

# Ensayos clínicos en oncología: fundamentos, innovaciones y perspectivas futuras

*Clinical trials in oncology: fundamentals, innovations, and future perspectives*

Nadia Saoudi González, Elena Élez Fernández

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona

## Resumen

La investigación clínica en oncología está evolucionando rápidamente gracias a la medicina de precisión, los avances en el conocimiento biológico del cáncer, el desarrollo de biomarcadores más precisos y la disponibilidad de un mayor número de tratamientos, entre otros. En este contexto, el diseño de los ensayos clínicos debe evolucionar en paralelo, ya que, si bien los enfoques tradicionales siguen siendo esenciales, presentan limitaciones en el marco actual de la oncología personalizada. La aparición de protocolos maestros ha permitido introducir terapias dirigidas de manera más eficaz y rápida, facilitando el tratamiento de pacientes con alteraciones moleculares poco frecuentes. Asimismo, la incorporación de *endpoints* digitales y de los resultados reportados por los pacientes contribuye a un diseño de ensayos clínicos más centrado en el paciente, un aspecto clave y esencial para dar sentido al desarrollo farmacológico. Persisten, no obstante, desafíos relacionados con la equidad en el acceso a los ensayos clínicos y con la limitada representatividad de la población general, incluyendo pacientes con comorbilidades. En este escenario, el papel de los comités moleculares, la ampliación de los criterios de inclusión y el apoyo de herramientas de inteligencia artificial pueden contribuir a mejorar estas limitaciones y avanzar hacia ensayos clínicos más equitativos y representativos.

### Palabras clave:

Ensayos clínicos oncológicos. Oncología de precisión. Biomarcadores. Protocolos maestros. Resultados reportados por los pacientes (PRO).

## Abstract

Clinical research in oncology is rapidly evolving, driven by precision medicine, advances in the biological understanding of cancer, the development of more accurate biomarkers, and the availability of an increasing number of therapeutic options. In this context, clinical trial design must evolve in parallel, as traditional approaches, while still essential, present limitations within the current framework of personalized oncology. The emergence of master protocols has enabled the more efficient and rapid introduction of targeted therapies, facilitating the treatment of patients with rare molecular alterations. Likewise, the incorporation of digital endpoints and patient-reported outcomes contributes to a more patient-centered clinical trial design, a key and essential aspect for giving meaning to contemporary drug development. Nevertheless, challenges related to equitable access to clinical trials and the limited representativeness of the general population, including patients with comorbidities, persist. In this setting, the role of molecular tumour boards, the expansion of eligibility criteria, and the support of artificial intelligence tools may help overcome these limitations and advance toward more equitable and representative clinical trials.

### Keywords:

Oncology clinical trials. Precision oncology. Biomarkers. Master protocols. Patient-reported outcomes (PROs).

*Conflicto de intereses:* N. S. G. has received travel and accommodation expenses from Merck and Amgen. She has also participated in Speakers' Bureaus for Amgen and Medistream (OncoBites). E. E. has received personal honoraria from Agenus, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Cure Teq AG, GlaxoSmithKline, Hoffman La - Roche, Janssen, Johnson&Johnson, Lilly, Medscape, Merck Serono, MSD, Nordic Group BV, Novartis, Organon, Pfizer, Pierre Fabre, Repare Therapeutics Inc., RIN Institute Inc., Rottapharm Biotech, Sanofi, Seagen International GmbH, Servier, and Takeda.

*Inteligencia artificial:* los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Saoudi González N, Élez Fernández E. Ensayos clínicos en oncología: fundamentos, innovaciones y perspectivas futuras. Rev Cáncer 2025;39(6):344-351

DOI: 10.20960/revcancer.00136

### Correspondencia:

Nadia Saoudi González. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH). Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Paseo del Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona  
e-mail: nsaoudi@vhio.net

## INTRODUCCIÓN

La investigación clínica en oncología ha experimentado una transformación profunda en los últimos años, impulsada por los avances en el conocimiento biológico del cáncer, el desarrollo de la oncología de precisión, la disponibilidad creciente de datos del mundo real (RWD, *real world data*), la irrupción de la inteligencia artificial (IA) y la aparición de terapias innovadoras. A ello se suma la necesidad creciente de integrar y acelerar estos avances para maximizar su impacto en el beneficio de los pacientes oncológicos. En este contexto, los modelos clásicos de diseño de ensayos clínicos resultan cada vez menos adecuados para un ecosistema caracterizado por la identificación de múltiples subpoblaciones de pacientes definidas por alteraciones moleculares diversas, terapias altamente selectivas y una expectativa social creciente de acceso rápido a la innovación terapéutica (1).

Si bien los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCT, *randomized controlled trials*) continúan siendo la referencia metodológica, su viabilidad es limitada en numerosos escenarios, como pacientes con alteraciones moleculares poco frecuentes, terapias con mecanismos de acción innovadores o contextos éticos en los que un brazo control clásico puede resultar complejo. En este capítulo se revisan los fundamentos clásicos de los ensayos clínicos en oncología, analizando sus principales retos, así como las oportunidades para incorporar diseños innovadores, nuevos objetivos primarios, el papel emergente de la IA, consideraciones de equidad y la contribución de los comités moleculares en la toma de decisiones clínicas.

