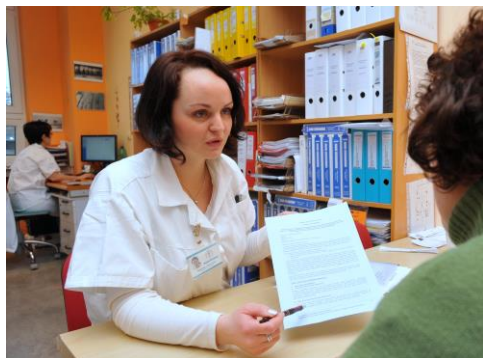




# Nové designy KH

## Renata Hejnová

*Výroční konference CZECRIN 2019*



# Klasifikace klinických hodnocení

|                             |                                                                                                                                      |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Počet center                | monocentrické, multicentrické                                                                                                        |
| Počet ramen                 | 1 až moc                                                                                                                             |
| Kontrolní skupina           | není (nekomparativní KH), retrospektivní kontrolní skupina, souběžná kontrolní skupina (komparativní KH), "self" controls            |
| Randomizace                 | nerandomizované KH, jednoduchá randomizace, stratifikovaná randomizace, klastrová randomizace, ...                                   |
| Zaslepení                   | nezaslepené KH (open-label), jednoduše/dvojitě/trojitě zaslepené KH, dvojitě matoucí (double-dummy)                                  |
| Účel                        | experimentální KH, <b>prevence</b> , screening, <b>diagnostika</b> , <b>léčba</b> , studie <b>kvality života</b> , observační studie |
| Design KH<br>(Trial format) | ...                                                                                                                                  |

# Klasifikace klinických hodnocení

|                          |                                                                                                                                      |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Počet center             | monocentrické, multicentrické                                                                                                        |
| Počet ramen              | 1 až moc                                                                                                                             |
| Kontrolní skupina        | není (nekomparativní KH), retrospektivní kontrolní skupina, souběžná kontrolní skupina (komparativní KH), "self" controls            |
| Randomizace              | nerandomizované KH, jednoduchá randomizace, stratifikovaná randomizace, klastrová randomizace, ...                                   |
| Zaslepení                | nezaslepené KH (open-label), jednoduše/dvojitě/trojitě zaslepené KH, dvojitě matoucí (double-dummy)                                  |
| Účel                     | experimentální KH, <b>prevence</b> , screening, <b>diagnostika</b> , <b>léčba</b> , studie <b>kvality života</b> , observační studie |
| Design KH (Trial format) | ...                                                                                                                                  |

Fáze klinických hodnocení

# Design klinických hodnocení



- ▶ *Pojem „design klinického výzkumu“ zahrnuje všechny vědecké přístupy vedoucí k hodnocení zdravotního stavu z hlediska prevence, diagnózy nebo léčby u lidí*
- ▶ Design klinického hodnocení je popis uspořádání KH
- ▶ Výzkumná otázka → parametry odpovědi → způsob stanovení parametrů → statistika → uspořádání KH
- ▶ Jedná se o uspořádání, které je statistiky podložené a obhájené před regulačními autoritami – je jich teoreticky nekonečně mnoho
- ▶ Rozdíl mezi KH exploratorním a konfirmačním, mezi výzkumem a registrací
- ▶ KH vznikly historicky pro ochranu před neověřenými přípravky proklamujícími účinnost a pro předcházení nežádoucím účinkům v populačním měřítku – tradičně klinické hodnocení slouží k registraci léčivého přípravku, případně k hodnocení jeho bezpečnosti a účinnosti

