

MUNI | RECETOX

P4/0290 klinické studie

Medicína založená na důkazech

- Úkolem zdravotního systému je zajistit dostupnými prostředky nejlepší možný zdravotní a psychický stav národa.
- K naplňování tohoto úkolu by měl pomoci princip nazvaný medicína založená na důkazech („evidence based medicine“).
- **Medicína založená na důkazech je proces zabývající se systematickým hledáním, hodnocením a hlavně využitím současných výsledků klinického výzkumu při poskytování péče jednotlivým pacientům.**
 - Poskytování důkazů pomocí klinického výzkumu a vědecké literatury.
 - Vytváření klinických doporučení (založených na důkazech) a jejich distribuce.
 - Implementace účinných a efektivních postupů pomocí výuky a řízení kvality.
 - Hodnocení dodržování doporučených postupů pomocí klinických auditů, indikátorů kvality a výsledků léčebné péče.

The Cochrane collaboration

- **Cochrane Database of Systematic Reviews** (CDSR) obsahuje systematické přehledy (systematic reviews, Cochrane reviews) o účinnosti zdravotní péče.
- Jedná se o metaanalýzy, ve kterých jsou shrnuty a statisticky zpracovány (re-analyzovány) výsledky z více studií. Metaanalýzy jsou připravovány a pravidelně aktualizovány členy mezinárodní sítě odborníků.



<http://www.cochrane.org/>

Mulrow CD. Rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994 Sep 3; 309(6954):597–9.

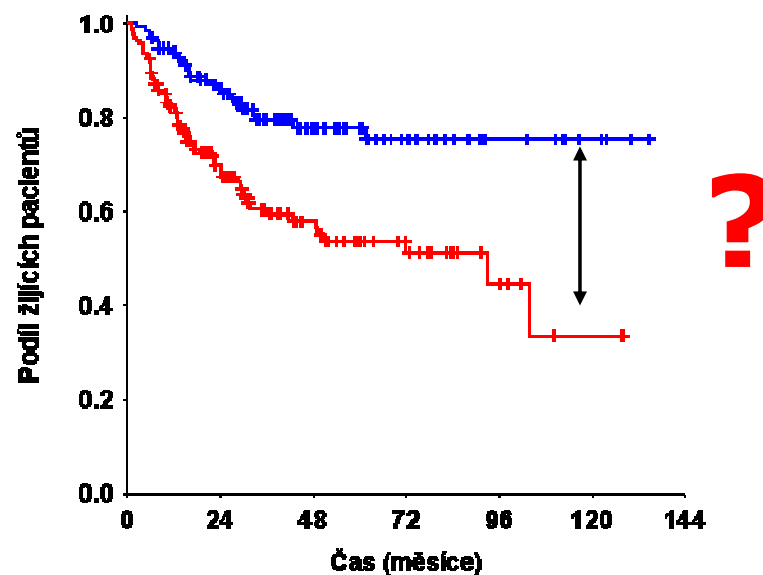
Cíl klinických studií

Primární cíl:

- Ověření **účinnosti** nebo **bezpečnosti** nového léčebného postupu nebo intervence.

Otázka:

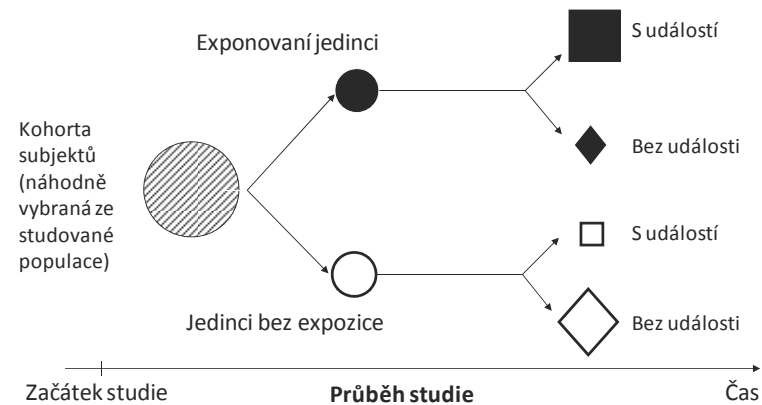
- Jsou dosažené výsledky reálné nebo náhodné?



Prospektivní a retrospektivní studie

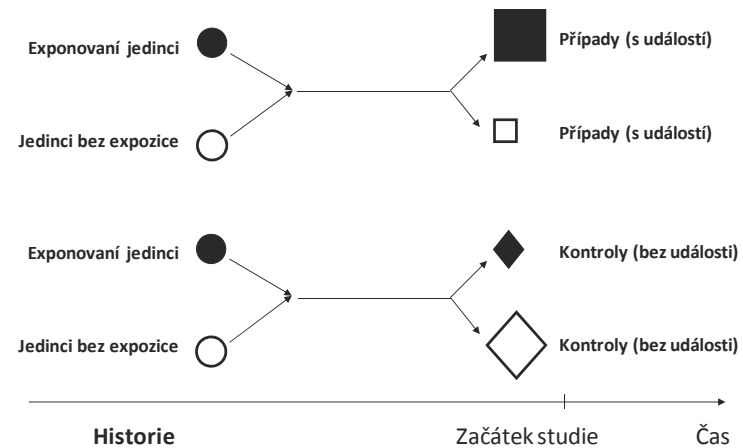
➤ Prospektivní studie

- U některých subjektů je rizikový faktor přítomen a u jiných ne → sledujeme v čase, zda se vyskytne událost.

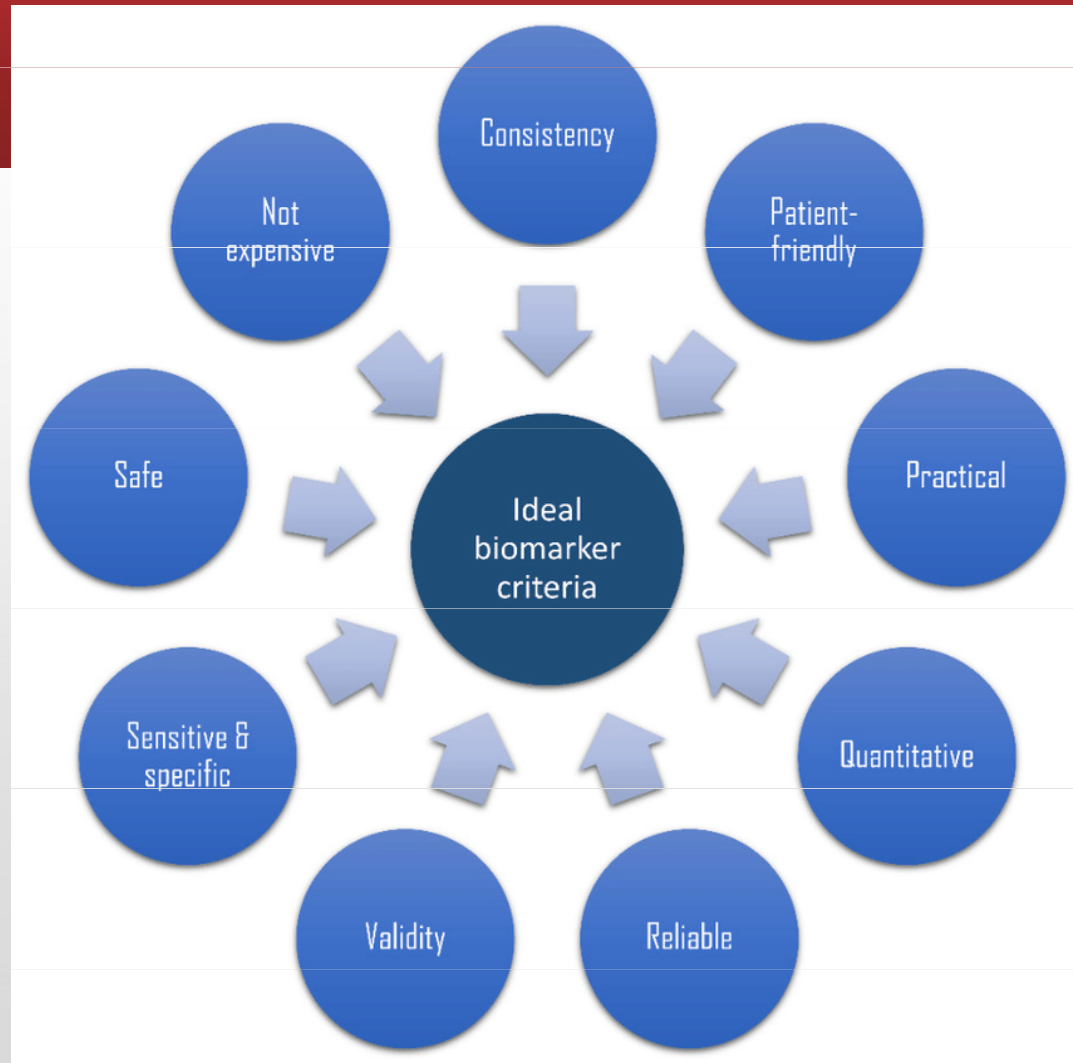


➤ Retrospektivní studie

- U některých subjektů se událost vyskytla a u jiných ne → zpětně hodnotíme, zda se liší s ohledem na nějaký rizikový faktor.



IDEAL BIOMARKER



Biomarker Discovery and Evaluation



Biomarker Discovery

Biomarker Confirmation Assay Development

Biomarker Validation

Clinical Validation and Utility

Regulatory Approval (US/EU) Clinical Adoption

- Proteomics
- Genomics
- Metabolomics
- Imaging Technologies

- Integrated Technologies
- Multi-analyte assays

- Robust validated high-throughput assays
- Development of a Clinical Assay

• Clinical Assay

Number of Analytes

Number of Samples
Large cohorts, quality assured samples

BIOMARKER IDENTIFICATION TECHNOLOGIES

1. Genomics

- Genome sequencing
- Genome variation
- Genome annotation

2. Transcriptomics

- Microarrays
- Gene expression data

3. Proteomics

- Y2H method
- Mass spectrometry
- Protein chips

4. Metabolomics

- NMR
- Mass spectrometry

5. Other technologies-

- Fluorescent indicators
- Lab-on-chip
- Nuclear magnetic resonance
- Mass spectrometry/liquid chromatography
- Nanobiotechnology

6. Imaging

Validní biomarker

- „Biomarker, který se měří v analytickém testovacím systému s dobře zavedeným výkonem a pro který je stanoven vědecký rámec nebo soubor důkazů, které objasňují fyziologický, toxikologický, farmakologický nebo klinický význam výsledku testu“

CLASSIFICATION OF BIOMARKERS

TYPE 0

- Natural history of a disease
- Eg. symptoms of disease.

