

KLINICKÉ STUDIE

MUDr. Hana Študentová, Ph.D.



Program

- Obecné informace
- GCP
- Preklinické studie
- Klinické studie fáze I, II, III, IV
- Protokol studie
- Shrnutí

Obecné informace

- SUKL – www.sukl.cz
- Etické komise
- Proces schvalování klinických studií (grantů)
- Proces schvalování nových léků
 - Registrace
 - Kategorizace
 - VILP (vysoce inovativní léčivé přípravky) atd....

SUKL

Podklady k oblasti klinických hodnocení ▶

- [Pokyny a formuláře](#)
- [Neregistrované léčivé přípravky](#)
- ⇒ [Celá sekce](#)

Přehledy a hodnocení ▶

- [Přehled povolených klinických hodnocení](#)
- [Hodnocení činnosti oddělení klinického hodnocení](#)
- ⇒ [Celá sekce](#)

Kontaktv ▶

Doplňující informace ▶

- [Webinar EMA pro zadavatele k používání CTIS \(CTIS= Clinical Trials Information Systém\) - demo of sponsor workspace](#)
- [Příručka EMA CTIS týmu pro zadavatele k používání EU portálu.](#)
- [Důležitá informace pro žadatele o klinické hodnocení k nabytí účinnosti nařízení č. 536/2014 a možnosti jeho uplatňování v praxi](#)
- ⇒ [Celá sekce](#)

Informace o etických komisích ▶

- [Etické komise pro multicentrická klinická hodnocení](#)
- [Etické komise ustavené při zdravotnických zařízeních](#)
- [Pokyny a formuláře](#)
- ⇒ [Celá sekce](#)

Etické komise

- Posuzování návrhů studií, které mají být v ČR realizovány, nezávisle na sobě provádí Státní ústav pro kontrolu léčiv a nejméně jedna etická komise.
- Etické komise se při posuzování zaměřují zejména na posouzení etické stránky studie, kvalifikaci lékařů a vybavení pracoviště.

GCP – good clinical practice

„A standard for the design, conduct, performance, monitoring, auditing, recording, analyses, and reporting of clinical trials that provides assurance that the data and the reported results are credible and accurate, and that the rights, integrity, and confidentiality of trial subjects are protected.“

GCP

- Chrání práva a bezpečnost pacienta
- Kontrola dat – přesnost , spolehlivost
- Sponsor – monitor – investigátor - data - pacient

ICH

The International Conference on Harmonisation

(of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)

- Unified standard for the EU, Japan and the USA to facilitate the mutual acceptance of clinical data
- **ICH GCP** (guidelines and principles)

Preklinické studie

- **STD₁₀** (Severely Toxic Dose, LD₁₀) u hlodavců
= dávka, která zahubí 10 % zvířat
- **HNSTD** (Highest Non-Severely Toxic Dose) u velkých zvířat (pes)
= dávka, která nezpůsobí úmrtí u žádného zvířete
- **Iniciální dávka ve fázi I klinického zkoušení** –
1/10 STD₁₀ nebo 1/6 - 1/3 HNSTD
- Chování nádorového onemocnění u zvířat – špatný prediktor biologického chování nádoru v lidské populaci

Fáze klinických studií

- **I. fáze** - způsob podání nového léku (perorální, intravenózní, subkutánní), dávkovací schéma a dávka
- **II. fáze** - bezpečnost a aktivita, definice hypotézy a designu konfirmační studie fáze III
- **III. fáze** - nový lék vs standardní léčba, konfirmační studie účinnosti a bezpečnosti, slouží jako registrační studie
- **IV. fáze** – až po schválení léku, hodnotí nežádoucí účinky, rizika a benefity léku

Fáze I

- 1. podání nového léku lidem

Co je cílem?

- Bezpečná dávka, způsob podání a dávkovací schéma
- Farmakokinetika/farmakodynamika
- Nedesignována pro účinnost
(obecně – vyšší dávka = zvýšení klinické účinnosti)
- Biomarkery (proof of concept)
- Nejvyšší riziko pro pacienty
- Účinnost 5-10 %
- Pozor na preklinická data (Animals lie!!)

