

Ensayos clínicos a tener en cuenta en 2024

Rita Nogueiras Álvarez.

Unidad de Ensayos Clínicos. Instituto de Investigación Sanitaria Bioaraba. Vitoria-Gasteiz, España.

La revista Nature Medicine publicó a finales de 2023, como viene haciendo desde hace un tiempo cada vez que finaliza un año, un reportaje que recopila las impresiones de diferentes expertos sobre cuáles podrían ser los ensayos clínicos más prometedores del año 2024.

Este tipo de publicaciones resultan de interés ya que, además de presentar ensayos clínicos de diferentes áreas temáticas de investigación, permiten conocer novedosas intervenciones en salud.

La referencia bibliográfica del artículo mencionado es: Arnold C, Webster P. 11 clinical trials that will shape medicine in 2024. Nat Med. 2023 Dec;29(12):2964-2968.

RESUMEN

El objetivo de los ensayos clínicos es encontrar nuevos abordajes que sean seguros y eficaces para mejorar la detección, diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades.

Los ensayos clínicos son, por todo ello, una pieza clave en el avance de la investigación biomédica.

Desde hace unos años, la revista Nature Medicine elabora un reportaje al finalizar el año con aquellos ensayos clínicos que, según la opinión de diferentes expertos, podrían encontrarse entre los más destacados del año siguiente.

En el artículo que hace referencia a las predicciones para 2024 se encuentran ensayos clínicos de diferentes áreas, destacando: Oncología, Enfermedades Infecciosas o Salud Mental.

ABSTRACT

The goal of clinical trials is the discovery of new approaches to improve the detection, diagnosis, treatment and prevention of diseases in a safe and effective manner.

Clinical trials are therefore an essential cornerstone in biomedical research.

The Nature Medicine journal has been publishing for some years now a special end-of-year report describing those clinical trials that, according to the opinion of different experts, could be among the most outstanding ones for the following year.

The 2024 predictions include clinical trials from different areas, highlighting Oncology, Infectious Diseases and Mental Health.

1. Área de Cardiovascular: ensayo clínico en hipercolesterolemia familiar heterocigota

El VT-1001 es un ensayo clínico *first-in-human* fase 1b, abierto, de dosis única ascendente, que evaluará la seguridad de VERVE-101 administrado mediante infusión intravenosa a pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota, enfermedad cardiovascular aterosclerótica e hipercolesterolemia no controlada (NCT05398029) [1]. Este ensayo clínico de edición de bases de ADN *in vivo* pretende demostrar que un tratamiento de edición de bases dirigido al gen *PCSK9* (VERVE-101) podría reducir el colesterol LDL de una forma mantenida.

La hipercolesterolemia familiar heterocigota se produce por mutaciones en el gen *PCSK9*. Este gen codifica la proteína receptora de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La función de estas proteínas receptoras es eliminar el colesterol de la sangre a nivel hepático. En las personas con esta enfermedad, al disponer de una menor cantidad de receptores, se produce un incremento del colesterol LDL en sangre, lo cual favorece su depósito a nivel arterial y el desarrollo de placas de aterosclerosis. Aunque las estatinas pueden reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular en estos pacientes, la mayoría no consigue niveles óptimos de colesterol LDL con un tratamiento crónico.

VERVE-101 utiliza una tecnología de edición de bases diseñada para interrumpir la expresión del gen *PCSK9* en el hígado y reducir la *PCSK9* circulante y el colesterol LDL en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida debida a hipercolesterolemia familiar heterocigota. Este estudio está diseñado para determinar la seguridad y el perfil farmacodinámico de VERVE-101 en esta población de pacientes.

2. Oncología médica: ensayos clínicos en cáncer de mama, melanoma y cáncer de pulmón

• Cáncer de mama: tratamiento de las metástasis cerebrales con un conjugado anticuerpo- fármaco

El DESTINY-Breast12 [2] es un ensayo clínico fase 3b/4, abierto, multicéntrico e internacional que evalúa la eficacia y seguridad de trastuzumab deruxtecán, un conjugado de anticuerpo-fármaco dirigido a HER2, en participantes con cáncer de mama HER2-positivo avanzado/metastásico, con o sin metástasis cerebrales, previamente tratado, cuya enfermedad ha progresado con regímenes previos basados en anti-HER2 y que no han recibido más de 2 líneas de terapia en el contexto metastásico (excluyendo tucatinib).