TYPE 1

- Intervention/Drug activity markers
- Eg. radioactive isotope (rubidium chloride) to evaluate perfusion of heart muscle.
- Eg. Blood glucose lowering after antidiabetic drugs

TYPE 2

- Surrogate markers:- as a change in that marker predicts clinical benefit.
- Ex: LDL-C
- Eg. "Death from heart disease" is the endpoint of interest, but "cholesterol" is the surrogate marker.

CLASSES OF BIOMARKERS IN CLINICAL TRIALS

- Safety biomarkers
- Efficacy biomarkers
- Biomarkers include imaging (CT, MRI, PET, x-ray) or clinical laboratory testing.

SAFETY BIOMARKERS

- Constantly monitored safety lab biomarkers can act as common vital organ function tests applied across different therapeutic areas or as specialized testing applied to detect unique toxicities.

- Thus, at **phases 1 and 2**, careful selection of the correct tests is essential, and the selection of those tests should be based on the compound profile and pre-clinical toxicology data.

Safety testing can be classified as follows:

- 1) Liver safety tests: AST, ALT, ALP, GGT, Bilirubin
- 2) Renal safety tests: BUN, Sr Creatinine, GFR
- 3) Haematology safety biomarkers: Complete blood count
- 4) Bone safety biomarkers: Calcium, Inorganic phosphates
- 5) Basic metabolic safety biomarkers: Glucose, Cholesterol, Uric acid

Add Slide Title -

5

EFFICACY BIOMARKERS

- Efficacy biomarkers are used to demonstrate a change in all, or at least a good proportion of treated subjects.
- The more positive the biomarker, the higher the efficacy of a drug.
- Efficacy biomarkers can be classified into the following groups:
 - Surrogate Biomarkers/Endpoints
 - Predictive Biomarkers
 - Pharmacodynamic Biomarkers
 - Prognostic Biomarkers

SURROGATE BIOMARKER/ENDPOINTS.

- A surrogate endpoint is a **laboratory or physical measurement** used in clinical trials to indicate a drug's response and can be used in place of a clinical endpoint, which is usually acceptable as evidence of efficacy for regulatory purposes.
- It can be used to assess the **benefit** of or **harm** from a therapeutic agent.
- Even if evidence for surrogacy is not enough, such types of biomarkers are useful in proving the concept for which a candidate drug is to be used.

Examples of surrogate biomarkers are:

Disease	Surrogate endpoints	Clinical endpoints
HYPERTENSION	Blood pressure	Stroke
DYSLIPIDEMIA	Cholesterol, LDL	Coronary artery disease
DIABETES	HBA1C	Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy and Heart diseases
GLAUCOMA	Intraocular pressure	Loss of vision
CANCER	Biomarkers of tumour shrinkage, Response rates	Progression-Free survival , Overall survival

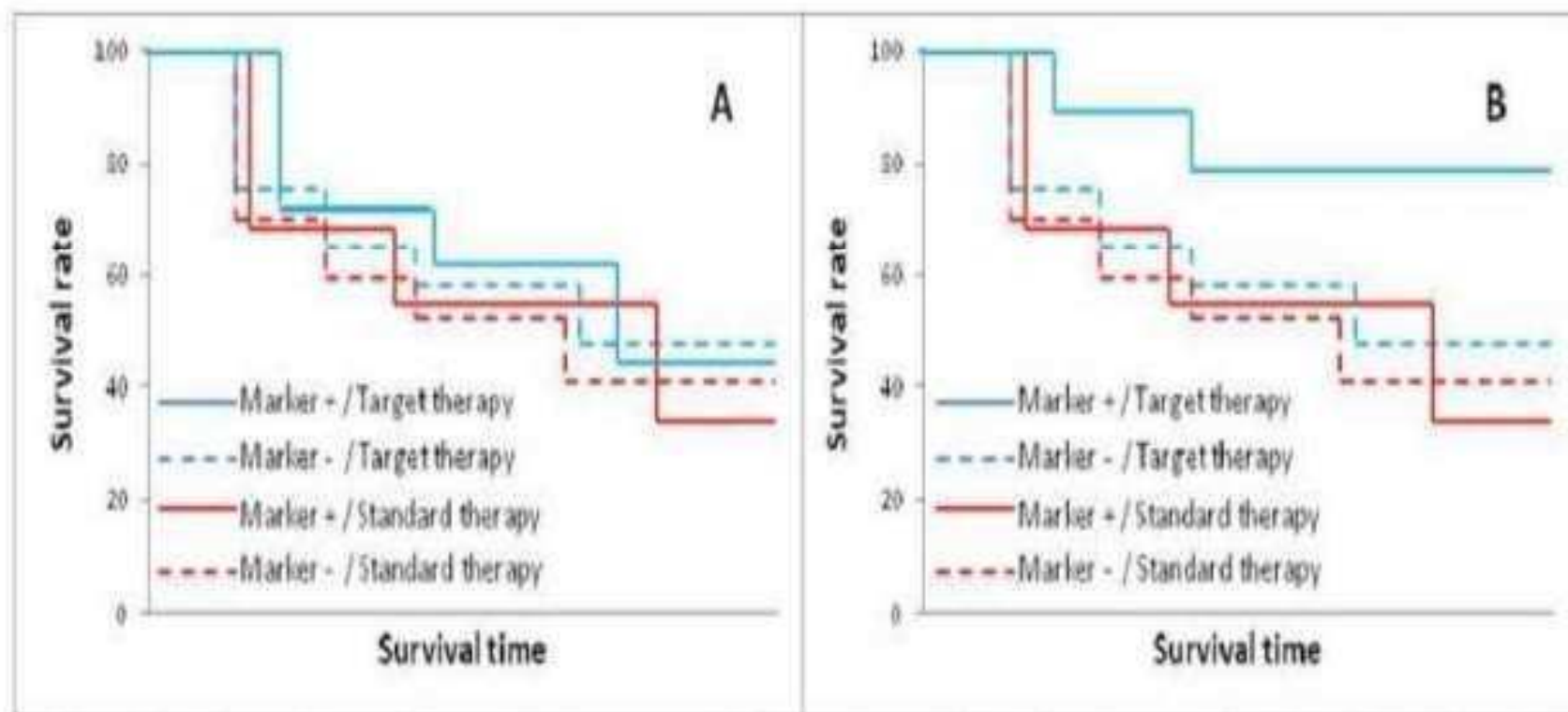


Fig. 4. Depiction of how a biomarker can predict response to a medication: the biomarker is predictive in Panel B but not in Panel A.

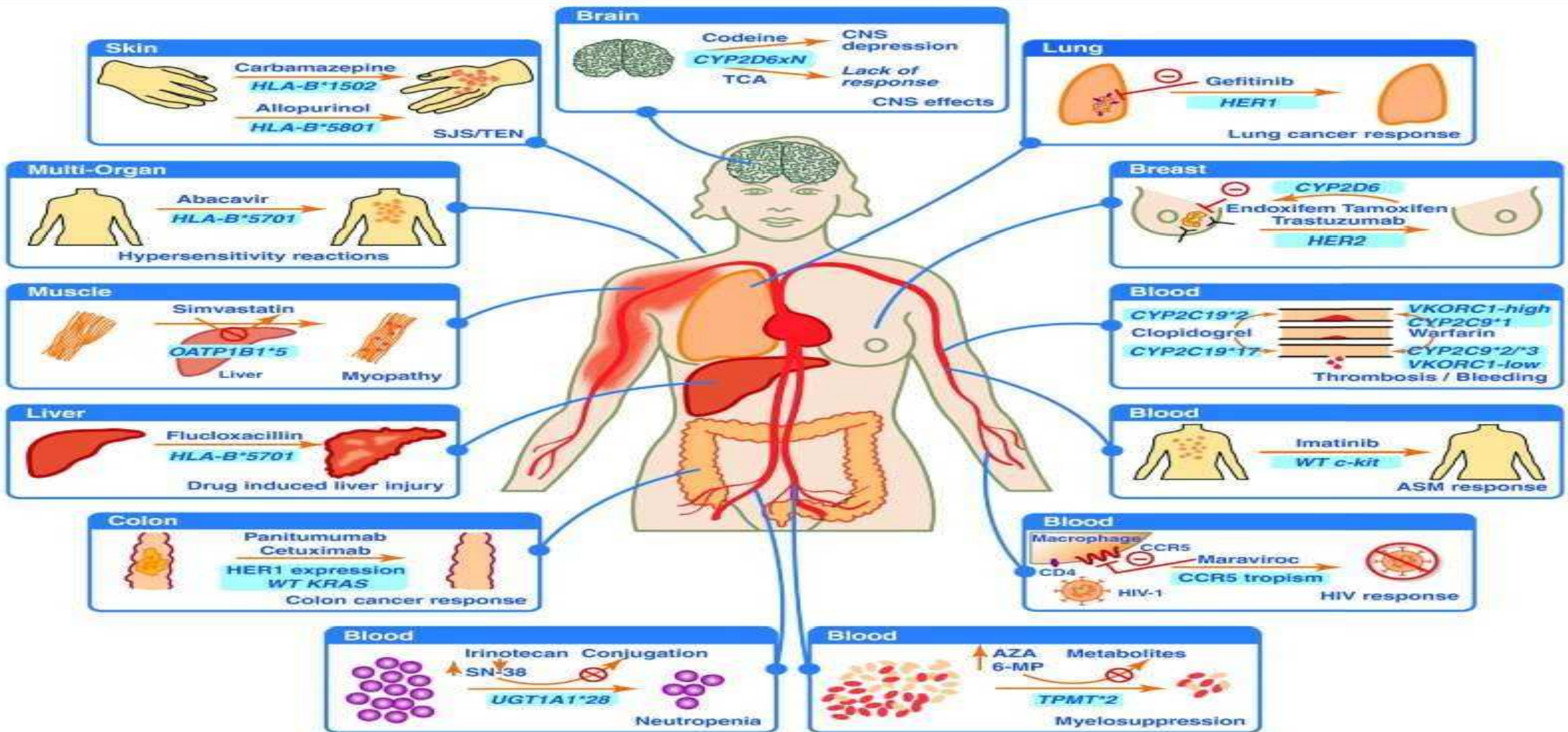
DRUG	INDICATION	BIOMARKER
Imatinib	CML	BCR-ABL(PCR), c-Kit
Erlotinib	NSCLC ,pancreatic	EGFRand KRAS mutation
Gefitinib	NSCLC	EGFRand KRAS mutation
Trastuzumab	Breast cancer	HERE2