## FUNDAMENTOS CLÁSICOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS: DEL ENSAYO CLÍNICO DE FASE 0 AL DE FASE IV

En los ensayos clínicos de fase I, donde nuevas moléculas se testan por primera vez en pacientes oncológicos, el objetivo principal es identificar las toxicidades limitantes de dosis (DLT, del inglés *Dose Limited Toxicity*) para definir la dosis máxima tolerada (MTD, del inglés *Maximum Tolerated Dose*) o la dosis biológicamente óptima, con el fin de establecer la dosis recomendada para fase II. Estos estudios deben iniciarse con una dosis segura, minimizar la exposición de pacientes a niveles infraterapéuticos, escalar rápidamente cuando no se observan toxicidades y de forma más conservadora cuando estas aparecen, evaluando tanto toxicidades agudas como tardías. En la escalada de dosis en fase I coexisten diversos enfoques principales. El diseño 3 + 3 clásico ajusta la dosis en función de las DLT observadas y aspira a identificar un nivel de toxicidad aceptable (generalmente 20-25 %), ofre-

ciendo una estrategia simple, segura y con buena capacidad para caracterizar toxicidades relevantes en cohortes relativamente amplias (2). Por otro lado, los diseños basados en modelos, como el CRM (del inglés, *Continual Reassessment Method*), utilizan toda la información acumulada para estimar la probabilidad de toxicidad por nivel de dosis y seleccionar de forma más eficiente la dosis óptima. Estos métodos, basados en inferencia bayesiana, pueden mejorar la precisión en la identificación del MTD, pero requieren mayor complejidad estadística y mecanismos de control –como *escalation with overdose control*– para evitar la asignación de pacientes a niveles potencialmente tóxicos cuando el modelo es incorrecto (3). En el caso de terapias dirigidas e inmunoterapias, la relación dosis-efecto no siempre es lineal, lo que ha impulsado el interés en utilizar biomarcadores biológicos como criterios alternativos para guiar la escalación. Dentro de este contexto surgen los ensayos de fase 0, estudios con muy pocos pacientes incluidos, diseñados para evaluar si un agente modula su diana molecular a dosis mínimas, sin el objetivo de determinar la dosis recomendada (4).

Los ensayos de fase II buscan detectar señales preliminares de actividad antitumoral para decidir si un nuevo tratamiento debe proseguir su desarrollo farmacológico. Se diseñan definiendo tres parámetros estadísticos clave: el efecto esperado, el error de tipo I y el error de tipo II. Al emplear *endpoints* más tempranos, como la tasa de respuesta o la supervivencia libre de progresión (SLP), permiten tamaños muestrales más pequeños y tiempos más cortos. Los diseños clásicos de un solo brazo comparan la actividad observada con tasas históricas, y los modelos de dos etapas –como Simon– permiten detener precozmente el estudio si no se observa eficacia (5). Cuando los resultados de un solo brazo serían difíciles de interpretar –por ejemplo, con fármacos citostáticos o combinaciones donde uno de los agentes ya es activo–, se utilizan diseños aleatorizados de cribado, que comparan el tratamiento experimental con un control para evaluar actividad con criterios menos exigentes que en fase III (6). Otros enfoques incluyen los diseños de selección, útiles para elegir entre varios esquemas experimentales testados al mismo tiempo, y los diseños guiados con biomarcadores, que permiten explorar la eficacia diferencial según perfiles moleculares de los pacientes, sin restringir inicialmente la inclusión (7).

Los ensayos clínicos de fase III constituyen la comparación definitiva entre tratamientos y son los responsables de generar la evidencia necesaria para modificar la práctica clínica. Por ello, se diseñan con una tasa muy baja de falsos positivos (habitualmente un error de tipo I unilateral del 2,5 %) y alta potencia (80-90 %), lo que exige tamaños muestrales grandes –a menudo de cientos o miles de pacientes– inversamente proporcionales al efecto

clínico esperado y determinados por el número de eventos cuando el objetivo es un desenlace tiempo-a-evento. La aleatorización 1:1, idealmente ejecutada justo antes del inicio del tratamiento, y la estratificación según variables pronósticas relevantes ayudan a equilibrar los brazos y reducir sesgos. Los ensayos de no inferioridad, por su parte, buscan demostrar que un nuevo tratamiento – más seguro o conveniente– no es clínicamente inferior al estándar, lo que implica márgenes estrictos y tamaños muestrales incluso mayores.

En los ensayos clínicos aleatorizados, la elección del objetivo primario debe reflejar el objetivo del estudio: en fase III debe medir el beneficio clínico directo –es decir, cómo el paciente vive, se siente o funciona– o bien un subrogado validado de este. La supervivencia global (SG) es el estándar al representar inequívocamente beneficio para el paciente, aunque puede requerir estudios más largos y numerosos, y su interpretación puede complicarse por *crossover*, tratamientos posteriores o mortalidad competitiva por otras causas (8,9). La SLP es una medida de actividad biológica más temprana, pero no siempre refleja beneficio clínico directo y puede verse afectada por sesgos de evaluación (cuando por ejemplo los brazos del ensayo se evalúan con distinta frecuencia) o cuando los pacientes que abandonan por toxicidad se censuran, por lo que genera diferencias artificiales en el riesgo de progresión. Las tasas de respuesta tumoral resultan útiles para mostrar actividad en estudios de fase II, pero rara vez constituyen objetivos primarios en los ensayos clínicos de fase III. Los resultados reportados por los pacientes (PRO, del inglés *patient reported outcomes*) permiten captar beneficio sintomático o toxicidad desde la perspectiva del paciente y deben incluirse cada vez más como parte

de los objetivos primarios en ensayos clínicos de fase III cuando el objetivo es mejorar síntomas o calidad de vida (10). En algunos escenarios, *endpoints* más funcionales –como la supervivencia libre de cirugías ablativas como laringectomía o de cistectomía o el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional ECOG– representan beneficios clínicos directos claros. La tabla I resume los principales *endpoints* con sus ventajas e inconvenientes.