# Tradiční designy



- ▶ Paralelní design (Group comparison parallel design)
  - 2 a více ramen (hodnocený LP a kontrola) s randomizací, golden standard akutních stavů, jasná analýza, nebere v úvahu inter-individuální variabilitu
- ▶ Add-on design
  - standardní léčba + placebo/hodnocený LP, dlouhodobé studie, „life saving“ léčby
- ▶ Cross-over
  - vhodné pro velkou inter-individuální variabilitu, každý pacient dostane všechny hodnocené LP s randomizací pořadí, typické pro chronické stavy, bioekvivalenční studie, delší než paralelní studie, ale menší počet SH
- ▶ Faktoriální design (Factorial design)
  - zkoumání účinku několika LP současně, interakce, složitější analýza a větší počet SH
- ▶ Randomized withdrawal approach
  - délka trvání terapie, odpověď na intervenci vede k randomizaci – pokračování intervence nebo placebo, pokud ve skupině s placebem dojde k obnovení symptomů, je SH vyřazen
- ▶ Early escape design
  - pokud není dosaženo odpovědi do určené doby, tak je pacient vyřazen ze studie

LP =  
intervention

# Tradiční designy



- ▶ Paralelní design (Group comparison parallel design)
  - 2 a více ramen (hodnocený LP a kontrola) s randomizací, golden standard, možné i u akutních stavů, jasná analýza, nebere v úvahu inter-individuální variabilitu
- ▶ Add-on design
  - standardní léčba + placebo/hodnocený LP, dlouhodobé studie, „life saving“ léčby
- ▶ Cross-over
  - vhodné pro velkou inter-individuální variabilitu, každý pacient dostane všechny hodnocené LP s randomizací pořadí, typické pro chronické stavy, bioekvivalenční studie, delší než paralelní studie, ale menší počet SH
- ▶ Faktoriální design (Factorial design)
  - zkoumání účinku několika LP současně, interakce, složitější analýza a větší počet SH
- ▶ Randomized withdrawal approach
  - délka trvání terapie, odpověď na intervenci vede k randomizaci – pokračování intervence nebo placebo, pokud ve skupině s placebem dojde k obnovení symptomů, je SH vyřazen
- ▶ Early escape design
  - pokud není dosaženo odpovědi do určené doby, tak je pacient vyřazen ze studie

# Období změn?



## AKADEMICKÁ SFÉRA

„vstup na trh“

finance

KH tvoří ošetřující lékař

důvody provádění KH

- diag. postupy
- operačních postupy
- léčební algoritmy
- vzácné choroby

## PRŮNIK

účinnější podání léčby již během studií

personalisovaná medicína,  
„tailored“ léčba

post-genomová éra, cílená  
léčba (precision)

hledání biomarkerů

imunoterapie

## KOMERČNÍ SFÉRA

nárůst regulatory

růst cen

snaha rychleji a levněji  
registrovat

# Období změn?



## AKADEMICKÁ SFÉRA

„vstup na trh“

finance

KH tvoří ošetřující lékař

důvody provádění KH

- diag. postupy
- operačních postupy
- léčební algoritmy
- vzácné choroby

## PRŮNIK

účinnější podání léčby již během studií

personalisovaná medicína,  
„tailored“ léčba

post-genomová éra, cílená  
léčba (precision)

hledání biomarkerů

imunoterapie

## KOMERČNÍ SFÉRA

nárůst regulace

snaha  
Tradiční fáze I – III RCT  
je pro potřeby  
akademické sféry  
často nevhodná

Data a jejich  
kvalita vs.  
bezpečnost a  
zájem pacientů

# Nové designy



- ▶ Hodnocení biomarkerů (molecular biomarker assessment)
- ▶ Genotypizace nádorů (genotype-driven clinical trials)
- ▶ Malé počty SH
- ▶ Zaměření se na individualitu pacienta
- ▶ Urychlení registrace
  - Fáze 0
  - Seamless studie (I/III, II/III)
  - Window of opportunity
  - Accelerated approval (FDA), Conditional approval (EMA)

# Biomarkery (molecular biomarker assessment)



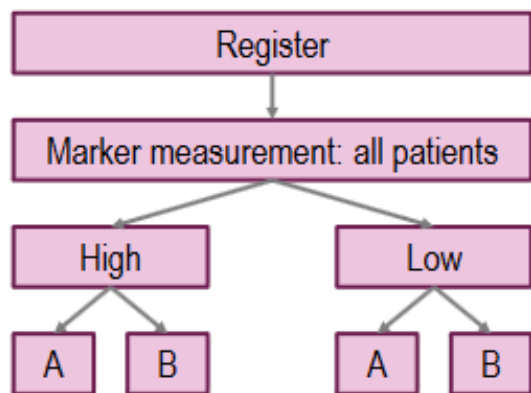
## ► Marker x Treatment Interaction Design

pro posouzení klinického využití prediktivního markeru. Hodnocení je ekvivalentní 2 randomizovaným léčebným KH provedeným v každé skupině markerů. Design může zhodnotit, zda účinek léčby závisí na stavu markeru.