PHARMACODYNAMIC BIOMARKERS

- These are the biomarkers which demonstrate that a drug hits its target and impacts its biochemical pathway.
- Such types of biomarkers are necessary to demonstrate proof of the drug's **mechanism of action**.
- This class of biomarkers:
 - Constitute the majority of biomarkers in early phases of drug discovery (**preclinical, phase I, and phase II**).
 - Can help to determine **effective dose** and doseschedule.
- The non-imaging biomarkers include **proteins, cytokines, and enzyme activity in serum, CSF, or tissue lysates**, proteins by **immunohistochemistry (IHC)**, and DNA and RNA gene expression. Ex: Ki67 in Ca Prostate

PHARMACOGENOMIC BIOMARKERS

- Clinically significant polymorphisms are found in the **genetic coding for proteins (exon), promoter regions or the cofactors that drive transcription of that protein, or in post-translational modifications of that protein.**
- These can be used not only to identify patients at risk of disease, but also those most likely to benefit from a particular therapy, or most at risk of adverse effects.
- **Genotypes, Single nucleotide polymorphism and haplotypes** can serve as biomarkers of clinical phenotypes.
- Phenotypic variation can result from the effect of single gene, Eg. Tangier's disease or can be multigenic and multifactorial as in diabetes.



- 76 genetic and genomic biomarkers (CYP2D6,CYP2C19):- on FDA labels of **70 approved** drugs – oncology, psychiatry, antiviral and cardiovascular drugs

- Drug label information on genomic biomarkers :-
 - Describe drug exposure and clinical response variability
 - Risk for adverse events
 - Genotype specific dosing
 - Mechanisms of drug action
 - Polymorphic drug target and disposition genes
 - Precautions- interactions, contraindications, patient counselling, nutritional management.

PHASES OF EVALUATION OF BIOMARKER

- The identification of biomarkers should proceed in a systematic manner.
- In 2002, the National Cancer Institute's 'Early Detection Research Network' developed a five-phase approach to systematic discovery and evaluation of biomarkers.
- In **Phase 1**, the identified markers are prioritized based on their diagnostic/prognostic/therapeutic value that could suggest their evolution into routine clinical use.
- **Phase 2** involves establishing an assay with a clear intended clinical use. The assays need to be validated for reproducibility and shown to be portable among different laboratories.

- During **Phase III**, an investigator evaluates the sensitivity and specificity of the test for the detection of diseases that have yet to be detected clinically.
- **Phase IV** evaluates the sensitivity and specificity of the test on a prospective cohort. An investigator can estimate the false referral rate based on tested biomarkers and describe the extent and characteristics of the disease detected.
- **Phase V** evaluates the overall benefits and risks of the new diagnostic test on the screened population.

BIOMARKERS IN PHASE I TRIALS

- In phase I studies, pharmacodynamic biomarkers are often of interest based on assumptions that modulation of these markers may provide proof of drug target inhibition and support the selection of drug and dose for further evaluation.
- These are almost always **exploratory biomarkers**.
- The goal in these pharmacodynamic marker studies in phase I trials is to provide evidence that the agent reaches or modulates the putative target.
- These studies can be conducted by analysis of samples and/or images obtained prior to and after treatment, or by comparison to an untreated control.

BIOMARKERS IN PHASE II TRIALS

- In **phase II trials** biomarkers can be used to:
 - Provide evidence that the agent modulates the putative target or pathway in a pharmacodynamic assessment similar to the phase I setting.
 - Evaluate the association between the biomarker and clinical outcome.
 - Determine patient eligibility (for example, HER2 status for trastuzumab trials).
 - Determine the dose-response relationship of a pharmacodynamic marker across a narrow set of dose cohorts (generally one or two) and more homogenous patient population.

VALIDATION OF BIOMARKER

- Once a biomarker candidate has been selected on the basis of biological plausibility and technical feasibility, statistical validation is required to justify its use in a clinical trial.
- Validation of a biomarker begins with an initial demonstration that a **correlation exists** between the marker and the clinical endpoint of interest, followed by independent **statistical validation** of this relationship.
- Type 0 markers can be characterized in phase 0 clinical studies, in which a **reliable assay** is used in a well defined patient population for a specified period of time.
- Ideally, a linear (+ve or -ve) relationship is established with the gold standard clinical assessor.

VALIDATION OF BIOMARKER

- A prior validation of type I biomarkers is impossible for truly novel targets without an effective positive control treatment. So, for novel targets the biomarker will be validated in parallel with the drug candidate.
 - Ex:- A battery of cognition markers validated with the scopolamine were used to confirm the pharmacological effect of a novel agonist directed against the alfa 7 nicotinic acetylcholine receptor.
- Type 2 biomarkers (or surrogate endpoints) must be relevant both to the MOA of the drug & to the pathophysiology of the disease.
- Changes in these biomarkers should reflect treatment benefit & so effective therapy is necessary for their validation.
- Hence, a phase-3 study supporting claims of effectiveness for the innovator drug is sufficient to validate type 2 biomarkers.

FIT-FOR-PURPOSE METHOD VALIDATION

- Practical approach of validating biomarkers.
- Fit-for-purpose method validation provides for efficient drug development by conserving resources in the exploratory stages of biomarker characterization.
- It is used to describe distinct stages of the validation process including pre-validation, exploratory and advanced method validation, and in-study method validation.

FIT-FOR-PURPOSE METHOD VALIDATION

▪ Practical approach of validating biomarkers. **Fit**

➤ Biomarker data must be reliable and accurate.

Purpose

➤ Decision making during drug development.

Fit-for-Purpose

➤ Analytical validation requirements are specific to the stage of drug development.

▪ Consideration is given to

- the intended use of the biomarker data.
- the regulatory requirements associated with that use.

DESIGN CONSIDERATIONS FOR BIOMARKER STUDIES

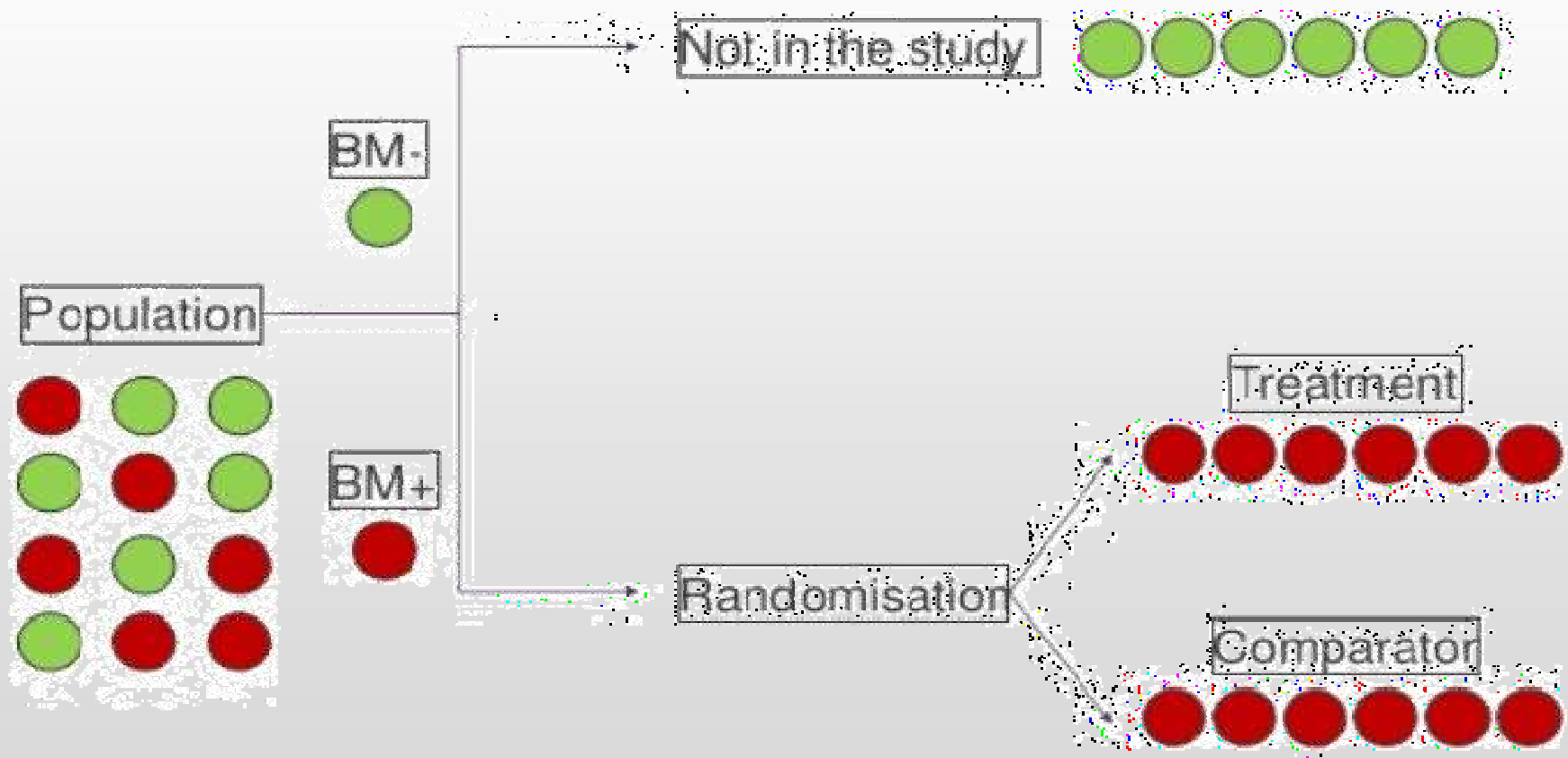
- The choice of an appropriate design for a trial will largely depend on:
 - The strength of existing evidence for a biomarker.
 - The nature of conclusions to be drawn.
 - The strength of evidence desired at the trial's conclusion.
 - The available resources.