**All things are poison and nothing is without
poison only the dose permits something not to
be poisonous.**

Paracelsus (1493-1541)

Fáze I - Obecná pravidla

- **Velikost souboru:** 15 – 50 pacientů
- **Umístění studie:** několik velkých center
(ne multicentrická)
- **Výběr pacientů :**
 - Pokročilé nádorové onemocnění, rezistentní na standardní terapii
 - Různé histotypy
 - Leukemie a dětská populace – studie zvlášť
 - Dobrý výkonnostní stav
 - Účinnost není cílem – měřitelná choroba není podmínkou
 - Orgánové funkce v normě (játra, ledviny, kostní dřeň)

Léčba

- **Iniciální dávka:**
 - 1/10 STD10 nebo 1/6-1/3 HNSTD
- **Dávkovací schéma:**
 - Teorie, preklinická data, klinická praxe
 - 2 i více schémat, více studií fáze I
 - Akutní, na dávce závislé farmakologické a toxické účinky:
 - Exposure- related (AUC)
 - Peak-related (Cmax)
 - Slope –related (Tmax)
- **Cílem je zvolit schéma s maximální účinností při minimální toxicitě**

Fáze I - Obecná pravidla

Léčba a cíle

- Dose escalation trial
- Alternativní designy:
 - Rapid dose escalation
 - PK driven design
 - Continual Reassessment Design
- Studie fáze Ib (speciální populace, alternativní schémata, farmakodynamické markery)
- Monoklonální protilátky (chybí preklinická data)
- Kombinační režimy

Fáze I - Obecná pravidla

Léčba a cíle

Dose-escalation study:

- **MTD** (maximum tolerated dose) = přijatelná úroveň nežádoucích účinku
- **DLT** (dose-limiting toxicity)

Co je to dose-limiting toxicity?

- Zdraví dobrovolníci – jakékoliv AE (adverse event = nežádoucí účinek) je probably drug - related (související s lékem)
- U pacientů s nádorovým onemocněním related vs unrelated AE?
- Drug-related DLTs musí být přesně definována protokolem, unrelated nesmí ovlivňovat eskalaci dávky
- CTCAE

Fáze I - Obecná pravidla

Léčba a cíle

Dose-escalation study:

- **MTD** (maximum tolerated dose) = přijatelná úroveň nežádoucích účinku
- **DLT** (dose-limiting toxicity)
- Design 3+3

Design 3+3

- **3 pacienti léčeni stejnou dávkou**

(pokud se objeví neočekávatelná toxicita u 1. pacienta, s léčbou 2. a 3. se vyčkává, dokud není 1. pacient sledován po dostatečný čas, obecně se čeká, až se vyhodnotí toxicita u všech 3, v průměru 4 týdny)

- 0/3 DLT → zvýšit dávku o 1 level
- 2a více/3 DLT → snížit dávku o 1 level
- 1/3 DLT → další 3 pacienty léčit stejnou dávkou

Design 3+3

- 1/6 DLT → zvýšit dávku o 1 level
- 2 a více/6 DLT → snížit dávku o 1 level
- Pokud došlo ke snížení dávky:
 - Pokud pouze 3 pacienti léčeni danou dávkou, pak přidat další 3
 - Pokud již 6 pacientů bylo léčeno danou dávkou, pak se jedná o MTD

MTD

- Definována jako:

**nejvyšší dávka, při které 2 nebo více pacientů
z 6 mělo DLT**

- Odlišný design se volí u léků s opožděnou toxicitou – např. konkomitantní režimy chemo+radio, dále u léků s kumulativní toxicitou.
- No intra-patient dose escalation, pacient zůstává na stejné dávce, na které léčbu zahájil
- Léčba do progrese či toxicity

Fáze I - Obecná pravidla

Léčba a cíle

Dose-escalation study:

- **MTD** (maximum tolerated dose) = přijatelná úroveň nežádoucích účinku
- **DLT** (dose-limiting toxicity)
- Design 3+3
- Fibonacci numbers

Fibonacci numbers

- Definice:

První 2 Fibonacciho čísla jsou 0 a 1, přičemž každé následné číslo je rovnou součtu dvou předchozích.

1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55, 89, 144, 233.....