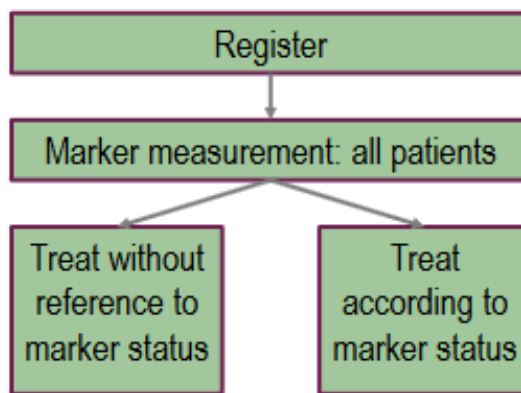
## ► Marker Strategy Design

pro hodnocení, zda existuje přínos použití markeru při volbě léčby pro pacienta ve srovnání se situací, kdy marker není užíván (léčba probíhá standardně)

### Marker x Treatment Interaction Design



### Marker Strategy Design



### Nevýhody

Žádný přímý přínos ve velké části screenovaných pacientů  
Absence LP pro zjištění markerů  
Obtížnost určení markeru

# Biomarkery (molecular biomarker assessment)



## ► Marker x Treatment Interaction Design

pro posouzení klinického využití prediktivního markeru. Hodnocení v rámci náhodně řízené klinické studie s 2 náhodizovanými léčebnými skupinami, kde se může lišit léčba podle stavu markeru. Zda účinek léčby závisí na stavu markeru.

Biomarker  
vs. klinická  
praxe

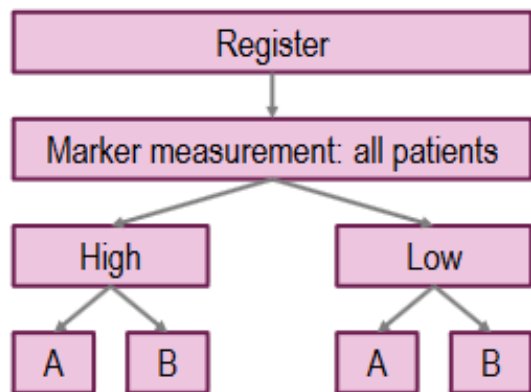
Výzkum vs.  
KH

## ► Marker Strategy Design

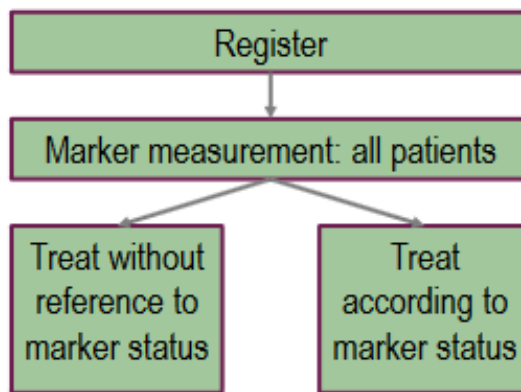
pro hodnocení, zda existuje přínos použití markeru při volbě léčby pro pacienta ve srovnání se situací, kdy marker není užíván (léčba probíhá standardně)