En una serie de estudios previos: estudios prospectivos de tamaño poblacional limitado y series de casos prospectivas realizadas en países individuales (así como en una población mixta de pacientes con metástasis cerebrales activas y estables en los estudios DESTINY-Breast01 [3-7], DESTINY-Breast02

[8-9] y DESTINY-Breast03 [4, 10-11]), se apreciaron respuestas beneficiosas en relación a la actividad de este tratamiento, lo que apoya la realización de esta investigación con un diseño más robusto.

En el DESTINY-Breast12 serán inscritos aproximadamente unos 500 participantes en 2 grupos (250 participantes en cada uno) según la presencia o ausencia de metástasis cerebrales al inicio del estudio. Tras la interrupción de la intervención del estudio, los participantes realizarán una visita de fin de tratamiento y serán objeto de seguimiento para evaluaciones de seguridad hasta 40 (+7) días después de la interrupción de la intervención. Se realizará un seguimiento de la supervivencia y de la duración del tratamiento con cualquier terapia que sea posteriormente prescrita tras la interrupción de la intervención cada 3 meses (\pm 14 días) desde la fecha del seguimiento de seguridad hasta que ocurra cualquiera de los siguientes eventos: muerte, retirada del consentimiento o final del estudio, tal y como se define en el protocolo.

Este ensayo clínico pretende ayudar a conocer cómo ejerce su función un conjugado de anticuerpo-fármaco a nivel intracraneal y, por tanto, obtener más información sobre cómo plantear el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales.

• Inmunoterapia para el melanoma

El tratamiento actual para el melanoma resecable en estadio III es el tratamiento adyuvante anti-PD-1, que mejora la supervivencia libre de recurrencia, pero un porcentaje considerable de pacientes sufre una recaída años después de la disección terapéutica de los ganglios linfáticos, y hasta la fecha no se ha observado ningún beneficio en lo referente a la supervivencia global.

NADINA [12] es un ensayo clínico internacional (Australia, Europa y Estados Unidos) de fase 3, aleatorizado, abierto, de dos brazos, en el que se plantea incluir 420 pacientes con melanoma cutáneo en estadio III (\leq 3 metástasis en tránsito) o melanoma primario desconocido.

El ensayo NADINA pretende comparar la eficacia del ipilimumab neoadyuvante más nivolumab con la del nivolumab adyuvante en el melanoma macroscópico en estadio III. Los pacientes serán aleatorizados 1:1.

Los pacientes del brazo experimental (brazo A) recibirán 2 ciclos de 80 mg de ipilimumab neoadyuvante más 240 mg nivolumab cada 3 semanas seguidos de una disección total de los ganglios linfáticos en la semana 6 y, si procede, resección de las metástasis.

Los pacientes del brazo control (brazo B) se someterán de manera inicial a una cirugía terapéutica estándar de disección total de los ganglios linfáticos acompañada

o no por una resección de las metástasis, seguida por 12 ciclos de 480 mg de nivolumab adyuvante cada 4 semanas.

Los pacientes con respuesta patológica parcial o sin respuesta del brazo A también recibirán 480 mg de nivolumab adyuvante cada 4 semanas durante 46 semanas (11 ciclos).

En caso de mutación *BRAF* V600E/K positiva, los pacientes del brazo A con una respuesta patológica parcial o nula (>10% de tumor viable) recibirán tratamiento con dabrafenib más trametinib adyuvante durante 46 semanas.

El criterio de valoración primario será la supervivencia libre de acontecimientos, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión a melanoma irreseccable en estadio III o melanoma estadio IV, melanoma recurrente, aparición de un nuevo melanoma primario o muerte debido al melanoma o al tratamiento.

