de esa manera mantener la integridad del estudio, evi-

Tabla 2. Responsabilidades del Comité Independiente de Monitorización de Datos (CIMD)⁴¹

1. Cumplimiento del protocolo.
2. Monitorización de la seguridad del estudio.
3. Valoración de la relación beneficio/riesgo.
4. Valoración de la ausencia de beneficio (futilidad) del tratamiento.
5. Cumplimiento de las reglas predefinidas para la terminación prematura del estudio.
6. Aplicación de métodos estadísticos adecuados para disminuir la posibilidad del error de tipo I.
7. Valoración con cautela de la relevancia de los resultados de otros ensayos clínicos de la misma área y evaluados por otros Comités.
8. Recomendación sobre continuar, modificar o interrumpir el estudio.
9. Asegurar la integridad y credibilidad del ensayo en marcha.

tando posibles sesgos. En este sentido, en mayo de 2007 se publicó un meta-análisis de ensayos clínicos con asignación aleatoria que indicaba un aumento del riesgo cardiovascular entre los pacientes diabéticos en tratamiento con rosiglitazona comparado con pacientes que no lo estaban tomando.⁴³ A continuación, GlaxoSmithKline se dirigió al CIMD de un estudio que tenía en marcha, en el que se evaluaban regímenes terapéuticos con y sin rosiglitazona para la diabetes, y se llevó a cabo un análisis intermedio.⁴⁴ Los resultados de este análisis intermedio concluían que los datos eran insuficientes para demostrar si existía o no un riesgo cardiovascular con la administración de rosiglitazona, debido a la baja potencia estadística para poder detectar diferencias al haber realizado el análisis antes de lo que se tenía planeado. Se ha criticado que se publicasen los resultados del análisis intermedio con los datos proporcionados por el Comité de Seguridad,⁴⁵ ya que si se consideraba que no existía ningún tipo de riesgo, el ensayo debería haber continuado sin ningún tipo de perturbación para no alterar la integridad del estudio.

El segundo es que, si se toma la decisión de interrumpir el ensayo de manera prematura, se puede estar incrementando el error de tipo I, es decir, el pensar que hay diferencias entre los tratamientos cuando en realidad no las hay. Por lo tanto, en los procedimientos de trabajo de los CIMD y en los protocolos debe quedar precisado cómo se tiene planeado evitar este tipo de error.

A pesar de la existencia de los CIMD, hay que tener en cuenta que tan-

to el promotor como los investigadores son los responsables últimos de que el ensayo clínico se lleve a cabo de una manera apropiada, pero siempre teniendo en cuenta que la terminación temprana debe centrarse en razones relacionadas con la eficacia y la seguridad de las intervenciones del estudio.

5. IMPLICACIONES OPERATIVAS

Desde un punto de vista operativo, los protocolos de los ensayos clínicos deberían incluir una sección que detallase los procedimientos aplicables en previsión de que el estudio sea interrumpido prematuramente. Los puntos a describir en este apartado deberían incluir:⁴⁶ a) procedimientos para comunicarse con los sujetos del estudio y establecer visitas de fin del estudio; b) procedimientos para comunicarlo rápidamente a los CEI; c) plan para derivar a los pacientes a otros tratamientos alternativos en caso de falta de eficacia o daño; d) preparación de un formulario de consentimiento informado para inclusión en una fase de extensión abierta (no enmascarada) a largo plazo, con el objetivo de minimizar el lapso de tiempo para derivar al paciente a recibir una terapia eficaz; e) procedimientos para recoger de manera rápida los datos pendientes, visitas pendientes y datos fuente para adjudicación de eventos; f) procedimientos para agilizar la evaluación de las adjudicaciones de eventos pendientes, manteniendo los estándares de calidad en la adjudicación; g) plan de confidencialidad que permita facilitar la información necesaria para tratar a los pacientes adecuadamente sin poner en peligro la integridad

del estudio, la presentación o publicación de los resultados.

6. IMPLICACIONES REGULADORAS

De acuerdo con las Normas de Buena Práctica Clínica,⁴⁷ si un ensayo finaliza prematuramente, el promotor deberá informar rápidamente al investigador/institución y a las autoridades reguladoras, tanto de la finalización como de las razones que la motivaron. Además, «el promotor o el investigador/institución deberán informar rápidamente al CEI y facilitarle la justificación de la finalización o suspensión, tal y como especifiquen los requisitos legales pertinentes».⁴⁷ Cuando se finaliza prematuramente un ensayo clínico, el promotor deberá asegurarse de que los informes del mismo se preparan y se facilitan a las agencias reguladoras. Tal y como se especifica en la legislación vigente,⁴⁸ en la solicitud de registro de un nuevo medicamento debe incluirse «toda la información pertinente para la evaluación del medicamento correspondiente, tanto si resulta favorable como desfavorable al producto. En concreto, deberán ofrecerse todos los datos pertinentes acerca de todas las pruebas o ensayos clínicos farmacotxicológicos o clínicos incompletos o abandonados relativos al medicamento y/o ensayos completos relacionados con indicaciones terapéuticas no cubiertas por la solicitud».