Biomarker  
může být i  
mutace

### Marker x Treatment Interaction Design



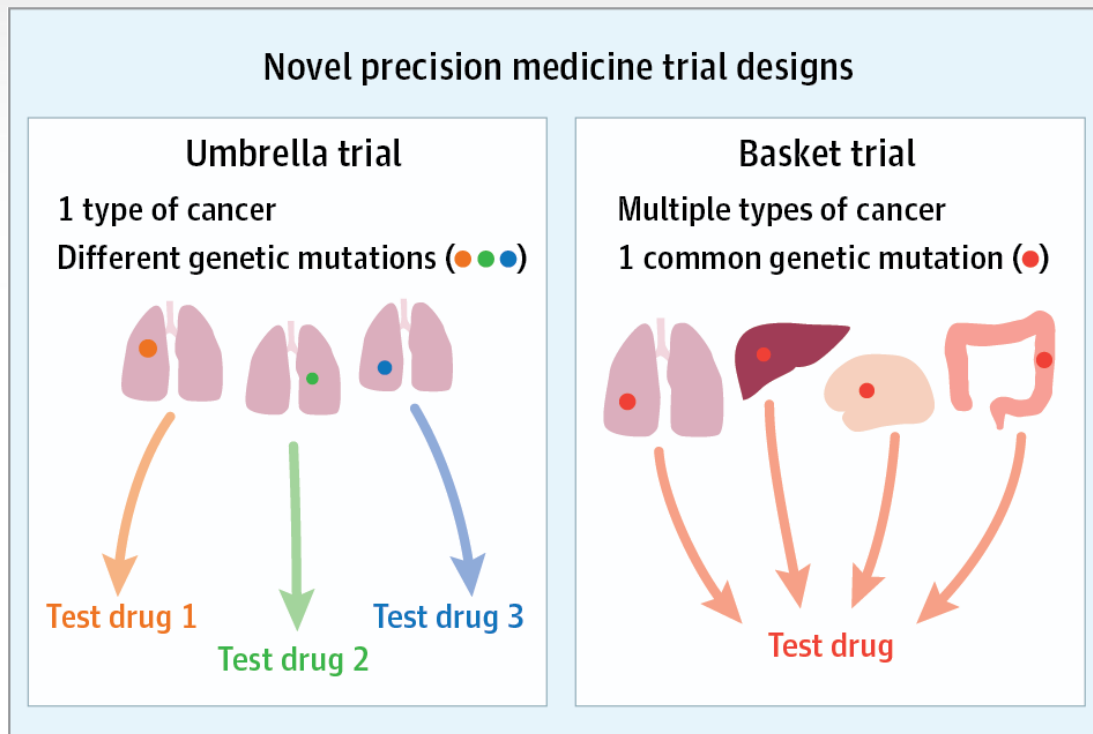
### Marker Strategy Design



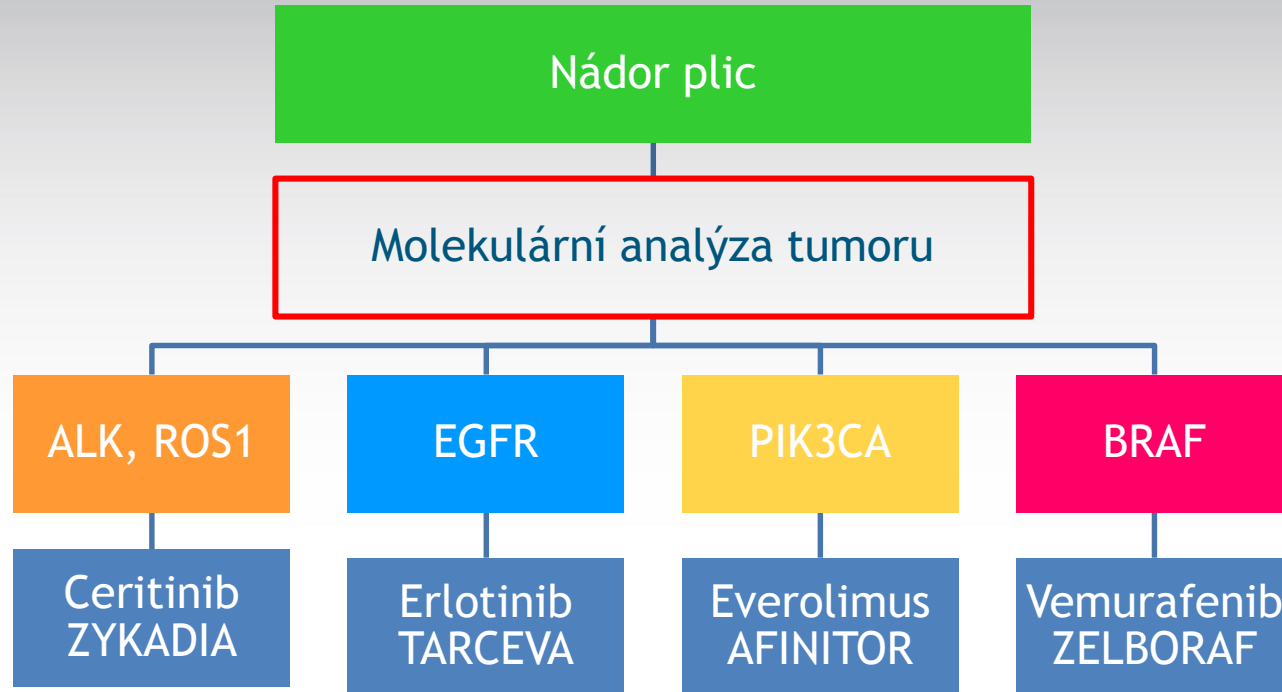
Nevýhody  
Žádný přímý benefit pro velké části screenovaných pacientů  
Absence LP pro zjištění markeru  
Obtížnost určení markeru