Studie fáze I

Level	Dávka	Výsledek
1	n	3p, bez toxicity
2	2n	3p, bez toxicity
3	3.3n	6p, 1/6 DLT
4	5n	3p, bez toxicity
5	7n	6p, 1/6 DLT
6	9.33n	5p, 2/5 DLT
5 _{1/2}	8n	10p, 2/10 DLT

Doporučená dávka do fáze II = level 5_{1/2}

Fáze I - Obecná pravidla

Léčba a cíle

Dose-escalation study:

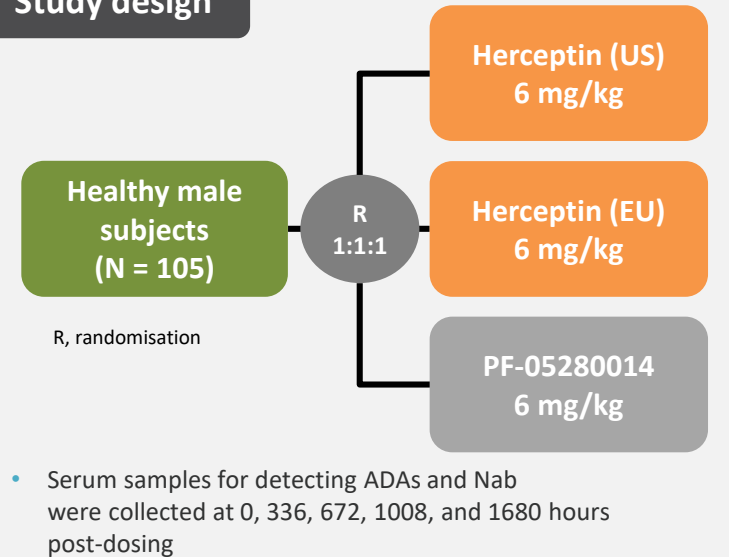
- **MTD** (maximum tolerated dose) = přijatelná úroveň nežádoucích účinku
- **DLT** (dose-limiting toxicity)
- Design 3+3
- Fibonacci numbers
- **Iniciální dávka do fáze II – minimálně o 20 % < MTD
= doporučená dávka do studií fáze II**

Immunogenicity assessment of PF-05280014, a potential biosimilar to trastuzumab, in healthy subjects (REFLECTIONS B327-01)

Overview

A Phase I, randomised, double-blind, parallel group, single-dose, pharmacokinetic study comparing PF-05280014 to Herceptin (US) and Herceptin (EU) in healthy male volunteers

Study design



Results

- Samples for immunogenicity (to detect anti-drug antibodies [ADA] and neutralising antibodies [Nab]) were collected from 105 subjects
- Only **2 samples** tested positive; the rest (99.6%) tested negative in the ADA assay specific for the dosed product
 - 1 positive sample** was from a subject who received trastuzumab (EU). This sample had a low titre of ADA and tested negative against PF-05280014. There were no adverse events attributable to the ADA finding
 - 1 positive sample** was collected before dosing from a subject who subsequently received PF-05280014
- The 2 samples were negative for Nab
- The 3 agents were well tolerated and adverse events (AEs) were similar
- Pharmacokinetics (PK) were shown to be similar across the three agents

Key points

- PF-05280014 appears to have low immunogenic potential when given as a single IV infusion to healthy subjects
- Overall, PF-05280014 demonstrated PK similarity and comparable safety and immunogenicity profile to Herceptin in healthy subjects
- These results support those presented from the REFLECTIONS B327-01 trial at ASCO 2013 where PF-05280014 demonstrated PK similarity to both Herceptin (US) and Herceptin (EU). The three study drugs also showed similar safety profiles.¹

Fáze 0

- Phase 0 trials (“microdose studies”)
- First-in-man trials
- Před tradičními studiiemi s eskalací dávky
- Velmi malý počet zdravých dobrovolníků

(léky s negativními výsledky z preklinických studií na mutagenezu či nižší dávky než inicální pro fázi I)

- Bez terapeutického či diagnostického významu pro účastníky
- Cíl – pk/pd profil nového léčiva, metabolismus

Klinické studie fáze II

Co je cílem?