La evaluación de los datos por parte de las autoridades reguladoras, particularmente si el motivo ha sido debido a problemas de seguridad, debe realizarse con prontitud y tomando en consideración la totalidad de las pruebas disponi-

bles, tanto en el ensayo en cuestión como en el resto de ensayos clínicos que puedan aportar pruebas directas o indirectas sobre el problema detectado, pudiendo ser necesario adoptar medidas cautelares previas a tomar una decisión final sobre el medicamento. Cuando se sospeche un efecto de clase, la revisión del problema identificado en un ensayo puede tener que realizarse en conjunto para todos los fármacos del mismo grupo terapéutico. En caso de medicamentos autorizados, las medidas reguladoras pueden incluir: modificación de las indicaciones, inclusión de nuevas precauciones o contraindicaciones, paso a prescripción médica restringida (v.gr., uso hospitalario, diagnóstico hospitalario, especial control médico), o incluso suspensión o revocación de la autorización de comercialización.⁴⁸

7. CONCLUSIONES

Como hemos visto a lo largo del capítulo, cada vez es más frecuente la terminación prematura de los ensayos clínicos fundamentalmente debido a un supuesto beneficio. Tanto los investigadores, como los pacientes o las organizaciones de pacientes, los CEI y los promotores de los estudios pueden tener diferentes puntos de vista, pero al final, pueden existir factores que favorezcan la toma de decisión de interrumpir anticipadamente un ensayo clínico. Como ejemplos se han mencionado el gran impacto que tiene en publicidad o en las publicaciones en las revistas científicas, sin menospreciar el ahorro que puede suponer la terminación prematura de un ensayo, o el estar tratando a pacientes con un tratamiento que parece no ser el mejor. Como consecuen-

cia, se puede producir una sobrestimación del efecto que haga una valoración del balance riesgo/beneficio inadecuada, e incluso llevar a implementar en la práctica clínica un tratamiento insuficientemente contrastado. Así pues, tanto los promotores como los CIMD tienen que tomar la difícil decisión de equilibrar sus obligaciones éticas con los sujetos que están participando en el ensayo (ofrecer el tratamiento activo a los pacientes que están en el grupo de placebo) con sus obligaciones para los futuros pacientes, mediante la obtención de datos precisos y exactos. Ciertos estudios de simulación estadística¹⁹ han observado que los ensayos clínicos pueden sobrestimar la magnitud del efecto del tratamiento dependiendo del momento en que se decide interrumpirlo (es decir, en función del número de sujetos incluidos con respecto al planeado o el número de eventos esperados).

Los criterios para interrumpir prematuramente un ensayo clínico deben ser muy exigentes tanto en términos de error alfa asumido como de magnitud del efecto. Esta situación solo suele

encontrarse con un número de eventos acumulados superior a 200. Por otra parte, también debe ser tenido en cuenta que tanto el ajuste como la precisión de la estimación (o el valor de p) —basados en el número de análisis intermedios de los datos (utilizando métodos conocidos como funciones de gasto de alfa)— pueden proporcionar una comprensión del verdadero efecto del tratamiento en los ensayos clínicos que terminan de forma prematura. Por último, aunque no menos importante, la terminación prematura de ensayos confirmatorios de eficacia (fase III) para registro limita la información sobre sus efectos adversos

En conclusión, hay que ser consciente de los sesgos que puede implicar el interrumpir un ensayo clínico de forma prematura. En los protocolos se tienen que prever medidas que minimicen esta posibilidad y considerar el daño potencial que se puede hacer a los futuros pacientes con la decisión de terminar un ensayo de forma precipitada.

REFERENCIAS

1. Von Elm E, Rollin A, Blume A, Huwiler K, Witschi M, Egger M. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly*. 2008; 138: 197-203.
2. Blumle A, Antes G, Schumacher M, Just H, von Elm E. Clinical research projects at a German medical faculty: follow-up from ethical approval to publication and citation by others. *J Med Ethics*. 2008; 34: e20.
3. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005; 294: 2203-9.
4. Hedenmalm K, Johansson A, Bäckman K, Öhagen P. Prematurely ended phase III trial in Sweden during the years 2002-2008. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011; 67: 869-75.
5. Kasenda B, von Elm EB, You J, et al. Learning from failure – rationale and design for a study about discontinuation of randomized trials (DISCO study). *BMC Med Res Methodol*. 2012; 12: 131.
6. Lièvre M, Ménard J, Bruckert E, et al. Premature discontinuation of clinical trial for reasons not related to efficacy, safety, or feasibility. *BMJ*. 2001; 322: 603-6.
7. McDonald AM, Knight RC, Campbell MK, et al. What influences recruitment to randomised controlled trials? A review of trials funded by two UK funding agencies. *Trials*. 2006; 7: 9.
8. Toerien M, Brookes ST, Metcalfe C, et al. A review of reporting of participant recruitment and retention in RCTs in six major journals. *Trials*. 2009; 10: 52.
9. Cheng SK, Dietrich MS, Dilts M. A sense of urgency: evaluating the link between clinical trial development time and the accrual performance of cancer therapy evaluation program (NCI-CTEP) sponsored studies. *Clin Cancer Res*. 2010; 16: 5557-63.
10. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 699-709.
11. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004; 32: 858-73.
12. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1332-41.
13. Sepsis treatment in the emergency department: an evidence-based review. *Medscape Emergency Medicine*. 2009. Disponible en: <http://www.medscape.org/viewarticle/587247>. Consultado el 6 de junio de 2013.
14. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al; PROWESS-SHOCK Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2055-64.
15. Abraham E, Konrad R, Opal S, et al. Efficacy and safety of Tifacogin (Recombinant Tissue Factor Pathway Inhibitor) in severe sepsis. A Random-