# Genotypizace (genotype-driven clinical trials)

- ▶ Molekulární aberace v tumoru určují senzitivitu k cílené léčbě
- ▶ Pacienti jsou do klinické studie zařazováni na základě molekulárního profilování, léčba je určena na základě mutací tumoru, bez ohledu na histologii, linii, ...
- ▶ Studie potenciálně registrační
- ▶ Ideál klinické praxe?
- ▶ Cena testů? Úhrada?
- ▶ Dostupnost léčiv?
- ▶ Biologická heterogenita a evoluce nádoru
- ▶ Různé přístupy k osekvenování nádoru



# Umbrella trial

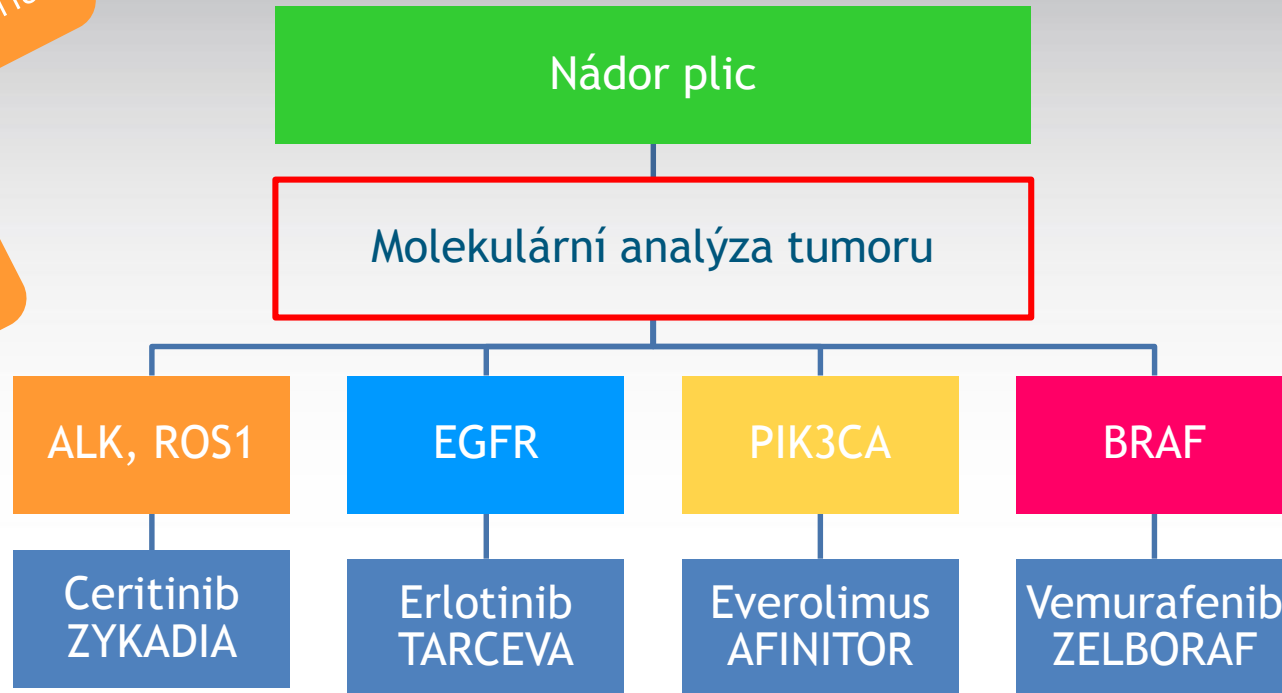