- For **prognostic biomarkers**, which offer information about the likely course of a disease if there is no change in treatment of an individual, **retrospective studies using data from well- conducted clinical trials** will be sufficient.

- In the case of predictive biomarkers, more rigorous standards must be met to justify their use in a clinical setting.
- Since predictive biomarkers seek to prospectively identify patients likely to have a favorable clinical outcome in response to targeted therapies, validation often may require comparing outcomes between **biomarker-positive** and **biomarker-negative** patients.
- Thus, **prospective, randomized controlled trials (RCTs)** remain the best approach for establishing the clinical utility of predictive biomarkers.
- Yet traditional RCTs only allow for the estimation of the average treatment effect in the overall study population rather than in marker-defined subpopulations.

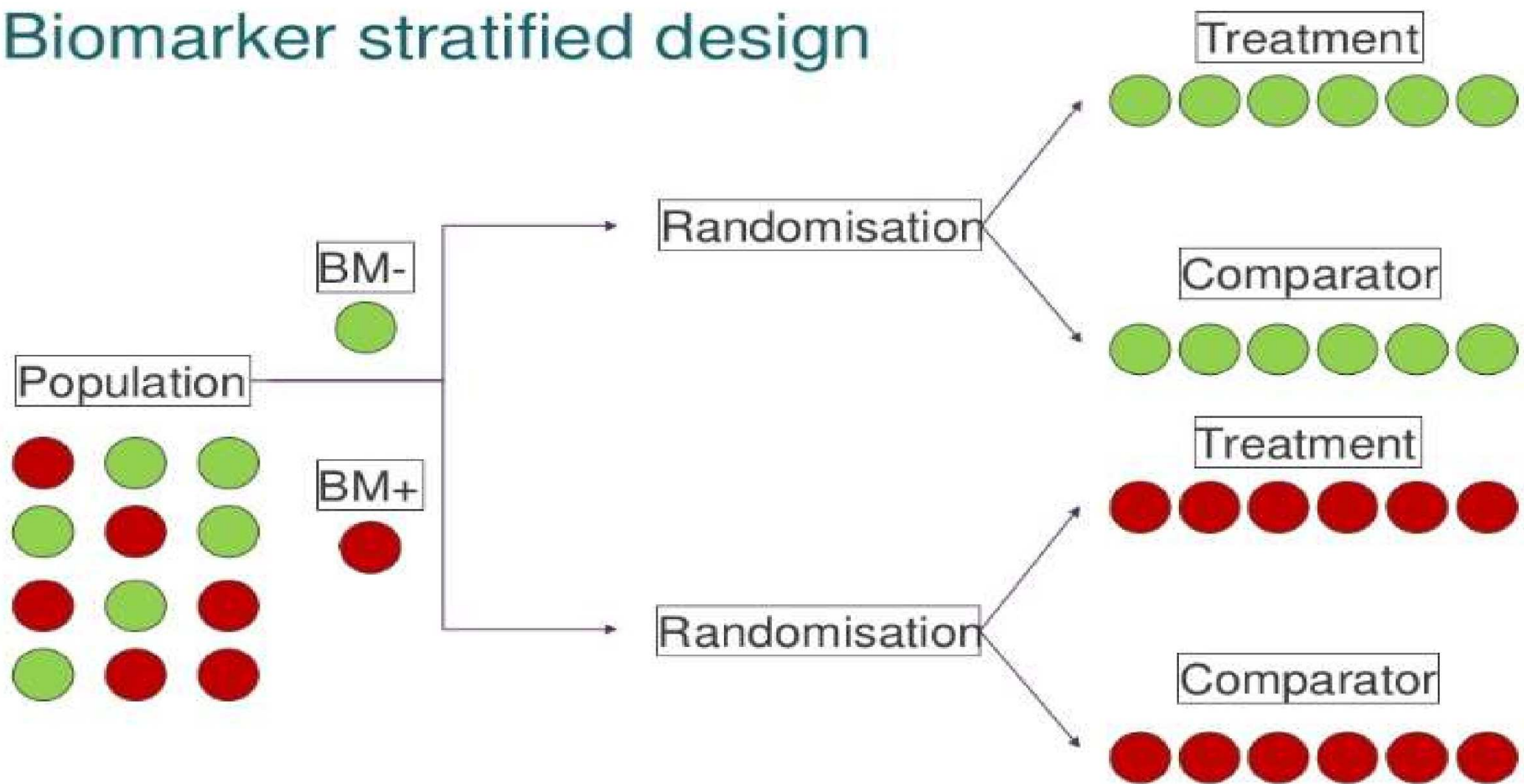
- Thus, alternative trial designs like **adaptive clinical trials** need to be considered for the evaluation and application of biomarker-based therapies.
- If evidence suggests that the benefits of a treatment are limited to the biomarker-positive subpopulation, an **enrichment design strategy**, in which only biomarker-positive patients are enrolled, may be the appropriate choice.
- Because they require relatively small sample sizes to demonstrate safety and efficacy, **enrichment strategies may improve trial efficiency**.
- However, such designs only allow for partial evaluation of the clinical validity of biomarkers since they do not provide information on the effects of treatment in biomarker-negative patients.

ENRICHMENT DESIGN



- If there is sufficient reason to suggest that a biomarker can predict that a therapy will be more effective in biomarker-positive patients, but the evidence is not compelling enough to rule out clinical efficacy in biomarker-negative patients, a **biomarker-stratified trial design or an adaptive enrichment trial design** may be more appropriate.
- In the **biomarker-stratified trial design**, biomarkers are used to guide **analysis** but not treatment assignment.
- In the **adaptive enrichment trial design**, biomarkers are used to guide the **enrollment** and not treatment assignment.

Biomarker stratified design



- By assigning biomarker-positive and - negative patients to both experimental and control groups, the biomarker- stratified trial design provides more information on the **effects of treatment** in both subpopulations, as well as more definitive evidence for the **clinical utility** of the biomarker.

BIOMARKERS AS SURROGATE ENDPOINTS

- Evaluation of biomarkers as surrogate endpoints is a challenging task.
- It has been proposed that for a biomarker to be considered a surrogate, it must be
 - Correlate of the true clinical outcome and that.
 - The treatment effect on the surrogate should capture the full effect of treatment on the clinical endpoint.
- While the first criterion is relatively simple to demonstrate, the second is not.
- For example, although the risk that human immunodeficiency virus (HIV)-infected pregnant women will transmit the infection to their infants is strongly correlated with **maternal CD4 counts**, the provision of therapy to **increase maternal CD4 counts** has not been found to impact transmission risk because the CD4 count is not in the causal pathway of the disease processes that are responsible for transmission.

SOME CONCERNS WITH BMS/SEPS

- Use of SEP assume that the treatment effect is mediated by the pathway represented by the SEP. However, multiple pathways may exist.
- SEP may be influenced by physiological or pathological properties of the outcome, e.g. patients with inherited QT abnormalities.
- SEP may reflect on one aspect (i.e., clinical benefit) while ignoring other effects (i.e., adverse reactions).

CASE EXAMPLE: CAST TRIAL

- **Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)** evaluated effect of **encainide**, **flecainide** and **moricizine** on survival of patients who had MI and had >10 premature ventricular beats per hour.
- **Reduction in ventricular ectopic contraction** used as a **SEP** for decreased mortality
- **Primary endpoint** was **death or cardiac arrest** with resuscitation, either of which due to arrhythmia.

CAST TRIAL RESULTS

- Unexpected results: encainide and flecainide arms stopped early : 63 patients died in encainide or flecainide arm compared to 26 in the placebo arm ($p=0.0001$).
- After continuing the trial with moricizine as the only active arm (CASTII), there was excess mortality in moricizine arm alone (17 deaths in 665 patients) as compared to no therapy or placebo group (3 deaths in 660 patients). This study had to be terminated early also.
- Surrogate markers may not always be a good predictor and have to be validated extensively before being used in a regulatory setting.

- Reasons why surrogates may fail to capture the effect of an intervention on clinical outcomes include cases:
 - Where a disease has multiple pathways and the intervention affects only one pathway mediated through the surrogate.
 - When a surrogate is not affected by the intervention's effects .
 - When the intervention has mechanisms of action independent of the disease process.

- Hence, a particular biomarker's status as a surrogate is context-specific and cannot be assumed to be a general surrogate endpoint separate from its designated use.

POTENTIAL USES OF BIOMARKERS IN DRUG DEVELOPMENT PROCESS

PHASE	POTENTIAL USE
TARGET DISCOVERY & VALIDATION	<ul style="list-style-type: none"> ❖ To identify and Justify targets for therapy. Eg. Use of Her-2 protooncogene as a marker of poor prognosis of breast cancer.
LEAD DISCOVERY & OPTIMIZATION	<ul style="list-style-type: none"> ❖ To identify leads and evaluate the effects of molecular targeted drugs in preclinical development.
PRECLINICAL STUDIES	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Development and validation of new animal disease models. ❖ To assess the toxicity and safety of drug.
CLINICAL TRIALS	<ul style="list-style-type: none"> ❖ For early evaluation of success and failure of drugs. ❖ Rational selection of drug combinations ❖ Optimization of dose and schedule ❖ To identify responders in subpopulations ❖ Development of new surrogate endpoints of clinical benefit ❖ To predict clinical outcomes.

USE OF BIOMARKERS IN POSTMARKETING

- Information obtained from post marketing studies has resulted in recent **labeling changes**.

Ex: 1) Finding of strong association of HLA-B*5701 to abacavir- induced hypersensitivity reaction in HIV- infected patients.

2) Carbamazepine-induced SJS & the presence of HLA-B*1502 allele.

3) Genetic variants of CYP2C9 & VKORC1 leading to PK/PD variations in patients on warfarin therapy.