Los ensayos clínicos de fase IV en oncología desempeñan un papel esencial en la farmacovigilancia poscomercialización, permitiendo detectar efectos adversos que sean poco frecuentes, aparecen en subgrupos específicos o emergen tras exposiciones prolongadas, aspectos que no siempre se capturan en los ensayos previos al registro. En esta etapa cobra relevancia el RWD como complemento a la información obtenida en ensayos (11).

## INCORPORACIÓN DE BIOMARCADORES, NUEVOS ENDPOINTS EN DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS Y PRO

### Incorporación de biomarcadores y nuevos endpoints en diseño de ensayos clínicos

La selección adecuada del *endpoint* primario es crítica en el diseño de ensayos clínicos, pues de ello dependen tanto el tamaño muestral requerido como la interpretación reguladora de los resultados terapéuticos del ensayo. En este contexto, la incorporación de biomarcadores, que pueden ayudar a la selección de pacientes en la oncología de precisión, desempeña un papel clave en el diseño de

Tabla I. *Endpoints* clásicos en ensayos clínicos

Endpoint	Definición	Ventajas	Limitaciones
Supervivencia global (SG)	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa	Beneficio clínico directo; interpretación inequívoca	Requiere estudios largos y grandes; influida por tratamientos posteriores
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo desde aleatorización hasta la progresión tumoral o muerte	Más temprana que SG; menor tamaño muestral; no influenciada por <i>crossover</i>	No siempre refleja beneficio clínico; posible sesgo de evaluación; interpretación equivoca
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)	Tiempo desde aleatorización hasta la recaída o muerte	Relevante en escenarios potencialmente curables	No siempre se traduce en mejora de SG
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	Proporción de pacientes con respuestas completas o parciales confirmadas	Señal temprana de actividad antitumoral; ensayos de un solo brazo	No mide duración ni impacto clínico real
Resultados reportados por pacientes (PRO)	Síntomas, calidad de vida y funcionalidad percibidos por el paciente	Perspectiva directa del paciente; complemento esencial a <i>endpoints</i> clásicos	Definición y análisis complejos; cambios clínicamente relevantes difíciles de cuantificar

ensayos clínicos. Los biomarcadores pueden ser pronósticos, cuando distinguen subgrupos con diferente evolución clínica independientemente del tratamiento, o predictivos, cuando identifican aquellos pacientes que obtendrán un mayor beneficio del fármaco experimental (12). Cuando existe evidencia sólida de que el tratamiento exclusivamente funciona en pacientes biomarcador-positivos, se utilizan diseños de enriquecimiento, que restringen la inclusión a dicha población y reducen el tamaño muestral necesario. Si aún se desconoce si el beneficio difiere según la condición del biomarcador, se aplican diseños estratificados, en los que tanto pacientes biomarcadores positivos como negativos son aleatorizados, permitiendo evaluar el efecto del tratamiento en cada subgrupo y en la población global (13). Estas estrategias requieren asegurar previamente la validez analítica del test y su adecuada implementación maximiza la probabilidad de recomendar el tratamiento solo a quienes realmente se benefician, optimizando así la precisión terapéutica en oncología.

La oncología de precisión ha introducido criterios de valoración ligados a biomarcadores. Un ejemplo es la presencia de enfermedad mínima residual detectada como ADN tumoral circulante (ctDNA) en el contexto posquirúrgico, que predice la supervivencia a largo plazo en cáncer de colon y otros tumores (14,15). En este contexto de oncología de precisión, los *endpoints* subrogados surgen como aquellos en que los resultados del estudio usando este *endpoint* pueden predecir de forma fiable cuáles serían los resultados si se hubiera usado el *endpoint* clínico definitivo. *Endpoints* como la tasa de respuesta patológica completa en estudios neoadyuvantes (ausencia de tumor viable en la pieza quirúrgica) actúan como subrogados de resultados clínicos a largo plazo (16). No obstante, validar un biomarcador como subrogado robusto de resultados clínicos mayores requiere de una sólida evidencia correlativa. Esta relación no debe extrapolarse entre enfermedades o mecanismos de acción diversos, y no debe confundirse con la subrogación a nivel individual, que predice pronóstico, pero no garantiza que un cambio inducido por el tratamiento se traduzca en beneficio real.