- ▶ různé přípravky cílené léčby zkoumány paralelně v nezávislých kohortách pacientů v rámci jednoho histologického typu nádoru
- ▶ jedna studie, méně screeningu, více pacientů má prospěch z léčby, složitější vyhodnocení

# Umbrella trial

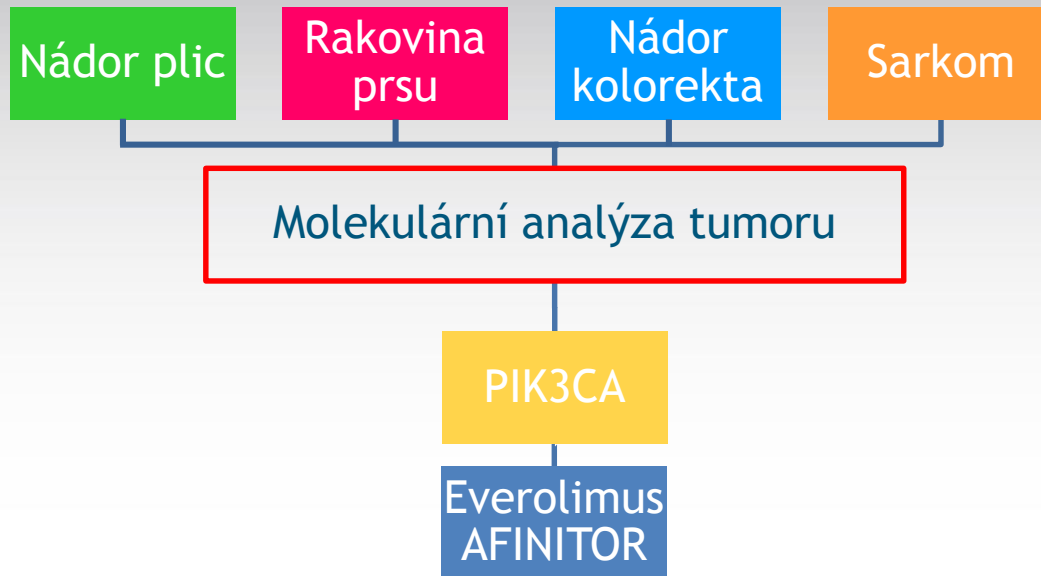
academia  
vs. pharma

různé  
histologie?

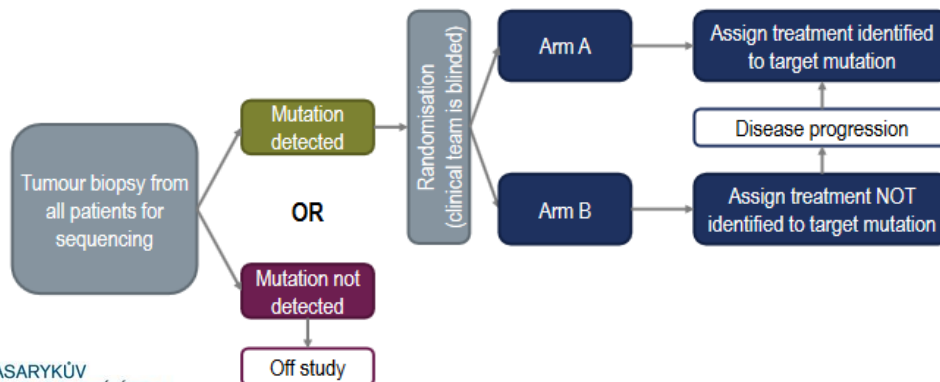


- ▶ různé přípravky cílené léčby zkoumány paralelně v nezávislých kohortách pacientů v rámci jednoho histologického typu nádoru
- ▶ jedna studie, méně screeningu, více pacientů má prospěch z léčby, složitější vyhodnocení