ROLE OF FDA IN PROMOTING USE OF BIOMARKERS IN DRUG DEVELOPMENT

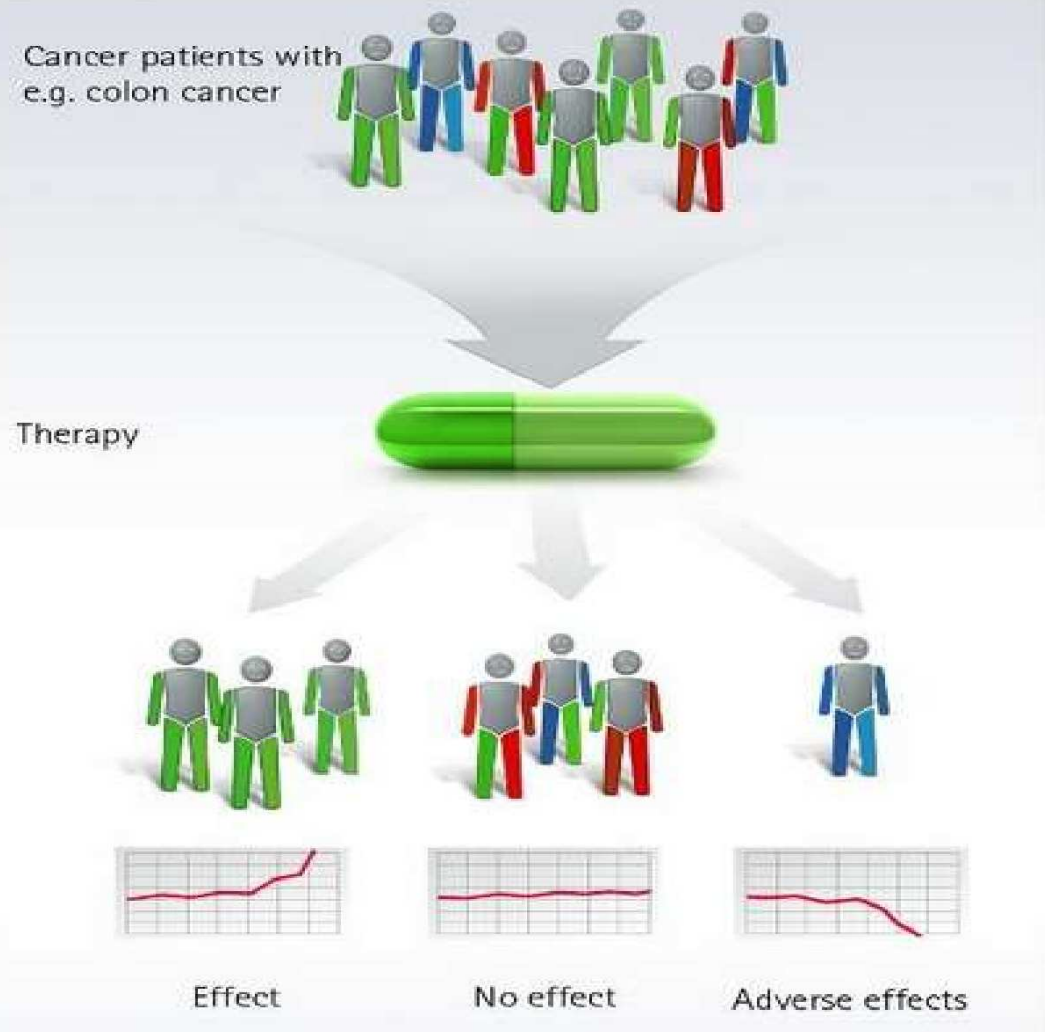
- To facilitate the use of biomarkers in drug development & clinical practice, the FDA has
 - 1) Established a voluntary submission process
 - 2) Developed online educational tools
 - 3) Strived to ensure the integration of genetic/genomic biomarkers information into drug labels.

BIOMARKERS FOR PERSONALIZED PREVENTION STRATEGIES

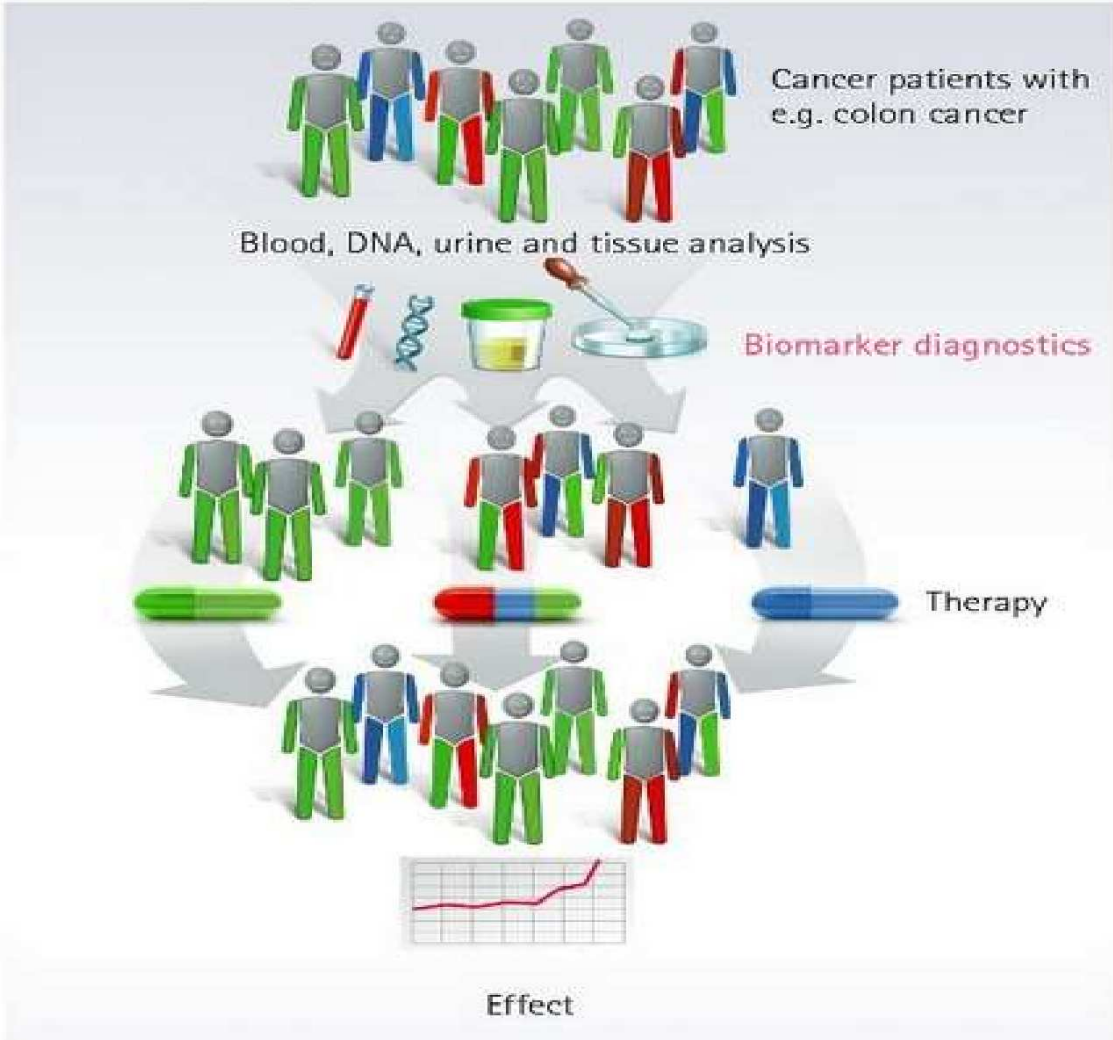
- Medicines that target the genetic signatures of diseases are making inroads into modern medicine. Health experts see this therapeutic approach as the beginning of a new era in medicine.
- In the treatment of diseases especially cancer, there is a shift from the traditional clinical practices to novel approaches.
- Traditionally, cancer patients were treated with drugs of low toxicity or of high tolerance.
- Novel approaches are intended to identify individualized patient benefits of therapies, minimize the risk of toxicity and reduce the cost of treatment.
- The chemotherapy drug irinotecan is one example of personalized medicine, (used to treat advanced colorectal cancer).

Personalized medicine: tailored treatments

Medicine of the present: one treatment fits all



Medicine of the future: more personalized diagnostics



Source: Bayer Healthcare website

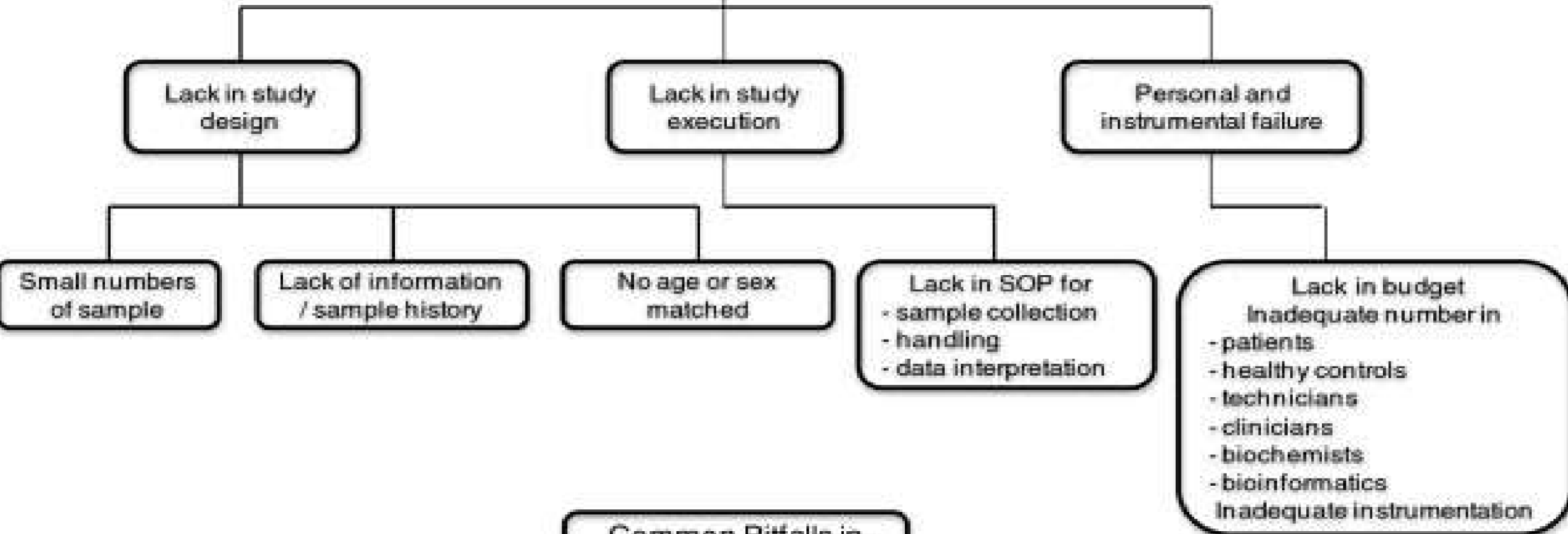
Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling

Drug ↕	Therapeutic Area* ↕	Biomarker† ↕	Labeling Sections ↕
Abacavir	Infectious Diseases	HLA-B	Boxed Warning, Dosage and Administration, Contraindications, Warnings and Precautions
Abemaciclib (1)	Oncology	ESR (Hormone Receptor)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
Abemaciclib (2)	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Clinical Studies
Ado-Trastuzumab Emtansine	Oncology	ERBB2 (HER2)	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
Afatinib	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Studies
Alectinib	Oncology	ALK	Indications and Usage, Dosage and Administration, Adverse Reactions, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
Amitriptyline	Psychiatry	CYP2D6	Precautions
Anastrozole	Oncology	ESR, PGR (Hormone Receptor)	Indications and Usage, Adverse Reactions, Drug Interactions, Clinical Studies
Arformoterol (1)	Pulmonary	UGT1A1	Clinical Pharmacology
Arformoterol (2)	Pulmonary	CYP2D6	Clinical Pharmacology

LIMITATIONS

- Expensive (cost for analyses) .
- Storage (longevity of samples) .
- Laboratory errors.
- Normal range is difficult to establish.
- The following are the major pitfalls in the translation from biomarker discovery to clinical utility:
 - Lack of making different selections before initiating the discovery phase.
 - Lack in biomarker characterization/validation strategies.
 - Robustness of analysis techniques used in clinical trials.