También se tendrá en cuenta el punto de vista de los pacientes al preguntarles sobre sus resultados de salud o PROs (del término en inglés *Patient-Reported Outcomes*) y se realizarán cuestionarios de calidad de vida.

- **Cáncer de pulmón: empleo de inteligencia artificial (IA) y cribado por tomografías computarizadas (TC) para un diagnóstico precoz**

El cáncer de pulmón es la principal causa de mortalidad por cáncer en Europa [13].

Un ensayo controlado aleatorizado llevado a cabo en Reino Unido (LungIMPACT) está aplicando la IA a radiografías de tórax sospechosas en el momento de su realización [14]. El estudio emplea un algoritmo de aprendizaje profundo con certificación CE de clase IIa denominado qXR que ya se utiliza de forma rutinaria en la asistencia clínica en algunos NHS Trusts. El objetivo de este estudio prospectivo y multicéntrico es evaluar si el empleo de la IA para la lectura inmediata de radiografías sospechosas y la priorización de la lista de trabajo para la revisión inmediata permite acortar el tiempo hasta la realización de una tomografía computarizada (TC) y, por tanto, en el tiempo hasta el diagnóstico de cáncer de pulmón. En evaluaciones previas, se documentó que el informe inmediato de las radiografías de tórax por los radiólogos podía conllevar una diferencia sustancial, reduciendo casi a la mitad (de 63 a 32 días) el tiempo hasta el diagnóstico [15].

Por su parte, los resultados de dos ensayos controlados, aleatorizados y a gran escala (NELSON, ensayo holandés-belga de cribado [16-18]; NLST, en Estados Unidos [19-22]) han demostrado que el cribado del cáncer de pulmón mediante TC de baja dosis puede

hacer que la detección se realice en una fase más temprana y reducir la mortalidad por cáncer de pulmón en individuos de alto riesgo [23].

El ensayo 4-IN THE LUNG RUN [24] comparará si el cribado cada 2 años es tan eficaz para prevenir muertes por cáncer como las pruebas anuales en quienes no presentan anomalías en su primera TC. El ensayo someterá a cribado a 26.000 personas en varios países europeos. Si se consigue optimizar la implantación del cribado del cáncer de pulmón, se espera que muchas personas se beneficien rápidamente de esta tecnología de cribado de alta calidad y que otras se enfrenten a menos riesgos de los previstos, disminuyéndose también los costes sanitarios.

3. Enfermedades Infecciosas

- **Vacuna de células T contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)**

Otra de las propuestas destacadas es VIR-1388-V101, un ensayo clínico de fase 1, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico en adultos de 18 a 55 años con buena salud general [25] que se está llevando a cabo en diferentes localizaciones de Estados Unidos y Sudáfrica. Su objetivo es evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de VIR-1388, una vacuna para la prevención de la infección por VIH. La intervención es una vacuna vectorial contra el citomegalovirus (CMV), VIR-1388, que induce una respuesta inmunitaria intensa, específica y sostenida de las células T, potencialmente capaz de prevenir la adquisición del VIH. El diseño general del estudio incluye dos partes: la parte A y la parte B.

Mientras que la parte A será una fase inicial en la que se incluirá a un número limitado de personas que no presenten posibilidad de reproducción durante su participación y que sean seropositivas para CMV; en la Parte B se ampliará la inscripción a una población mayor de participantes seropositivos al CMV, incluidas personas en edad fértil, que deberán utilizar dos métodos anticonceptivos y se mantendrá un programa de vigilancia de la seguridad.

Existe un estudio opcional de seguimiento a largo plazo que prolongaría la participación en el estudio hasta 3 años después de la primera dosis.

- **Eficacia a largo plazo de la vacuna R21 contra la malaria**

Tal y como señala Adrian Hill [26], uno de los principales problemas de las vacunas contra la malaria y, una de las razones por las que se ha tardado más de 100 años en desarrollar una vacuna, es que se necesita una respuesta excepcionalmente elevada de anticuerpos para que la vacuna funcione.

Hasta la fecha se han probado 40 vacunas con el mismo antígeno derivado de la proteína del circumsporozoíto, pero sólo dos de ellas han demostrado una eficacia útil: RTS,S y R21 [27].