- ized controlled trial JAMA. 2003; 29: 238-47.
16. Wheatley K, Clayton D. Be skeptical about unexpected large apparent treatment effect: the case of an MRC AML 12 randomization. *Control Clin Trials*. 2003; 24: 66-70.
 17. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects. Systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010; 303: 1180-7.
 18. Bassler D, Ferreira-Gonzalez I, Briel M, et al. Systematic reviewers neglect bias that results from trials stopped early for benefit. *J Clin Epidemiol*. 2007; 60: 869-73.
 19. Pocock SJ, Hughes MD. Practical problems in interim analyses, with particular regard to estimation. *Control Clin Trials*. 1989; 10(Suppl 4): 209S-21S.
 20. Laupacis A, Connolly SJ, Gent M, et al. How should results from completed studies influence ongoing clinical trials? The CAFA Study experience. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 818-22.
 21. Thistle P, Spitzer RF, Glazier RH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of combined nevirapine and zidovudine compared with nevirapine alone in the prevention of perinatal transmission of HIV in Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 111-9.
 22. Jitlal M, Khan I, Lee SM, Hackshaw A. Stopping clinical trials early for futility: retrospective analysis of several randomised clinical studies. *Br J Cancer*. 2012; 107: 910-7.
 23. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infant. *J Pediatr*. 2005; 146: 632-7.
 24. Watterberg K, PROPHET Study group. Prophylaxis of early adrenal insufficiency (AI) to prevent BPD: multicenter trial. *Pediatr Res*. 2004; 55: 465A.
 25. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Eng J Med*. 2008; 358: 2545-59.
 26. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009; 373: 1765-72.
 27. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Eng J Med*. 2007; 357: 2109-22.
 28. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al. Dronedronone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011; 365: 2268-76.
 29. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ et al. Dronedronone Study Group. Increased mortality after dronedronone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2678-87.
 30. Multaq. Ficha Técnica Autorizada. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/>. Consultado el 10 de junio de 2013.
 31. Roberts I, Yates D, Sandercock P, et al. Effect of intravenous cortico-

- steroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 1321-8.
32. Todd J, Heyderman RS, Musoke P, et al. When enough is enough: how the decision was made to stop the FEAST trial: data and safety monitoring in an African trial of fluid expansion as supportive therapy (FEAST) for critically ill children. *Trials*. 2013; 14: 85.
 33. Smith MR, Manola J, Kaufman DS. Celecoxib versus placebo for men with prostate cancer and a rising serum prostate-specific antigen after radical prostatectomy and/or radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2723-8.
 34. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf. Consultado el 10 de junio de 2013.
 35. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics*. 1979; 35: 549-56.
 36. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer*. 1976; 34: 585-612.
 37. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrics*. 1983; 70: 659-63.
 38. Bassler D, Montori VM, Briel M, et al. Reflections on meta-analyses involving trials stopping early for benefit: Is there a problem and if so, what is it? *Stat Methods Med Res*. 2013; 22: 159-68.
 39. Mueller PS, Montori VM, Bassler D, et al. Ethical issues in stopping randomized trials early because of apparent benefit. *Ann Intern Med*. 2007; 146: 878-81.
 40. Snapinn S, Chen MG, Jiang Q, Koutsoukos T. Assessment of futility in clinical trials. *Pharm Stat*. 2006; 5: 273-81.
 41. DeMets DL. Futility approaches to interim monitoring by data monitoring committees. *Clin Trials*. 2006; 3: 522-9.
 42. Guideline on data monitoring committees (2005) EMEA/CHMP/EWP/5872/03. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003635.pdf. Consultado el 10 de junio de 2013.
 43. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2457-71. (Erratum, *N Engl J Med*. 2007; 357: 100)
 44. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007; 357:28-38.
 45. Drazen JM, Alastair JJW. Don't mess with the DSMB. *N Engl J Med*. 2010; 363: 477-8.
 46. Zannad F, Gattis Stough W, McMurray JJ, et al. When to stop a clinical trial early for benefit: lessons learned and future approaches. *Circ Heart Fail*. 2012; 5: 294-302.
 47. Normas de Buena Práctica Clínica. CPMP/ICH/135/95. Disponible en: <http://ichgcp.net/pdf/ich-gcp-es>.

- pdf. Consultado el 10 de junio de 2013.
48. Real Decreto 1345/2007 de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. BOE n.º 267 de 7 de noviembre.