Pitfalls and failures in biomarker identification



Common Pitfalls in biomarker validation



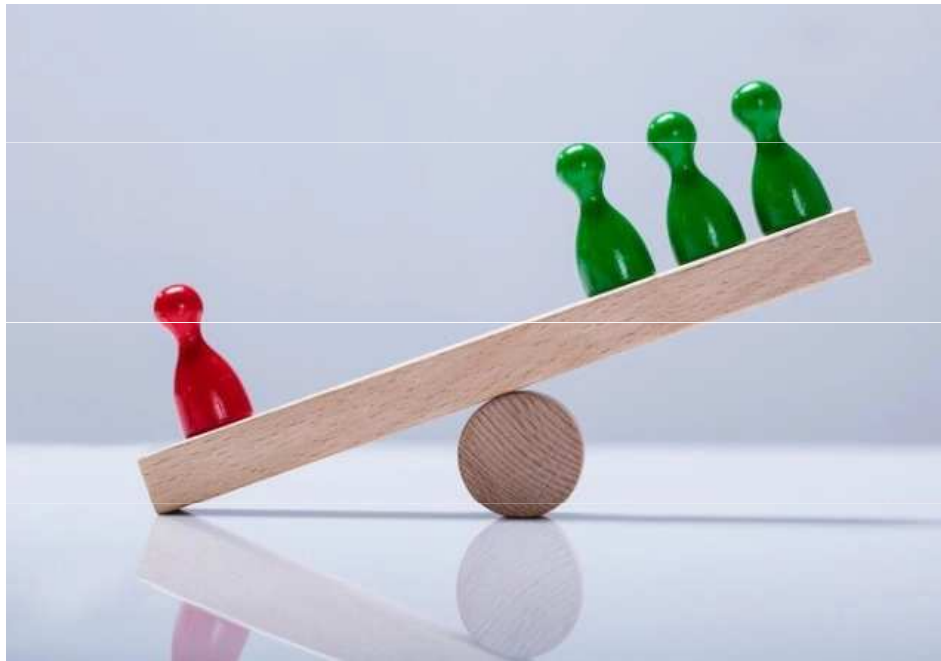
CONCLUSION

- Patients expect approved drugs that work, are safe and are “right” for them.
- Biomarkers can help drug development focus more on defined subgroups of patients, thereby potentially increasing treatment efficacy and safety.
- Helps to make a decision to move to the next phase.
- Offer strong supporting evidence and in the future will be the key data in certain programs.
- Offer an objective, biological indicator, rather than just seeing whether the patients feel better.

- Biomarker enabled R&D is maturing into a new discipline that is addressing these goals with more precision.
- However, the science is outpacing widespread acceptance.
- The path toward acceptance by regulators and the medical community is through discovery and consistent validation of genomic, proteomic, in vitro and imaging biomarkers.
- Further collaborative efforts and powerful technology approaches can increase public confidence.

Zkreslení v klinických studiích

- V hodnocení klinických studií se snažíme vyhnout zkreslení výsledků, tzv. „bias“.
- V případě klinických studií se jedná o zkreslení výsledků jinými faktory než těmi, které jsou cíli studie.
 1. Statistické srovnání není nikdy 100% spolehlivé, existuje náhoda a tedy i pravděpodobnost chybného úsudku – to nelze ovlivnit.
 2. My však chceme použít adekvátní metody pro odstranění vlivů, které by zkreslily výsledky a nebyly přitom náhodné (např. zastoupení pohlaví).



Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

1) Podvod

Padělání dat

2 % respondentů
připustilo – úpravu,
pozměnění, zfalšování
dat

14 % - u kolegů

1/3 připustila pochybné
výzkumné praktiky

70 % u kolegů

...



Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

2) Testování na „ideálních“ pacientech
- nadsazují se přínosy a snižují rizika NÚ



179 reprezentativních pacientů s astmatem – pouze 6 % pacientů by bylo vhodných do konkrétní studie s lékem na astma

Travers, J. et al., 2007. External validity of randomised controlled trials in asthma: to whom do the results of the trials apply? *Thorax*, 62(3), str. 219 –223



Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

3) Porovnávat svůj lék s brakem

- placebo

- konkurenční lék – obsoletní – méně účinný, v nevhodných dávkách

Paroxetin vs amytriptilin – srovnání NÚ ospalosti

Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

4) Příliš krátké výzkumy

- co nejrychleji získat data a uvést lék na trh
- použití náhradních výsledků (změny v krevních testech) oproti výsledků z reálného světa (výskyt infarktu)
- „operace mitrálních chlopní – Operační riziko úmrtí při chlopenních srdečních operacích v mimotělním oběhu se pohybuje mezi 2 – 4 %“
... 1 .den ...
- Lék na snížení hmotnosti – výsledky publikované za období 3 měsíců...

Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

5) Předčasně ukončené výzkumy

- při nahlížení do výsledků výzkumu příliš brzy či pozdě, zvýšíte tím pravděpodobnost, že získáte příznivé výsledky
- zneužití náhodné variace

Celecoxib – srovnání se 2 staršími léky – vyhodnocení po půl roku - méně GIT komplikací – publikováno, po roce žádný rozdíl – nepublikováno

[Silverstein FE](#)¹Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. [JAMA](#). 2000 Sep 13;284(10):1247-55.

Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

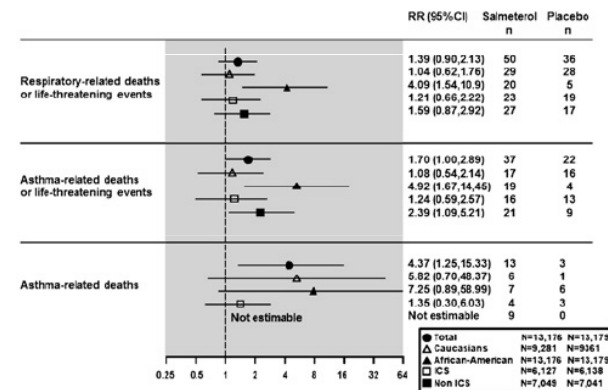
6) Příliš pozdě ukončené výzkumy

- potřeba přesné nadeřinování pravidel, za kterých je možné výzkum předčasně ukončit ještě před samotným zahájením

Salmeterol – zprávy o pardořním bronchospasmus

GSK provedlo nový randomizovaný výzkum s cílem „respirační úmrtí a život ohrožující stavy“, sekundární cíle – úmrtí spojená s astmatem

Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *The Lancet*. 2005 Oct; 366(9493):1261–2.



Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

7) Příliš malé výzkumy

- malý výzkum u léku, který zachraňuje život u stavu, který je konzistentně smrtelný – OK – ale
- Velký výzkum pro odhalení malého rozdílu mezi dvěma léky
- Obrovský výzkum ke zhodnocení, že 2 léky jsou stejně účinné
- Power analýza** – odhalit rozdíl mezi 2 skupinami pacientů a 2 různými léky – informace, kolik budete potřebovat pacientů, máte-li mít 80 % šanci na odhalení 20 % rozdílu v úmrtnosti mezi těmito 2 léky
- Pokud je výsledek negativní, neznamená to, že jeden lék je lepší než druhý.
- Pro zjištění, zda jsou léky stejné, potřeba mnohem většího počtu pacientů

Chyby a zkreslení v metodice klinických studií

8) Výzkumy, které měří nic neříkající výsledky
- krevní testy vs bolest/úmrť



Proč?

0. Správná formulace klinické hypotézy

Je nutné definovat, co vlastně hodnotíme, neboť od hypotézy se odvíjí nejen uspořádání celé studie, ale i forma jejího vyhodnocení.

1. Použití souběžné kontrolní skupiny

Účinnost i bezpečnost léčby musí být hodnoceny v kontextu kontrolní skupiny pacientů, kteří nebyli exponováni experimentální léčbě, ale jsou srovnatelní v ostatních klinických faktorech.

2. Randomizace

Přiřazování subjektů do skupin musí být náhodné, protože pouze přiřazování, které není zatíženo subjektivitou, může umožnit relevantní srovnání primárních cílů studie.

3. Zaslepení

Cílem zaslepení studie je vyhnout se subjektivnímu hodnocení výsledků léčby nebo experimentu při vědomí pacienta a/nebo lékaře, do které léčebné skupiny pacient patří.

4. Optimalizace velikosti vzorku

Počet subjektů zapojených do klinické studie musí být optimalizován, aby nedošlo k ovlivnění statistického testu, případně aby tento test měl vůbec smysl.

Validita klinické studie

- ➔ Medicína založená na důkazech – zajímají nás pouze „**kvalitní**“ důkazy.
- ➔ Hlavním aspektem kvality je **validita získaných výsledků**.

- ➔ **Interní validita studie:** odráží, jak moc lze rozdíly v účinnosti a bezpečnosti pozorované u srovnávaných skupin přisuzovat sledované intervenci. Chceme minimalizovat nenáhodnou chybu (zkreslení).

- ➔ **Externí validita studie:** odráží zobecnitelnost (z hlediska korektnosti) výsledků na jiné populace a experimentální podmínky.