### PRO y *endpoints* digitales

El auge de las tecnologías portátiles y digitales ha abierto la puerta a nuevos criterios de valoración obtenidos mediante dispositivos electrónicos, sensores y aplicaciones móviles. Estos *endpoints* digitales pueden incluir medidas objetivas y continuas de la actividad física, el sueño, la frecuencia cardíaca, ritmo circadiano, entre otros, recolectadas por *wearables* (relojes inteligentes, monitores de actividad) durante la vida cotidiana del paciente (17). Por ejemplo, en ensayos sobre calidad de vida o terapias de soporte, se puede emplear el número de pasos dia-

rios. Asimismo, algunas aplicaciones móviles permiten el seguimiento cercano de síntomas reportados en tiempo real, como dolor o estado de ánimo, que constituyen *endpoints* adicionales. Estos datos capturados pasivamente o de forma remota ofrecen una visión más dinámica y representativa del impacto de los tratamientos en la vida real. En oncología, ya es factible monitorizar en tiempo real signos vitales o efectos secundarios fuera del hospital, integrándolos luego al análisis del ensayo. La incorporación de estos *endpoints* digitales enfrenta desafíos (validación, estandarización, manejo de datos masivos, etc.), pero es una prometedora herramienta para la centralización de los ensayos clínicos en los pacientes, capturando desenlaces significativos para este de manera continua y no invasiva (18).

Los PRO incluyen medidas de calidad de vida, síntomas y otros aspectos percibidos directamente por el paciente. Tradicionalmente considerados *endpoints* secundarios, los PRO han ganado importancia para capturar el beneficio clínico real de forma integrada y centrada en el paciente. Por ejemplo, el impacto de un tratamiento en el dolor, la fatiga, el apetito o el funcionamiento diario puede recogerse mediante cuestionarios validados. Integrar PRO en ensayos aporta información sobre tolerabilidad y mejora funcional desde la perspectiva del paciente, enriqueciendo la evaluación del equilibrio entre riesgo y beneficio. De hecho, se han desarrollado iniciativas como PRO-CTCAE (*Patient-Reported Outcomes version of CTCAE*) para que los pacientes reporten síntomas tóxicos durante los ensayos, complementando la evaluación clínica tradicional (19). En la actualidad, las agencias reguladoras y los grupos académicos promueven cada vez más la inclusión de *outcomes* basados en calidad de vida y otros PRO en los ensayos clínicos con pacientes oncológicos a fin de complementar de manera centrada en el paciente resultados como la supervivencia (20).

## INNOVACIONES METODOLÓGICAS EN ENSAYOS ONCOLÓGICOS

### Protocolos maestros: *umbrella*, *basket*, *platform* y MOT

Las dificultades en el desarrollo farmacológico de nuevas terapias –como el largo intervalo entre el descubrimiento preclínico y la aprobación reguladora– hacen que, con frecuencia, surja nueva evidencia durante ese período que puede cuestionar los fundamentos sobre los que se diseñó el ensayo clínico, además de incrementar los costes económicos. La rápida evolución del conocimiento biomédico en oncología y la necesidad de integrar la medicina de

precisión han obligado a replantear y adaptar los diseños tradicionales de los ensayos clínicos (21). Los protocolos maestros integran diseños globales que permiten evaluar múltiples hipótesis dentro de un mismo ensayo estructurado, optimizando recursos y tiempo (Fig. 1).

Existen varias modalidades principales:

1. Ensayo *umbrella* (paraguas): evalúa múltiples tratamientos dirigidos dentro de una misma enfermedad, asignando a los pacientes a distintos brazos según las alteraciones moleculares de su tumor. Aunque todos comparten el mismo diagnóstico (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico), cada cohorte recibe una terapia distinta adaptada a su biomarcador. Este diseño permite estudiar en paralelo varias dianas dentro de una única entidad clínica y acelera la identificación del tratamiento óptimo para cada subperfil molecular.
2. Ensayo *basket* (cesta): evalúa una misma terapia en múltiples tumores que comparten una alteración molecular común, independientemente de su órgano de origen. Los pacientes se agrupan en cohortes por tipo de tumor, pero todos reciben el mismo fármaco dirigido a la diana compartida (por ejemplo, *BRAF* V600). Estos estudios permiten determinar si un tratamiento actúa de manera “agnóstica” frente a la diana molecular.

Un ejemplo emblemático es el ensayo de vemurafenib en tumores no melanoma con mutación *BRAF* V600, que ilustró el cambio hacia una oncología guiada por la biología del tumor más que por la histología (22).

3. Ensayo *platform* (plataforma): es un ensayo adaptativo y de larga duración que permite añadir, modificar o cerrar brazos de tratamiento a medida que aparecen nuevos datos basados en análisis interinos. Bajo un único protocolo continuo, se evalúan simultáneamente múltiples terapias dentro de una misma enfermedad, incorporando nuevos fármacos emergentes y suprimiendo precozmente aquellos ineficaces. A diferencia del diseño paraguas o de los ensayos clásicos, el estudio no finaliza con la comparación de dos tratamientos, sino que evoluciona en función de la evidencia. Un ejemplo emblemático es el ensayo RECOVERY en COVID-19, que identificó rápidamente terapias eficaces y descartó otras, en un momento de plena pandemia, cambiando la práctica clínica en tiempo récord (23). Aunque exige logística y análisis estadísticos complejos, este enfoque acelera notablemente la generación de conocimiento clínico dentro de un mismo marco operativo.
4. Ensayo maestro observacional: es la versión no intervencionista de los protocolos maestros. En lugar de asignar tratamientos, se establece un estudio amplio y estructurado en el que todos los pacien-