La eficacia de la vacuna RTS,S/ASO1 desciende del 55% a cerca del 30% a los 4 años de la vacunación [28-29], por lo que el seguimiento a largo plazo es crucial.

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado de fase 3 con la vacuna R21/Matrix-M frente a la malaria en niños africanos [30].

Este ensayo clínico incluirá a 2.400 participantes en el régimen de vacunación estándar en Dande (Burkina Faso), Kilifi (Kenia) y Bagamoyo (Tanzania) y a otros 2.400 participantes en el régimen de vacunación estacional en Nanoro (Burkina Faso) y Bougouni (Malí). En cada grupo se administrará una dosis de refuerzo (cuarta) de la misma vacuna 12 meses después de la tercera dosis.

Los objetivos principales son evaluar la seguridad y la eficacia protectora de R21/Matrix-M frente al paludismo clínico causado por *Plasmodium falciparum*, en niños de 5 a 36 meses de edad que viven en una zona donde el paludismo es endémico, 12 meses después de finalizar el ciclo primario (tanto en el grupo donde se plantea el empleo del régimen de vacunación estándar como en el grupo donde se plantea el régimen de vacunación estacional).

4. Salud mental: ejemplos de ensayos clínicos en mujeres durante el postparto y en niños

- **Terapia para la depresión perinatal a través de una app**

El ensayo clínico THP-TA pretende evaluar el efecto de realizar un programa de intervención psicosocial llamado THP (del inglés *Thinking Healthy Program*) a través de una aplicación tecnológica o *app*. El THP es una intervención psicosocial recomendada por la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de la depresión perinatal.

En el ensayo clínico THP-TA [31], que se realizará en zonas rurales de Pakistán, se comparará si la administración del THP por medio del uso de la *app* no es peor que la intervención realizada presencialmente por agentes de salud comunitarios [32-37] en el aumento de las tasas de remisión de la depresión perinatal a los 3 meses postparto. También se evaluará su efecto a los 6 meses postparto, su repercusión sobre la calidad de vida y el apoyo social y, además, se pretende evaluar el coste-efectividad del THP-TA.

El diseño de este ensayo facilitaría la prestación de una atención sanitaria mental adecuada y eficaz en aquellas regiones con escasez de profesionales formados, ya

que plantea que la *app* pueda ser manejada por una mujer de la misma comunidad sin experiencia previa en atención sanitaria. Los resultados de este ensayo clínico podrían estimular la innovación e investigación en el área de las enfermedades mentales graves, ofreciendo nuevas opciones para su tratamiento.

- **Modelo de intervención en salud mental infantil**

Los niños que han sufrido malos tratos y abandono corren un mayor riesgo de padecer problemas de salud mental y física en su etapa adulta. Independientemente de la gravedad de dichas experiencias, estos efectos negativos pueden invertirse en gran medida si estos niños son acogidos en hogares seguros a una edad lo suficientemente temprana. La incorporación en hogares de acogida puede ayudarles a recuperarse, pero se desconoce si para su desarrollo a largo plazo es preferible integrarlos en otras familias (de acogida o adoptivas) o devolverlos a sus familias biológicas.

El Método de Intervención de Nueva Orleans (NIM, del inglés *New Orleans Intervention Model*) para la Salud Mental Infantil interviene en aquellas familias que tienen un hijo que entra en acogida por sospecha de negligencia o malos tratos, realizando una evaluación estructurada de las relaciones familiares seguida de un tratamiento intensivo que pretende mejorar el funcionamiento familiar y la salud mental del niño. Si se consigue un cambio adecuado, se recomienda que el niño vuelva a su hogar; en caso contrario, se recomienda su adopción.

El Best Services Trial (BeST?-) [38] es un ensayo clínico aleatorizado y controlado que investiga la eficacia y la rentabilidad del NIM para la Salud Mental Infantil en comparación con los servicios sociales habituales en niños acogidos de 0 a 5 años que han sufrido malos tratos y que reciben atención en el Reino Unido.