Interní validita studie

➔ Interní validita studie jednoznačně souvisí se **zkreslením výsledků** (*bias*):

„Bias is any process at any stage of inference tending to produce results that differ systematically from the true values.”

➔ V klinických studiích rozlišujeme čtyři typy zkreslení:

➔ **Výběrové zkreslení** (*selection bias*)

➔ **Prováděcí zkreslení** (*performance bias*)

➔ **Detekční zkreslení** (*detection bias*)

➔ **Úbytkové zkreslení** (*attrition bias*)

Interní validita studie

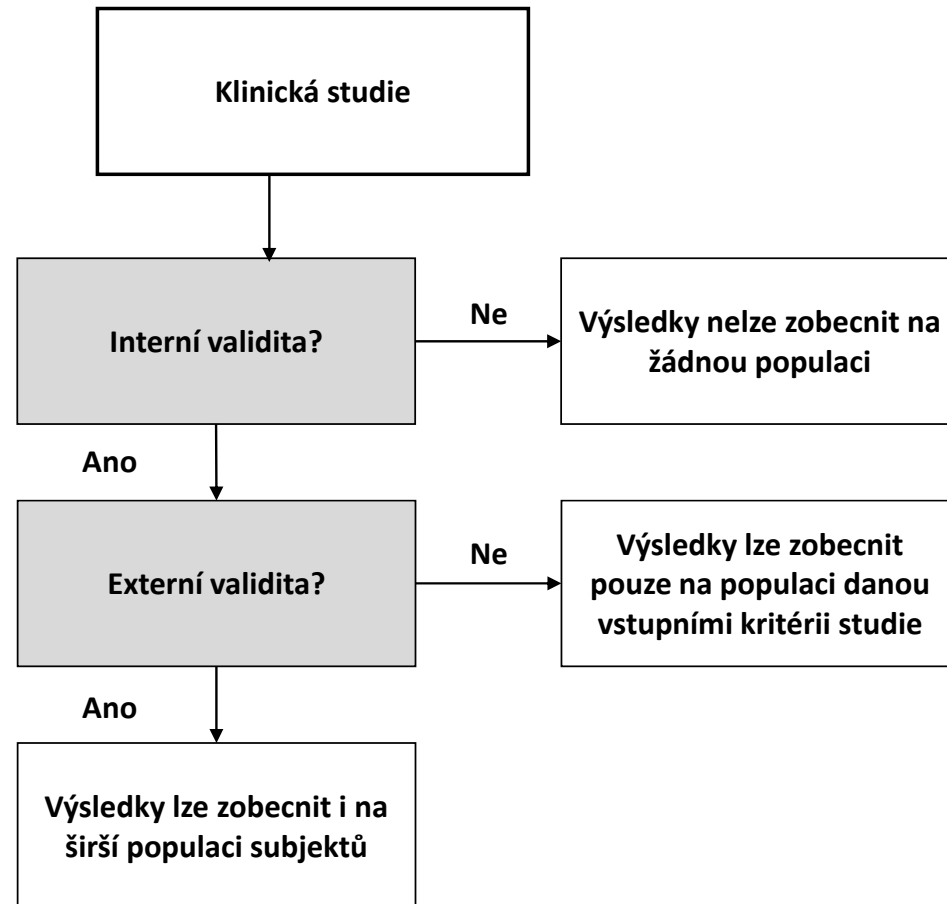
- ➔ **Výběrové zkreslení** (*selection bias*): vzniká ve chvíli, kdy srovnávané skupiny nejsou srovnatelné stran nějakého faktoru, který ovlivňuje výsledek. Vznik výběrového zkreslení se snažíme minimalizovat použitím randomizace.
- ➔ **Prováděcí zkreslení** (*performance bias*): vzniká ve chvíli, kdy srovnávané skupiny mají různé experimentální podmínky (samozřejmě kromě sledované intervence) – např. dostávají jinou léčbu/péči.
- ➔ **Detekční zkreslení** (*detection bias*): vzniká ve chvíli, kdy je u srovnávaných skupin různě hodnocena cílová proměnná. Vznik prováděcího a detekčního zkreslení se snažíme minimalizovat použitím zaslepení.
- ➔ **Úbytkové zkreslení** (*attrition bias*): vzniká ve chvíli, kdy srovnávané skupiny nejsou srovnatelné stran subjektů, které předčasně opustily studii a nelze u nich hodnotit cílovou proměnnou. Vznik úbytkového zkreslení se snažíme minimalizovat použitím *intention-to treat* analýzy.

Externí validita studie

- ➔ Externí validita studie souvisí s **možností zobecnění jejích výsledků** na jinou populaci subjektů v jiném prostředí a za jiných podmínek.
- ➔ **Jiná populace subjektů**: vliv věku, pohlaví, tíže onemocnění, rizikových faktorů, komorbidit
- ➔ **Jiné prostředí**: systém zdravotnictví (USA×EU), organizace léčebné péče, specializace a zkušenosti lékařů
- ➔ **Jiné podmínky – léčba**: dávkování, podání, pravidelné sledování, další léčebné modality, souběžná léčba
- ➔ **Jiné podmínky – měření výsledků léčby**: definice cílové proměnné a její měřitelnost v daném prostředí

Interní a externí validita studie

➔ Interní validita studie je nutným předpokladem externí validity.



Cílové parametry testování hypotéz v klinických studiích

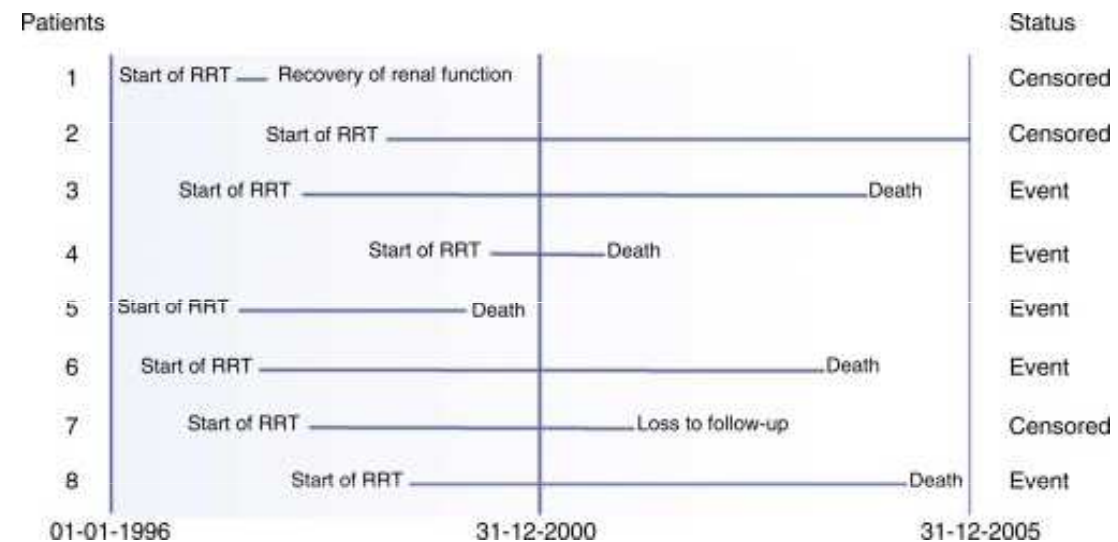
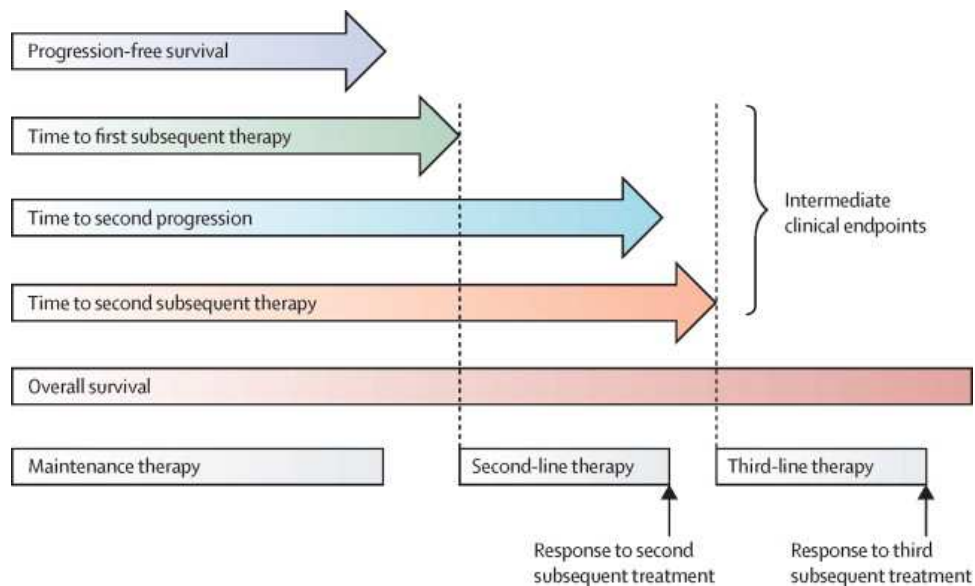
- 1. Klinický parametr:** Většinou je hodnocena změna v daném parametru nebo dosažení určité hladiny.
- 2. Léčebná odpověď a odvozené parametry:** Hodnocení ústupu nádoru jako odpovědi na léčbu a délky času trvání této redukce. Tento endpoint je nejčastěji používán ve studiích fáze II ale i v ostatních typech studií.
- 3. Time-to-event:** Hodnotí délku času, po kterou je subjekt bez sledované události, např. bez zhoršení primárního onemocnění. Často používaný endpoint pro studie fáze III. OS, PFS, DFS.
- 4. Kvalita života:** Parametr založený na subjektivním zhodnocení celkového zdravotního stavu pacienta a ovlivnění jednotlivých aspektů jeho života. Jedná se o současné zhodnocení přínosů léčby a negativního vlivu nežádoucích účinků.