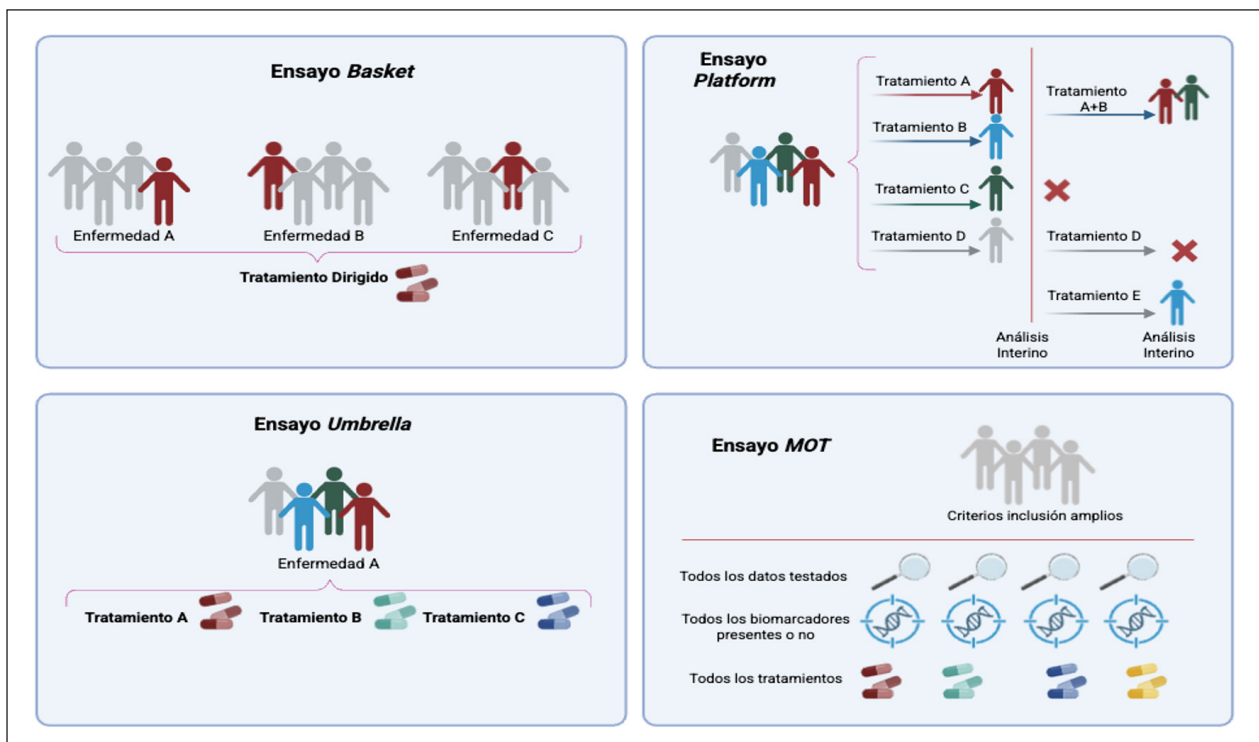


Fig. 1. Clases de protocolo maestro.

tes elegibles son seguidos longitudinalmente bajo un mismo plan de recogida de datos y muestras para estudios traslacionales. Este enfoque genera RWD de alta calidad dentro de un marco estandarizado, permitiendo análisis comparativos, la identificación de biomarcadores pronósticos y la descripción de la historia natural de la enfermedad (24). En la era de la medicina de precisión, estos protocolos observacionales complementan a los ensayos intervencionistas al capturar información valiosa de pacientes que no pueden participar en ensayos clínicos, pero reciben tratamientos diversos bajo seguimiento armonizado.

Estos diseños innovadores también plantean desafíos: requieren una coordinación estrecha entre múltiples actores (academia, industria y agencias reguladoras), así como métodos estadísticos adaptativos y una logística compleja. Aun así, su impacto ya es evidente, con cambios de práctica acelerados gracias a los resultados generados por estos ensayos multibrazo. La figura 1 ilustra gráficamente los tipos de ensayos clínicos protocolo maestro.

### Inteligencia artificial aplicada a los ensayos clínicos

La irrupción de la inteligencia artificial (IA) está transformando el diseño y la ejecución de los ensayos clínicos, aportando mejoras potenciales en todas sus fases: desde el *screening in silico* de potenciales nuevas terapias hasta la planificación del estudio y selección de pacientes, pasando por la monitorización de datos en tiempo real y el análisis de resultados. Modelos de aprendizaje automático pueden optimizar criterios de inclusión, predecir mejor la tasa de eventos y facilitar un reclutamiento más rápido y dirigido. Incluso pueden detectar desequilibrios pronósticos durante la aleatorización, permitiendo ajustes dinámicos bajo estándares como CONSORT-AI y SPIRIT-AI (25).

Durante la conducción del ensayo, la IA permite una monitorización mucho más continua y objetiva. Algoritmos aplicados a imágenes radiológicas identifican y cuantifican lesiones con menos variabilidad que la evaluación humana por criterios RECIST, y los sensores portátiles generan grandes volúmenes de datos fisiológicos que la IA interpreta para anticipar toxicidades o cambios clínicos. Estos avances sugieren que nuevos tipos de datos podrían revelar efectos de tratamiento que antes podrían pasar inadvertidos.