# Basket trial



- ▶ Stanovení účinnosti LP cíleného na jednu genovou abnormalitu v nádorech různých histologických typů
- ▶ Složitější vyhodnocení
- ▶ Nutno zohlednit nádorovou histologii (například BRAF v melanomu proti BRAF při kolorektálním karcinomu: RR 50% - 60% versus <5%)



# Basket trial

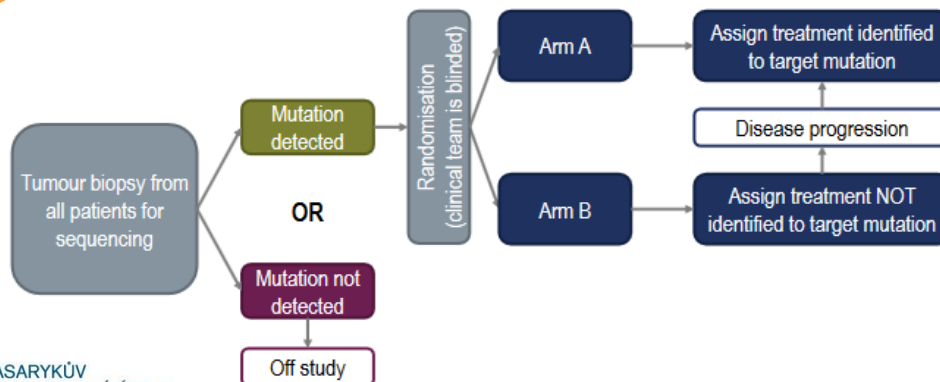


Molekulární analýza tumoru

PIK3CA

Everolimus  
AFINITOR

rameno B  
léčba?



- ▶ Stanovení účinnosti LP cíleného na jednu genovou abnormalitu v nádorech různých histologických typů
- ▶ Složitější vyhodnocení
- ▶ Nutno zohlednit nádorovou histologii (například BRAF v melanomu proti BRAF při kolorektálním karcinomu: RR 50% - 60% versus <5%)

# Malé počty SH



- ▶ Vzácné choroby, jedinečné studijní populace, individuálně přizpůsobené terapie (tailored therapies), omezené zdroje
- ▶ N-of-1 design
- ▶ Adaptive design
  - Maximum information design (interim analyses until pre-specified target information level is reached)
  - N-adjustable design
  - Group sequential design (early efficacy stopping, early futility stopping)
  - Drop-losers design (allows to drop treatment arm(s) after interim analysis, used in phase II/III combined trials)
  - adaptive randomization design (RAR)
- ▶ Další statistické nástroje snižování počtu SH

# N-of-1



- ▶ Pacient vystaven různým hodnoceným LP/placebu v čase v různých sekvencích s „wash-out“ periodami
- ▶ Chronické, nezávažné stavy, ovlivňující kvalitu života
- ▶ Odstranění inter-individuálních genetických (a dalších) rozdílů ovlivňujících metabolismus léků
- ▶ Rozdíl ve výsledku může mít vícefaktorový původ, včetně časové sekvence
- ▶ Metaanalýza komplikovaná, ale ne nemožná