- Účinnost
- Toxicita

Fáze II - Design

Klasický design

- Single arm design

Alternativní design

- Two-stage Design
- Randomised Phase II Design
- Randomised Discontinuation Design
- Design for Biologics

Plánování fáze III

Studie fáze II – Obecná pravidla

- **Velikost souboru:** < 100 pacientů
- **Umístění studie:** multicentrické

Výběr pacientů :

- 1 histologický typ nádoru
- Není dostupná jiná efektivní léčba
- Jasně definované charakteristiky pacientů (dobrý PS, předchozí systémová léčba limitovaná)
- Iniciální dávka identická pro všechny, někdy randomizace – různé dávky, různá dávkovací schémata
- Měřitelné onemocnění

Studie fáze II - cíle

- Objective response rate (ORR = CR+PR)
- Tumour control – Clinical benefit (CR+PR+SD)
- Toxicita
- Kvalita života (úleva od symptomů)
- Biomarkery

RECIST verze 1.1

- Targetní léze x non-targetní léze
- Léčebná odpověď
 - Complete response (CR)
 - Partial response (PR)
 - Stable disease (SD)
 - Progressive disease (PD)

Response rate

- Primární cíl – účinnost léku
- Časová úspora
- Co je důležité? - délka trvání odpovědi
- Není vhodné pro cílenou léčbu (absence tumour shrinkage)
- Je RR prediktorem úspěchu léčby?
 - FDA – léky bez RR velmi zřídka schváleny
 - Problematické situace
 - RR a korelace s OS/kvalitou života? – např. ipilimumab
 - CNS léze (malá odpověď – jasný benefit, mesotheliom (měřitelnost), long-term SD)

Proč nepoužít OS?

- Pacienti žijí příliš dlouho
- Medián OS (80 % pacientů zemřelých)
- Lékový patent
- Zbytečně dlouhý proces schvalování nového účinného léku
- Další terapie po selhání – zkreslení výsledků
- Vysoká cena

Time to progression

- Všichni pacienti hodnoceni v analýze
- Rychlejší než OS, bez efektu crossover designu
- Vhodné pro cílenou léčbu
- **Definice progrese**
 - Úmrtí způsobené nádorovým onemocněním
 - Progrese dle RECIST (nová léze, zvětšení ložisek)
 - Nárůst metabolické aktivity nádoru
 - ?Nárůst onkomarkerů?
 - ?Zhoršení PS nebo zhoršení symptomů?

Single arm design

- Nulová hypotéza – RR
- Hladina a síla významnosti
- Celkový počet nemocných a jaký RR je třeba k celkovému úspěchu
- Počítat se ztrátou nemocných ve follow-up
- Analýza primárních a sekundárních cílů

Two-stage design

- Časné ukončení:
 - Příliš nízký RR
 - Větší než očekávaný úspěch
- Nutná jasná představa kolik nemocných v 1. fázi, jaký RR nutný, aby se pokračovalo do 2. fáze