A pesar de su potencial, el uso de IA exige cautela: requiere algoritmos explicables, datos de alta calidad y medidas éticas sólidas para evitar sesgos o interpretaciones erróneas. Aun así, la evidencia inicial indica que puede reducir tiempos y costes en el desarrollo de fármacos.

### Ensayos N-of-1

En la era de la oncología de precisión, los ensayos *N-of-1* han resurgido como una herramienta útil para evaluar terapias altamente personalizadas cuando la evidencia convencional es imposible de generar, como ocurre en tumores extremadamente poco frecuentes o en pacientes con alteraciones moleculares excepcionales. En esencia, los ensayos *N-of-1* suponen un cambio del modelo tradicional “centrado en el fármaco” hacia un modelo “centrado en el paciente”, y representan una oportunidad excepcional para acelerar el desarrollo de fármacos oncológicos en la era de la medicina de precisión. En lugar de comparar grupos, el propio paciente puede actuar como su control o hacer escalada de dosis intrapaciente en un solo paciente guiada por farmacocinética, lo que permite ajustes individualizados y decisiones rápidas basadas en farmacocinética, respuesta molecular o aparición de resistencias. Este enfoque ha demostrado su valor en varios casos oncológicos reales: por ejemplo, la escalada intrapaciente y guiada por farmacocinética de selitrectinib en pacientes con fusiones NTRK resistentes a larotrectinib, o el uso personalizado de selpercatinib en tumores con RET tras progresión a multicitinasa, que logra respuestas clínicas significativas (26,27). Estos ejemplos ilustran cómo, en escenarios donde no es factible un ensayo tradicional, los *N-of-1* pueden acelerar el desarrollo de fármacos y guiar combinaciones terapéuticas de forma individualizada, convirtiéndose en un puente entre la investigación preclínica y la práctica clínica. Sin embargo, su implementación sigue enfrentando importantes retos reguladores, ya que la evidencia generada a partir de un único paciente plantea dificultades para la validación, la reproducibilidad y la toma de decisiones formales de aprobación (28).

### ACCESIBILIDAD Y EQUIDAD EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS ONCOLÓGICOS

A pesar de su papel fundamental en el avance terapéutico, solo una minoría de los pacientes con cáncer participa en ensayos clínicos; en algunos países, la cifra no alcanza el 5 % (29). Esta baja participación refleja múltiples barreras estructurales, socioeconómicas, culturales, geográficas y administrativas que limitan la representatividad de las poblaciones estudiadas. Los ensayos suelen concentrarse en grandes centros académicos, lo que presenta retos para algunos pacientes atendidos en hospitales comunitarios o zonas rurales. Además, la falta de infraestructura específica –coordinadores de estudio, sistemas electrónicos, capacidad para realizar pruebas moleculares avanzadas– dificulta la apertura de ensayos fuera de centros de referencia. La logística requerida, como desplazamientos frecuentes, permisos laborales o responsabilidades de cuidado, añade una carga significativa que desincentiva

la participación, especialmente en grupos vulnerables (30). Por ello, el papel de los comités moleculares telemáticos puede tener una importancia clave para la derivación de pacientes a centros de referencia en ensayos clínicos. Históricamente, muchos protocolos también han excluido a pacientes con comorbilidades comunes (como infección por VIH controlada, hepatitis crónica o insuficiencia renal leve), a personas mayores o a pacientes con ECOG 2, a pesar de que representan una proporción sustancial de la población real atendida en oncología. En este contexto, la iniciativa conjunta de ASCO y Friends of Cancer Research ha abogado por ampliar los criterios de elegibilidad, y ha demostrado que numerosos criterios excluyentes carecen de justificación científica sólida y reducen innecesariamente la representatividad de los ensayos (31). Las organizaciones de pacientes y los propios pacientes desempeñan un papel esencial al mejorar el acceso, la educación y la participación en ensayos clínicos, aportando una perspectiva real que ayuda a diseñar estudios más comprensibles, relevantes y centrados en sus necesidades.

## COMITÉ MOLECULAR: MOLECULAR TUMOR BOARD (MTB)

El Comité Molecular es uno de los protagonistas de la oncología de precisión. Su misión principal es garantizar que los pacientes oncológicos reciban atención personalizada mediante la integración de datos genómicos y la información clínica de cada paciente. Esto implica comprender la sensibilidad y especificidad de las pruebas “multiómica”, así como interpretar las alteraciones detectadas en función de su relevancia clínica y el contexto de cada paciente, y contextualizar la posibilidad de ensayos clínicos. La procesabilidad de estas alteraciones está en constante evolución debido a terapias dirigidas aprobadas, la apertura de nuevos ensayos clínicos con terapias dirigidas y la continua actualización de datos sobre la contribución de las alteraciones genéticas al cáncer y la respuesta a los tratamientos. Para abordar esta complejidad, el MTB reúne a expertos clínicos, que incluyen patólogos moleculares, asesores genéticos, farmacéuticos y oncólogos, entre otros (como cirujanos oncológicos, radio-terapeutas, etc.). Además, cuentan con la colaboración de bioestadísticos, bioinformáticos, epidemiólogos y científicos traslacionales. La posibilidad gracias al desarrollo de nuevas tecnologías de telecomunicaciones de la realización del MTB de manera virtual permite la participación de diferentes centros oncológicos, que ayuda a la accesibilidad de los ensayos clínicos a la población, así como la integración de diversas especialidades, lo que brinda la oportunidad de conectar centros oncológicos más pequeños con instituciones especializadas en ensayos clínicos (32). Esta colaboración amplía las opciones terapéuticas para los pacientes independientemente de su región geográfica. Los expertos