# N-of-1

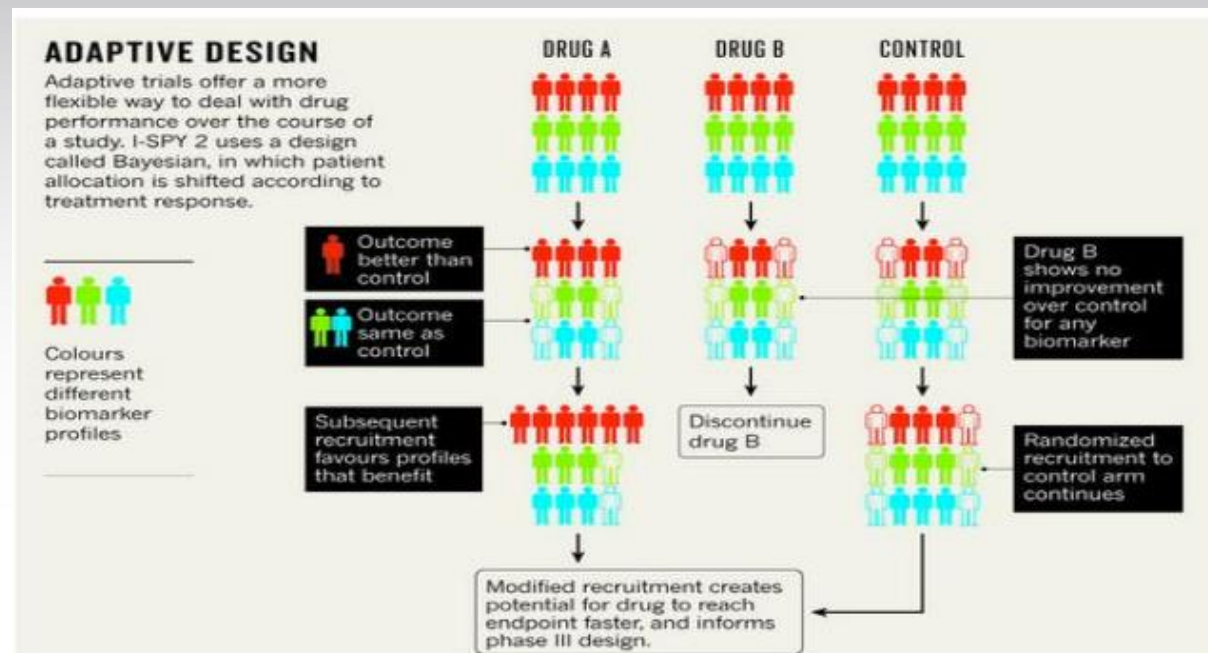


- ▶ Pacient vystaven různým hodnoceným LP/placebu v čase v různých sekvencích s „wash-out“ periodami
- ▶ Chronické, nezávažné stavy, ovlivňující kvalitu života
- ▶ Odstranění inter-individuálních genetických (a dalších) rozdílů ovlivňujících metabolismus léků
- ▶ Rozdíl ve výsledku může mít vícefaktorový původ, včetně sekvence
- ▶ Metaanalýza komplikovaná, ale ne nemožná

Maximální individualizace?

# Adaptivní design

- Za určitých, jednoznačně specifikovaných, předem stanovených podmínek lze měnit zásadní prvky designu studie v jejím průběhu - počet SH, ukončení náboru do stratifikační podskupiny, ukončení studie v některém rameni



- Průběžné analýzy, komplikovaný protokol, aktivní sledování
- Rychlejší, levnější, výhodnější pro pacienty
- Využitelné pro registrační studie

# Designy založené na individuálních parametrech/odpovědi pacienta



- ▶ Risk based allocation design
  - pacienti s vyšším rizikem nebo vážnějším stavem jsou přiřazeni do potenciálně lepšího ramene, eticky přijatelnější, ale bez prvku randomizace
- ▶ Decisions analysis based design
  - algoritmus (rozhodovací strom) pro individuální optimalizaci léčby jednotlivých pacientů
- ▶ Continual reassessment method / single arm dose finding studies
  - přechod do kohorty s vyšší dávkou, typicky fáze I
- ▶ Designy založené na genotypizaci

# TAKE-HOME MESSAGE



- ▶ Měnící se přístup k léčbě se odráží v designech KH
- ▶ Pokročilé designy vyžadují zkušenosti s designováním KH nebo inspiraci
- ▶ V akademické sféře je zavedení nových designů snazší
- ▶ Adoptujte statistika



+420 543 13 6232



renata.hejnova@mou.cz