5. Neurología: células madre para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

El ensayo clínico STEM-PD [39] de fase 1 investiga la seguridad y tolerabilidad de realizar un trasplante de células dopaminérgicas en el interior de la estructura cerebral del putamen a pacientes de entre 50 y 75 años con enfermedad de Parkinson moderada.

Entre las novedades que plantea este ensayo clínico, destaca el hecho de ser uno de los escasos estudios que emplean terapia con células madre humanas embrionarias en la enfermedad de Parkinson. Además, tal y como señala Malin Parmar en el artículo de *Nature Medicine* [26], mientras que en la mayoría de ensayos clínicos en enfermedad de Parkinson se estudia a pacientes de edad avanzada, los criterios de selección del STEM-PD permiten incluir a pacientes más jóvenes, que se encuentran en una fase más temprana de la enfermedad, lo que podría aumentar los potenciales beneficios de este tratamiento.

6. Empleo de aprendizaje automático (o *machine learning*) en el triaje de los pacientes de un servicio de Urgencias

MARS-ED es un ensayo clínico piloto prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto y de no inferioridad para evaluar la asistencia que realiza aplicar un *score* de riesgo por los clínicos en el servicio de Urgencias [40].

En un reciente estudio retrospectivo realizado en el Maastricht University Medical Center, se introdujo un nuevo *score* de riesgo clínico, el RISKINDEX, que predecía la mortalidad a 31 días de los pacientes con sepsis que acudían al servicio de Urgencias. La herramienta fue desarrollada y evaluada en cuatro hospitales neerlandeses, incluyendo datos de más de 260.000 pacientes y más de 7 millones de resultados analíticos, observándose que el RISKINDEX superaba las predicciones realizadas por especialistas en Medicina Interna.

El objetivo del ensayo clínico MARS-ED es determinar la precisión diagnóstica, los cambios normativos y el impacto clínico del RISKINDEX como base para la realización posterior de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y a gran escala, ya que se desconoce en qué medida estos modelos de IA pueden tener un valor beneficioso cuando se aplican realmente en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. A Study of VERVE-101 in Patients With Familial Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease. ClinicalTrials.gov ID: NCT05398029. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05398029> (acceso 15 de enero de 2024)
2. A Study of T-DXd in Participants With or Without Brain Metastasis Who Have Previously Treated Advanced or Metastatic HER2 Positive Breast Cancer (DESTINY-B12). ClinicalTrials.gov ID: NCT04739761. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04739761> (acceso 15 de enero de 2024)
3. A Study of DS-8201a in Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab Emtansine (T-DM1). ClinicalTrials.gov ID: NCT03248492. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03248492> (acceso 15 de enero de 2024)
4. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open*. 2022;7(4):100553. doi:10.1016/j.esmoop.2022.100553
5. Modi S. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive metastatic breast cancer: Plain language summary of the DESTINY-Breast01 study. *Future Oncol*. 2021;17(26):3415-3423. doi:10.2217/fo-2021-0427
6. Yin O, Iwata H, Lin CC, *et al*. Exposure-Response Relationships in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer and Other Solid Tumors Treated With Trastuzumab Deruxtecan. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):986-996. doi:10.1002/cpt.2291
7. Modi S, Saura C, Yamashita T, *et al*. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):610-621. doi:10.1056/NEJMoa1914510
8. DS-8201a in Pre-treated HER2 Breast Cancer That Cannot be Surgically Removed or Has Spread [DESTINY-Breast02]. ClinicalTrials.gov ID: NCT03523585. Información disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03523585> (acceso 15 de enero de 2024)
9. André F, Hee Park Y, Kim SB, *et al*. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2196]. *Lancet*. 2023;401(10390):1773-1785. doi:10.1016/S0140-6736(23)00725-0
10. DS-8201a Versus T-DM1 for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Previously Treated With Trastuzumab and Taxane [DESTINY-Breast03] ClinicalTrials.gov ID: NCT03529110. Información disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03529110> (acceso 15 de enero de 2024)
11. Cortés J, Kim SB, Chung WP, *et al*. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-1154. doi:10.1056/NEJMoa2115022
12. Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab Versus Standard Adjuvant Nivolumab in Macroscopic Stage III Melanoma (NADINA). ClinicalTrials.gov ID: NCT05497830. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497830> (acceso 15 de enero de 2024)