del MTB analizan cada caso individualmente, teniendo en cuenta no solo los datos genómicos o multiómicos, sino integrando la información clínica sobre comorbilidades, tolerancia de tratamientos previos, evolución del cáncer del paciente, situación social, objetivos terapéuticos y preferencias del paciente, entre otros. El objetivo es comprender a fondo los mecanismos moleculares de la enfermedad en el contexto de la complejidad de la enfermedad oncológica y el paciente individual, pudiendo ofrecer la mejor estrategia terapéutica, ya sea dentro o fuera de un ensayo clínico. El enfoque integral y colaborativo del MTB es fundamental para garantizar que los pacientes reciban la recomendación terapéutica más adecuada y personalizado en función de su perfil genómico y su situación clínica.

## CONCLUSIONES Y VISIÓN FUTURA

Un reto crucial en oncología es lograr que los hallazgos de los ensayos clínicos se traduzcan rápidamente en beneficios reales para los pacientes. Sin embargo, este proceso suele ser lento: muchos estudios tardan años en publicarse –o ni siquiera llegan a hacerlo–, lo que retrasa su incorporación en guías clínicas y su posterior incorporación en la clínica.

La representatividad limitada de ciertas poblaciones en los ensayos también dificulta la adopción de resultados en la práctica: cuando los participantes no reflejan a la población real (ancianos, pacientes con comorbilidades, ECOG 2), los oncólogos pueden dudar de la aplicabilidad de las recomendaciones. La ampliación de criterios de elegibilidad, el uso de datos del mundo real y diseños como los MOT ayudan a cerrar esta brecha. Además, factores como los costes, el acceso a terapias innovadoras y la infraestructura necesaria condicionan que los avances lleguen efectivamente a los pacientes. En última instancia, traducir la evidencia en práctica clínica requiere transparencia, actualización ágil de guías, formación profesional y políticas que garanticen acceso equitativo.

El diseño de ensayos clínicos en oncología ha evolucionado para responder a los desafíos de la oncología de precisión. Aunque los principios clásicos siguen siendo fundamentales, la definición de beneficio clínico se ha ampliado para incluir nuevos *endpoints*, métricas digitales y resultados centrados en el paciente. Innovaciones como los protocolos maestros, la integración de datos del mundo real y la inteligencia artificial están acelerando la generación de evidencia, aunque plantean retos en cuanto a calidad, interpretación y formación. Además, la integración de biomarcadores en el diseño de ensayos clínicos es fundamental para el correcto avance en la oncología de precisión y escoger el tratamiento para el paciente específico en el momento dado.