Příklad

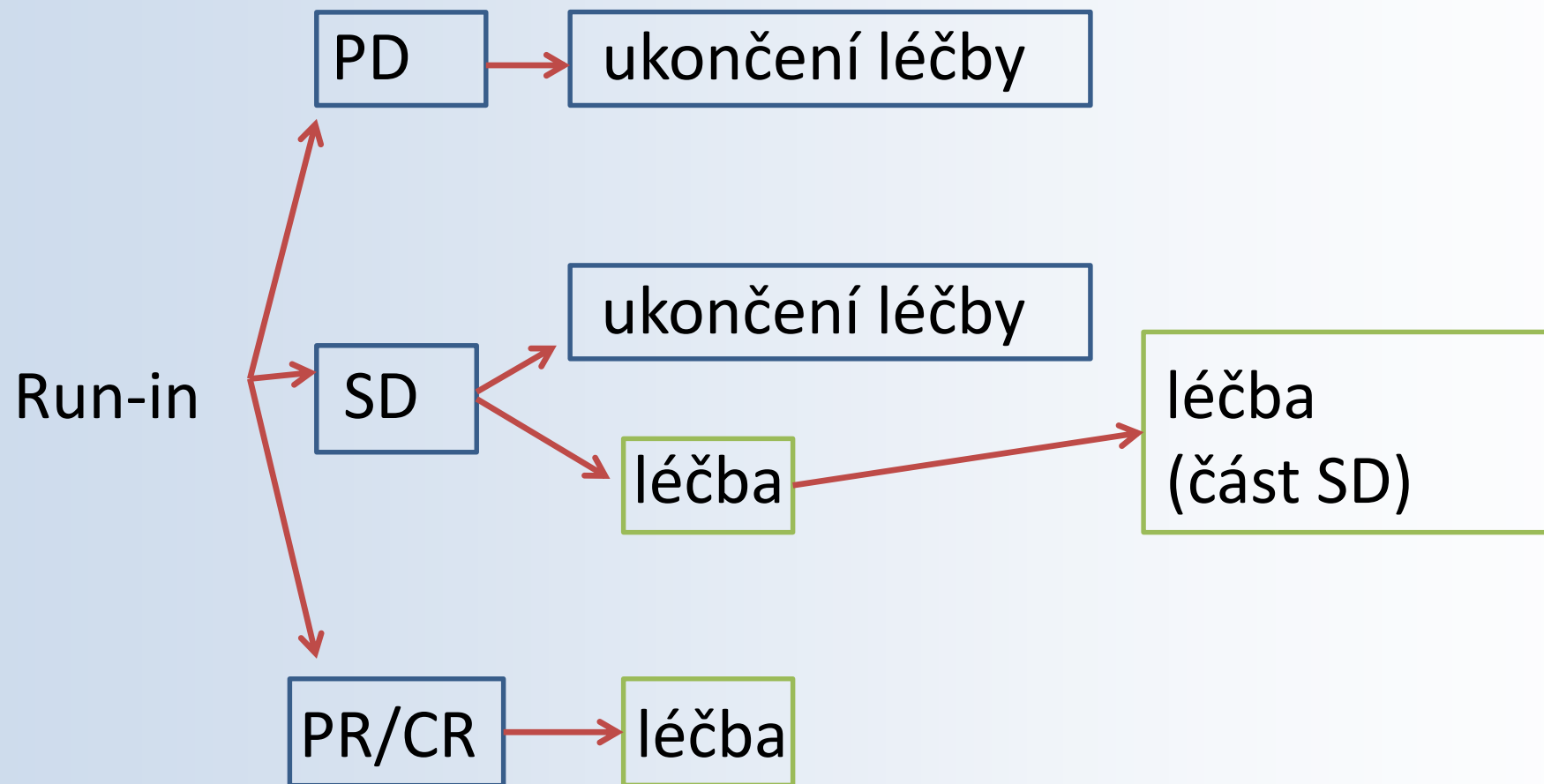
- 21 pacientů
- Design two-stage phase II
- Látka X je inaktivní, pokud $RR < 5 \%$
- Pokud $RR > 1/21$, pak nábor do 42 pacientů
- Pokud $RR \geq 5/42$, pak je látka X účinná

Randomized Phase II Designs

- Design stejný jako Phase III
- Menší počet pacientů
- Posléze možnost rozšířit na Phase III za předpokladu dosažení požadovaných výsledků

Randomized Discontinuation Design

- Všichni pacienti léčeni aktivní látkou v průběhu run-in fáze
- Randomizace – další léčba pouze pro pacienty s odpovědí na léčbu v run-in fázi



Plánování fáze III

- Velikost souboru nemocných ve fázi III
 - předpokládaný rozdíl mezi experimentálním a kontrolním ramenem
 - testovaná hypotéza
- Přesnost predikce možno zvýšit – větší soubor ve fázi II
- Superiority trials x non-inferiority trials (větší)