13. OECD/European Union (2022), Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/507433b0-en> (acceso 15 de enero de 2024)
14. Does triage of chest X-rays with artificial intelligence shorten the time to lung cancer diagnosis: a randomised controlled trial. Información disponible en la web del registro ISRCTN (International Standard Randomised Controlled Trial Number): <https://www.isrctn.com/ISRCTN78987039> (acceso 15 de enero de 2024)
15. Woznitza N, Ghimire B, Devaraj A, *et al.* Impact of radiographer immediate reporting of X-rays of the chest from general practice on the lung cancer pathway (radioX): a randomised controlled trial. *Thorax* 2023;78:890-894.
16. Ru Zhao Y, Xie X, de Koning HJ, Mali WP, Vliegenthart R, Oudkerk M. NELSON lung cancer screening study. *Cancer Imaging*. 2011 Oct 3;11 Spec No A(1A):S79-84. doi: 10.1102/1470-7330.2011.9020. PMID: 22185865; PMCID: PMC3266562.
17. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*. 2020;382(6):503-513. doi:10.1056/NEJMoa1911793
18. Duffy SW, Field JK. Mortality Reduction with Low-Dose CT Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):572-573. doi:10.1056/NEJMe1916361
19. American National Cancer Institute-sponsored National Lung Screening Trial (NLST). Información disponible en: <https://www.cancer.gov/types/lung/research/nlst> (acceso 15 de enero de 2024)
20. National Lung Screening Trial (NLST) Screening (NLST). ClinicalTrials.gov ID: NCT00047385. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00047385> (acceso 15 de enero de 2024)
21. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, *et al.* Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873
22. National Lung Screening Trial Research Team; Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, Galen B, Gareen IF, Gatsonis C, Goldin J, Gohagan JK, Hillman B, Jaffe C, Kramer BS, Lynch D, Marcus PM, Schnall M, Sullivan DC, Sullivan D, Zylak CJ. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011 Jan;258(1):243-53. doi: 10.1148/radiol.10091808. Epub 2010 Nov 2. PMID: 21045183; PMCID: PMC3009383.
23. Wait S, Alvarez-Rosete A, Osama T, Bancroft D, Cornelissen R, Marušić A, Garrido P, Adamek M, van Meerbeeck J, Snoeckx A, Leleu O, Hult EH, Couraud S, Baldwin DR. Implementing Lung Cancer Screening in Europe: Taking a Systems Approach. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Apr 22;3(5):100329. doi: 10.1016/j.jtocrr.2022.100329. PMID: 35601926; PMCID: PMC9121320.
24. 4-IN THE LUNG RUN: towards INdividually tailored INvitations, screening INtervals, and INtegrated co-morbidity reducing strategies in lung cancer screening. Información disponible en: <https://cordis.europa.eu/project/id/848294> (acceso 15 de enero de 2024)
25. To Investigate Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of VIR-1388 Compared With Placebo in Participants Without HIV. ClinicalTrials.gov ID: NCT05854381. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05854381> (acceso 15 de enero de 2024)
26. Arnold C, Webster P. 11 clinical trials that will shape medicine in 2024. *Nat Med*. 2023 Dec;29(12):2964-2968. doi: 10.1038/s41591-023-02699-5. Erratum in: *Nat Med*. 2024 Jan 4;: PMID: 38062263.
27. Vacunas antipalúdicas (RTS,S y R21). Información disponible en la web de la Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-s-malaria-vaccine>
28. Laurens MB. RTS,S/AS01 vaccine (Mosquirix™): an overview. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Mar 3;16(3):480-489. doi: 10.1080/21645515.2019.1669415. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31545128; PMCID: PMC7227679.
29. RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa: final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2015 Jul 4;386(9988):30]. *Lancet*. 2015;386(9988):31-45. doi:10.1016/S0140-6736(15)60721-8