El futuro apunta hacia ensayos más flexibles, digitales y continuos, con monitorización remota, análisis en tiempo real e integración de IA en los procesos. La prioridad será mantener a los pacientes en el centro: mejorar la representatividad, facilitar la participación y medir *endpoints* realmente importantes para quienes viven con cáncer. La frontera entre investigación y práctica clínica será cada vez más difusa, generando un ciclo de aprendizaje continuo donde los datos del mundo real alimentan la investigación traslacional, y los resultados regresan rápidamente al cuidado clínico. Este avance requerirá colaboración estrecha entre clínicos, bioestadísticos, científicos de análisis de datos, investigadores preclínicos, agencias reguladoras y asociaciones de pacientes. La experiencia adquirida durante la pandemia ha demostrado que es posible acelerar la evidencia científica sin sacrificar rigor, marcando el camino para la próxima generación de investigación oncológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brant JM, Visovsky C, Wei SH, et al. Clinical trial design and drug approval in oncology: A Primer for the Advanced Practitioner in Oncology. *J Adv Pract Oncol*;11(7):736-51. DOI: 10.6004/jadpro.2020.11.7
2. Liu S, Yuan Y. Bayesian optimal interval designs for phase I clinical trials. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat* 2015;64(3):507-23. DOI: 10.1111/RSSC.12089
3. Kurzrock R, Lin C-C, Wu T-C, et al. Moving Beyond 3+3: The Future of Clinical Trial Design. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2021 Jun;(41):e133-44. DOI: 10.1200/EDBK\_319783
4. Murgo AJ, Kummar S, Rubinstein L, et al. Designing phase 0 cancer clinical trials. *Clin Cancer Res* 2008 Jun 15;14(12):3675. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4560
5. Torres-Saavedra PA, Winter KA. An Overview of Phase 2 Clinical Trial Designs. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;112(1):22-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.1700
6. Korn EL, Freidlin B. Clinical Trial Designs in Oncology. *Abeloff's Clinical Oncology* 2020;1296-307.e2. DOI: 10.1016/B978-0-323-47674-4.00018-9
7. Gallo P, Chuang-Stein C, Dragalin V, et al. Adaptive designs in clinical drug development--an Executive Summary of the PhRMA Working Group. *J Biopharm Stat* 2006;16(3):275-83. DOI: 10.1080/10543400600614742
8. Freidlin B, Abrams JS, Korn EL. New challenges for comparative effectiveness in oncology: choice of primary end points for randomized clinical trials. *J Comp Eff Res* 2013;2(5):469-81. DOI: 10.2217/ce.13.50
9. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2439-42. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.6056
10. Alonso-Caballero J, Ferrer-Fores M. Resultados reportados por los pacientes (PROs). Madrid: Ergon;2017. Disponible en: [https://fundaciongasparcasa.org/wp-content/uploads/2021/02/Monografia-4-Politica\\_Resultados-reportados-por-los-pacientes.pdf](https://fundaciongasparcasa.org/wp-content/uploads/2021/02/Monografia-4-Politica_Resultados-reportados-por-los-pacientes.pdf)
11. Cesana BM, Biganzoli EM. Phase IV Studies: Some Insights, Clarifications, and Issues. *Curr Clin Pharmacol* 2018;13(1):14-20. DOI: 10.2174/1574884713666180412152949
12. Ballman K V. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol* 2015;33(33):3968-71. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3651
13. Matsui S, Crowley J. Biomarker-Stratified Phase III Clinical Trials: Enhancement with a Subgroup-Focused Sequential Design. *Clin Cancer Res* 2018;24(5):994-1001. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1552
14. Nakamura Y, Watanabe J, Akazawa N, et al. ctDNA-based molecular residual disease and survival in resectable colorectal cancer. *Nat Med* 2024;30(11):3272-83. DOI: 10.1038/s41591-024-03254-6
15. Dasari A, Morris VK, Allegra CJ, et al. ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal-Anal Task Forces whitepaper. *Nat Rev Clin Oncol* 2020 Dec;17(12):757-770. DOI: 10.1038/s41571-020-0392-0
16. Antonini M, Mattar A, Pereira TM, et al. Pathologic complete response and breast cancer survival post-neoadjuvant chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *Heliyon* 2025;11(10):e43069. DOI: 10.1016/j.heliyon.2025.e43069
17. Landers M, Dorse R, Saria S. Digital Endpoints: Definition, Benefits, and Current Barriers in Accelerating Development and Adoption. *Digit Biomark* 2021;5(3):216-23. DOI: 10.1159/000517885
18. Erdemli G, Murphy T, Walinsky S. Regulatory considerations for successful implementation of digital endpoints in clinical trials for drug development. *npj Digital Medicine* 2025 8:1 2025;8(1):142. DOI: 10.1038/s41746-025-01513-5
19. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9). DOI: 10.1093/jnci/dju244
20. Pe M, Voltz-Girolt C, Bell J, et al. Using patient-reported outcomes and health-related quality of life data in regulatory decisions on cancer treatment: highlights from an EMA-EORTC workshop. *Lancet Oncol* 2025;26(6):687-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00150-0
21. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nature Medicine* 2023 29:1 2023;29(1):49-58. DOI: 10.1038/s41591-022-02160-z
22. Hyman DM, Blay J-Y, Chau I, et al. VE-BASKET, a first-in-kind, phase II, histology-independent "basket" study of vemurafenib (VEM) in non-melanoma solid tumors harboring BRAF V600 mutations (V600m). *J Clin Oncol* 2014;20;32(Suppl. 15):2533-2533. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.2533
23. Abani Q, Abbas A, Abbas F, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
24. Dickson D, Johnson J, Bergan R, et al. The Master Observational Trial: A New Class of Master Protocol to Advance Precision Medicine. *Cell* 2020;180(1):9-14. DOI: 10.1016/j.cell.2019.12.009
25. Ibrahim H, Liu X, Rivera SC, et al. Reporting guidelines for clinical trials of artificial intelligence interventions: the SPIRIT-AI and CONSORT-AI guidelines. *Trials* 2021;22(1):11. DOI: 10.1186/s13063-020-04951-6
26. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol* 2018;29(8):1869-76. DOI: 10.1093/annonc/mdy137
27. Drilon A, Nagasubramanian R, Blake JF, et al. A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior trk kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov* 2017;7(9):963-72. DOI: 10.1158/2159-8290
28. Gouda MA, Buschhorn L, Schneeweiss A, et al. N-of-1 Trials in Cancer Drug Development. *Cancer Discov* 2023;13(6):1301. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-22-1377
29. Unger JM, Shulman LN, Facktor MA, et al. National Estimates of the Participation of Patients With Cancer in Clinical Research Studies Based on Commission on Cancer Accreditation Data. *J Clin Oncol* 2024;42(18):2139-48. DOI: 10.1200/JCO.23.01030
30. Ebrahimi H, Megally S, Plotkin E, et al. Barriers to Clinical Trial Implementation Among Community Care Centers. *JAMA Netw Open* 2024;7(4):e248739-e248739. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.8739
31. Ebrahimi H, Allen J, Biru Y, et al. Practical Guide to Clinical Trial Accessibility: Making Trial Participation a Standard of Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2025;45(3):e100052. DOI: 10.1200/EDBK-25-100052
32. Tsimberidou AM, Kahle M, Vo HH, et al. Molecular tumour boards -current and future considerations for precision oncology. *Natur Rev Clin Oncol* 2023;20(12):843-63. DOI: 10.1038/s41571-023-00824-4