Klinické studie fáze III

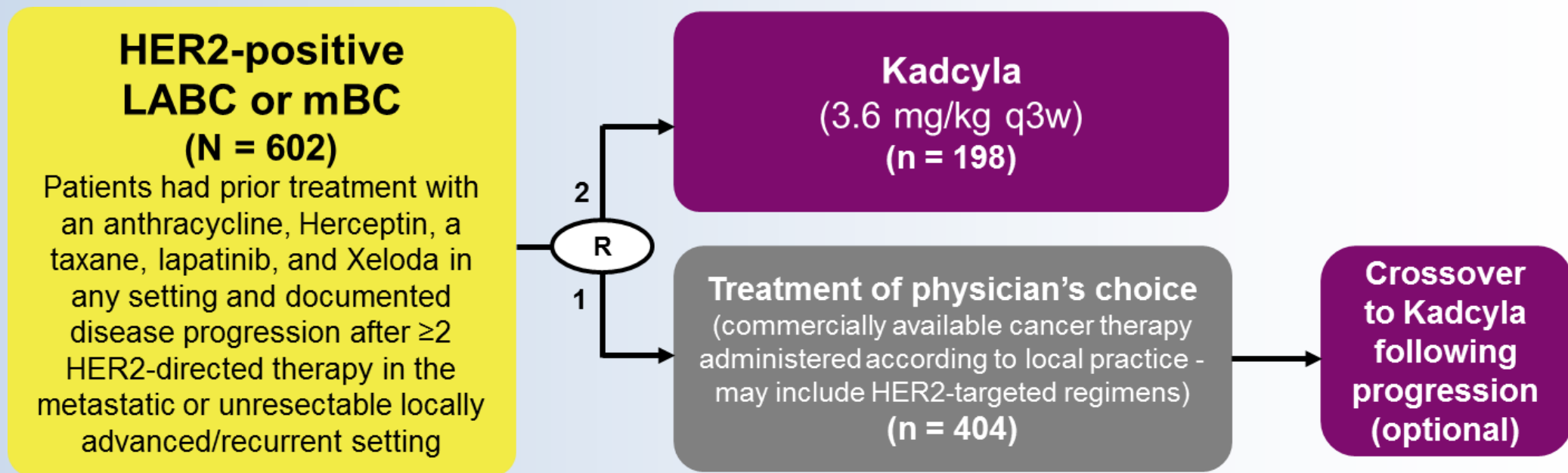
- Úspěšné léky z fáze II
- Registrační studie
- Bezpečnost a účinnost

nový lék vs standard of care

(př. Standard vs standard + experimentální lék)

- Double-blind, placebo controlled design
- Ke schválení - lék nemusí být lepší, ale nutno prokázat účinnost a bezpečnost