30. R21/Matrix-M in African Children Against Clinical Malaria. ClinicalTrials.gov ID: NCT04704830. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04704830> (acceso 15 de enero de 2024)
31. Thinking Healthy Program-Technology Assisted (THP-TA) (THP-TA). ClinicalTrials.gov ID: NCT05353491. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05353491> (acceso 15 de enero de 2024)
32. Rahman A, Malik A, Sikander S, Roberts C, Creed F. Cognitive behaviour therapy-based intervention by community health workers for mothers with depression and their infants in rural Pakistan: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 13;372(9642):902-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61400-2.
33. Sikander S, Ahmad I, Atif N, Zaidi A, Vanobberghen F, Weiss HA, Nisar A, Tabana H, Ain QU, Bibi A, Bilal S, Bibi T, Liaqat R, Sharif M, Zulfiqar S, Fuhr DC, Price LN, Patel V, Rahman A. Delivering the Thinking Healthy Programme for perinatal depression through volunteer peers: a cluster randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet Psychiatry*. 2019 Feb;6(2):128-139. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30467-X.
34. Fuhr DC, Weobong B, Lazarus A, Vanobberghen F, Weiss HA, Singla DR, Tabana H, Afonso E, De Sa A, D'Souza E, Joshi A, Korgaonkar P, Krishna R, Price LN, Rahman A, Patel V. Delivering the Thinking Healthy Programme for perinatal depression through peers: an individually randomised controlled trial in India. *Lancet Psychiatry*. 2019 Feb;6(2):115-127. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30466-8.
35. Rahman A, Akhtar P, Hamdani SU, Atif N, Nazir H, Uddin I, Nisar A, Huma Z, Maselko J, Sikander S, Zafar S. Using technology to scale-up training and supervision of community health workers in the psychosocial management of perinatal depression: a non-inferiority, randomized controlled trial. *Glob Ment Health (Camb)*. 2019 May 16;6:e8. doi: 10.1017/gmh.2019.7. eCollection 2019.
36. Maselko J, Sikander S, Turner EL, Bates LM, Ahmad I, Atif N, Baranov V, Bhalotra S, Bibi A, Bibi T, Bilal S, Biroli P, Chung E, Gallis JA, Hagaman A, Jamil A, LeMasters K, O'Donnell K, Scherer E, Sharif M, Waqas A, Zaidi A, Zulfiqar S, Rahman A. Effectiveness of a peer-delivered, psychosocial intervention on maternal depression and child development at 3 years postnatal: a cluster randomised trial in Pakistan. *Lancet Psychiatry*. 2020 Sep;7(9):775-787. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30258-3. Erratum In: *Lancet Psychiatry*. 2021 Jan;8(1):e1.
37. Vanobberghen F, Weiss HA, Fuhr DC, Sikander S, Afonso E, Ahmad I, Atif N, Bibi A, Bibi T, Bilal S, De Sa A, D'Souza E, Joshi A, Korgaonkar P, Krishna R, Lazarus A, Liaqat R, Sharif M, Weobong B, Zaidi A, Zulfiqar S, Patel V, Rahman A. Effectiveness of the Thinking Healthy Programme for perinatal depression delivered through peers: Pooled analysis of two randomized controlled trials in India and Pakistan. *J Affect Disord*. 2020 Mar 15;265:660-668. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.110. Epub 2019 Nov 23.
38. Effectiveness and Cost-effectiveness of the New Orleans Intervention Model for Infant Mental Health (BeST?-). ClinicalTrials.gov ID: NCT02653716. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02653716> (acceso 15 de enero de 2024)
39. A Trial to Determine the Safety and Tolerability of Transplanted Stem Cell Derived Dopamine Neurons to the Brains of Individuals With Parkinson's Disease (STEM-PD). ClinicalTrials.gov ID: NCT05635409. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05635409> (acceso 15 de enero de 2024)
40. Machine Learning for Risk Stratification in the Emergency Department (MARS-ED) (MARS-ED). ClinicalTrials.gov ID: NCT05497830. Información disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05497830> (acceso 15 de enero de 2024)