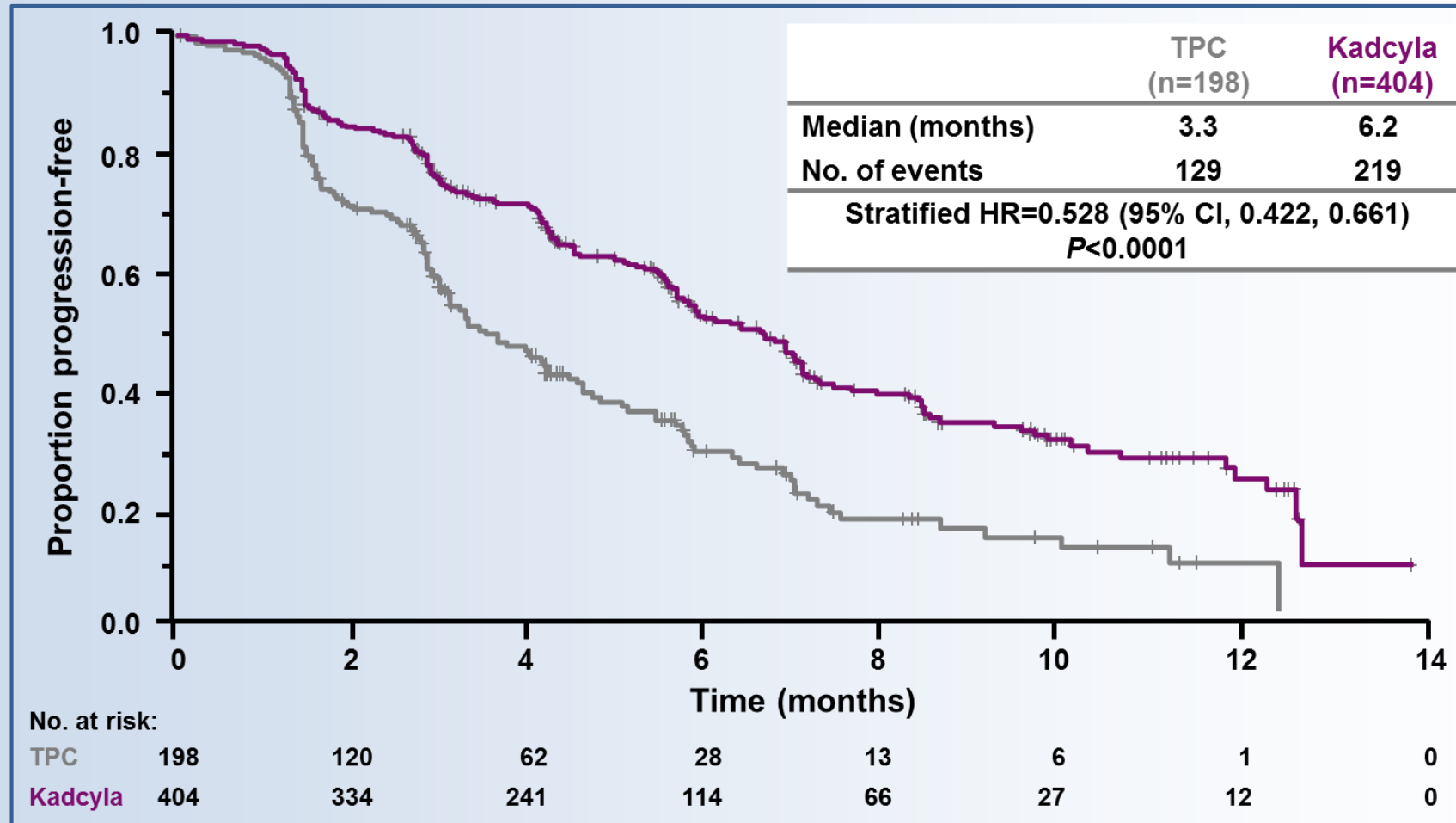
Fáze III – studie Theresa



Primary endpoints: Progression-free survival (INV), Overall survival

Secondary endpoints: Overall response rate, Duration of response, Landmark survival rate
Safety, Quality of life, Pharmacokinetics

PFS



Wildiers H, et al. Oral presentation (Abstract 15LBA). ESMO 2013.

Theresa

- Léčba Kadcyclou významně prodloužila PFS v porovnání s lékařem zvolenou léčbou (6,2 měsíce vs. 3,3 měsíce; HR 0.528; 95 % CI = 0,422, 0,661; $p < 0,0001$)
- PFS bylo konzistentní napříč všemi podskupinami (věk, viscerální metastázy, počty předcházejících léčebných režimů a typ lékařem zvolené léčby)

Fáze III – obecná pravidla

- Velikost souboru: 100 až tisíce
- Umístění studie: multicentrické
- Výběr pacientů:
 - Cílová „potřebná“ populace
 - Inclusion/exclusion kritéria
- Léčba:
 - Randomizace, dvojité zaslepení
 - Placebo zřídka
 - Stratifikace (věk, světadíl, prognostické faktory, visceral/bone only atd.)

Fáze III - cíle

- **Primární cíl:**
 - Celkové přežití
 - PFS ?
- **Sekundární cíle:**
 - Time to progression (cílená léčba)
 - PFS
 - ORR (není primární cíl – benefit pro pacienta?)
 - Kontrola symptomů
 - Bezpečnost
 - Toxicita

?Klinický význam?

- Primární cíl studie OS vs PFS
- Prodloužení OS vs kvalita života
- Lepší primární cíl studie ???

Studie fáze IV

- Účinnost a bezpečnost nových léků v dlouhodobém sledování po registraci léku
- Farmaceutické společnosti, regulatorní orgány
- Účastní se stovky – tisíce pacientů

Bezpečnost

- SAE reportování
 - Unexpected (not in Investigator Brochure)
 - Serious
 - Related
 - SUSAR
-
- Protocol Amendments

Důležité informace

- **Independent Response Assessment**

- RR, PFS, TTP – primární cíle

- **Cooperative Oncology Groups**

(improve cancer knowledge and practice, not drug development organizations)

- General adult solid tumours
 - SWOG, ECOG, CALGB
- Specialized indications
 - COG, NABTT, NSABBP, RTOG
- Regional Groups
 - HOG, NCCTG
- Ex-US Groups
 - EORTC, NCIC

EAP – expanded access programme

- Experimentální lék
- Účinný lék - není dosud registrován/není úhrada
- Protokol, hlášení SAE, AE, schválení etickou komisí
- Informovaný souhlas pacienta

Shrnutí

- Obecná pravidla, GCP
- Preklinické studie
- Klinické studie fáze I – IV
- Bezpečnost