Př.: Hodnocení léčebné odpovědi na základě RECIST kritérií

Complete Response (CR)	Disappearance of all target lesions for a period of at least one month
Complete Response Unknown (CRU)	Complete response with persistent imaging abnormalities of unknown significance
Partial Response (PR)	At least a 30% decrease in the sum of the longest diameter of measures lesions (target lesions), taking as reference the baseline sum of the longest diameter.
Stable Disease (NR/SD)	Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum of the longest diameter since the treatment started
Progressive Disease (PD)	A 20% or greater increase in the sum of the longest diameter of measured lesions (target lesions), taking as reference the smallest sum LD recorded since the treatment started or the appearance of one or more new lesions

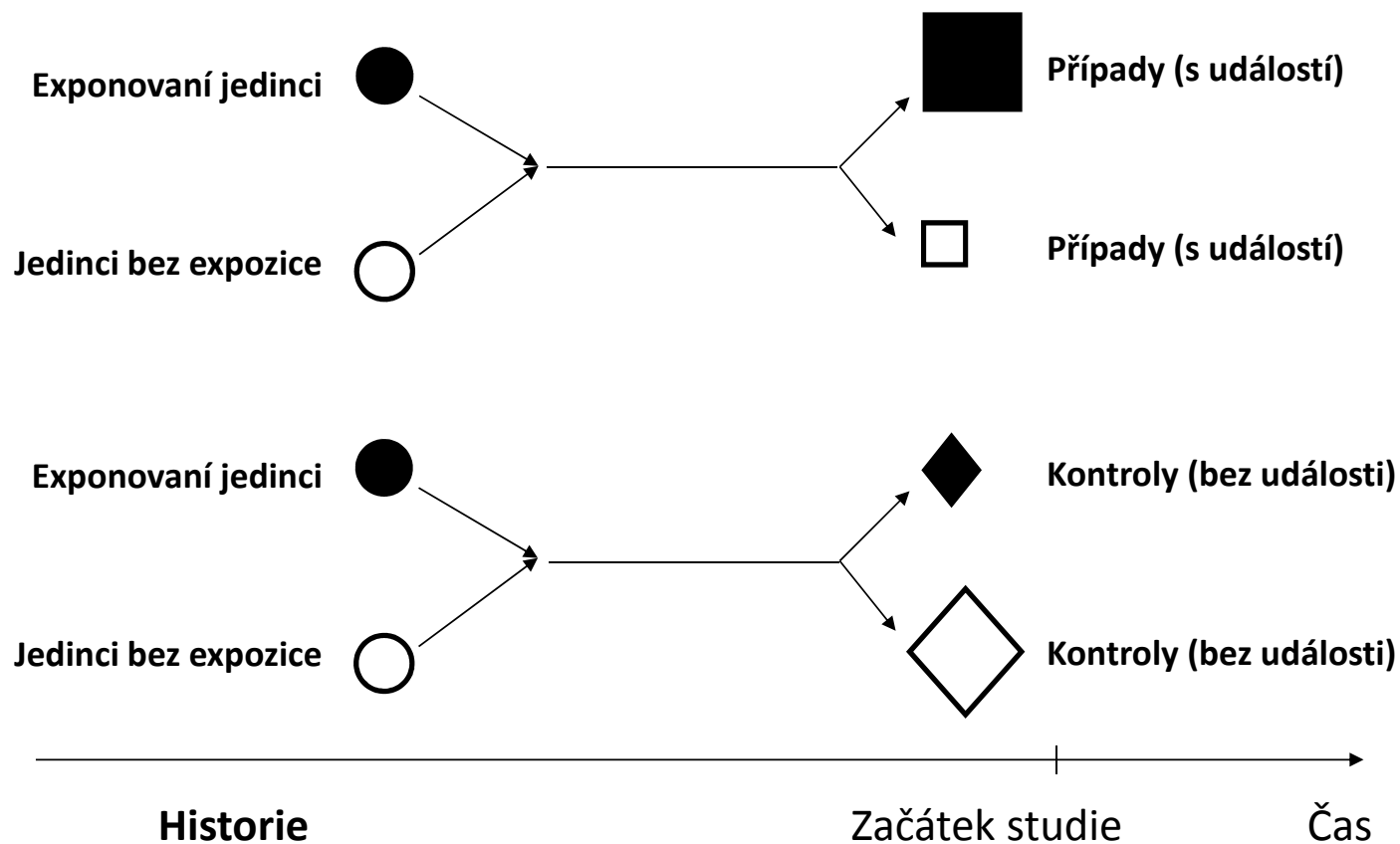
Přežití, cenzorování

- Studujeme čas předcházející události, která nás zajímá
- Na rozdíl od mortality nechceme pouze počty událostí (událost = smrt, progrese nemoci, relaps ...)
- Musí být jasně časově definován počátek (je většinou individuální) i konec sledování.
- Cenzorování je typické pro analýzu přežití (kompletní čas přežití nemusí být pozorován u všech subjektů)



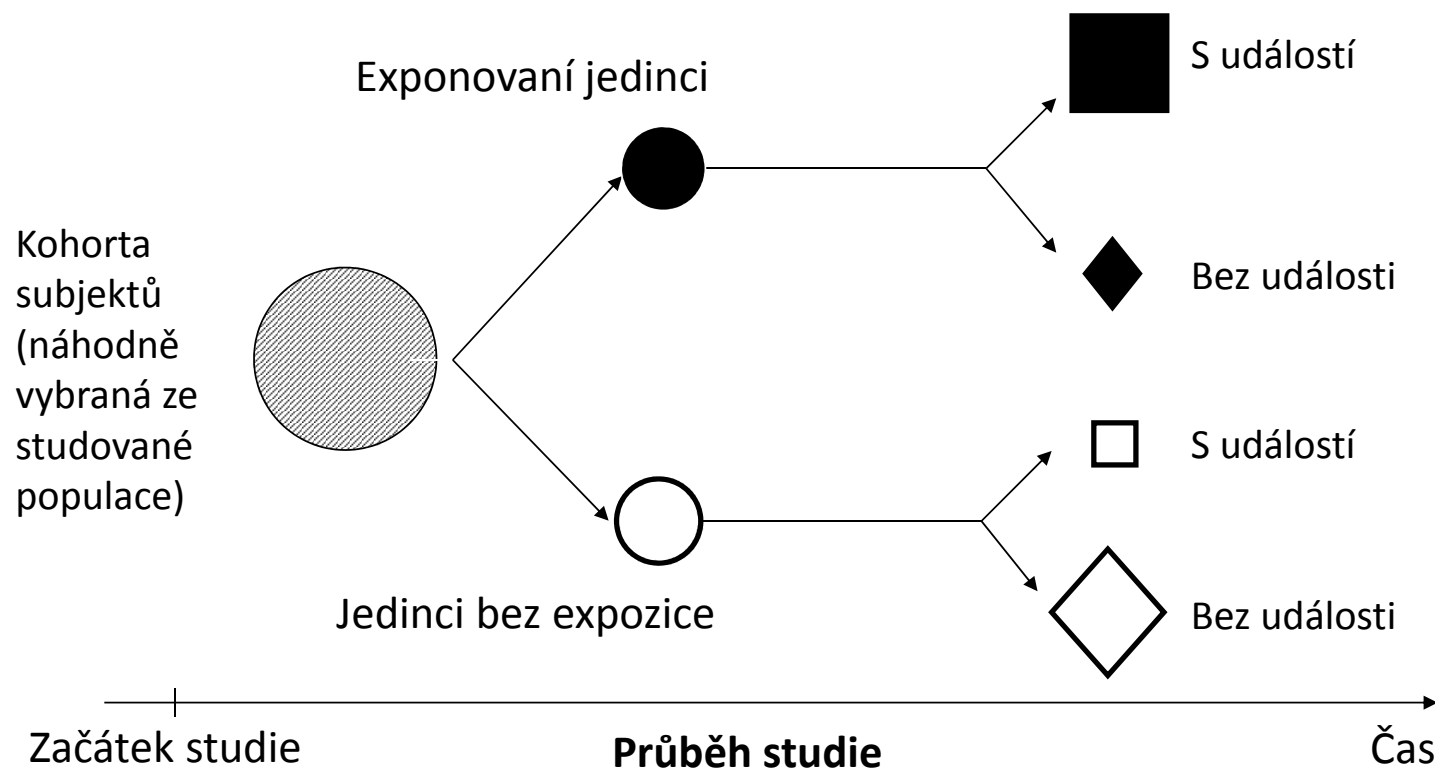
Case-control (případ-kontrola) studie

Retrospektivní sledování souboru osob, u nichž došlo ke sledovanému jevu (např. vzniku onkologického onemocnění). Tuto skutečnost vztahujeme k výskytu určitého faktoru (rizikového nebo ochranného) v minulosti.



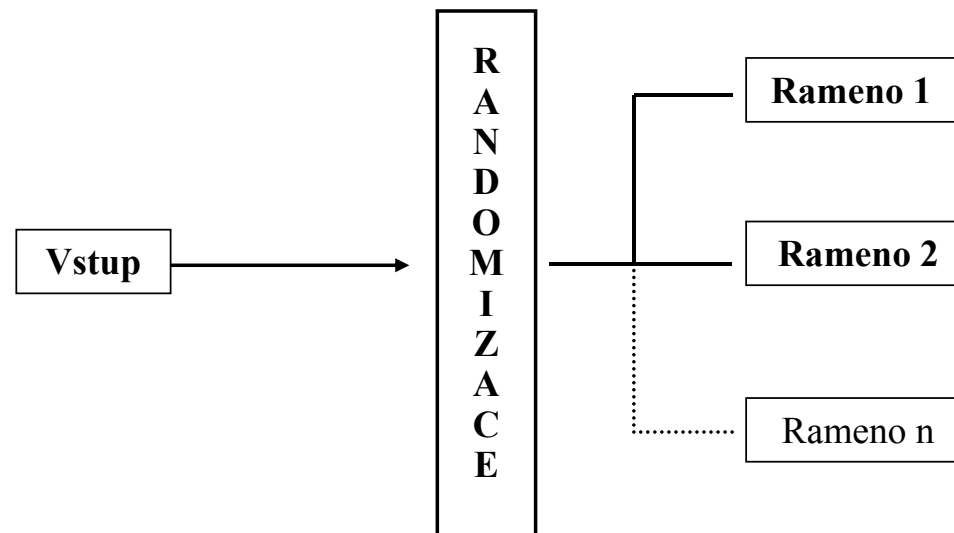
Kohortní studie

Prospektivní sledování souboru osob, z nichž část byla vystavena působení určitého faktoru. Po adekvátní době sledování je zhodnocen výskyt sledovaného jevu ve skupině ovlivněné definovaným faktorem a ve skupinu bez něj.



Paralelní design randomizované studie

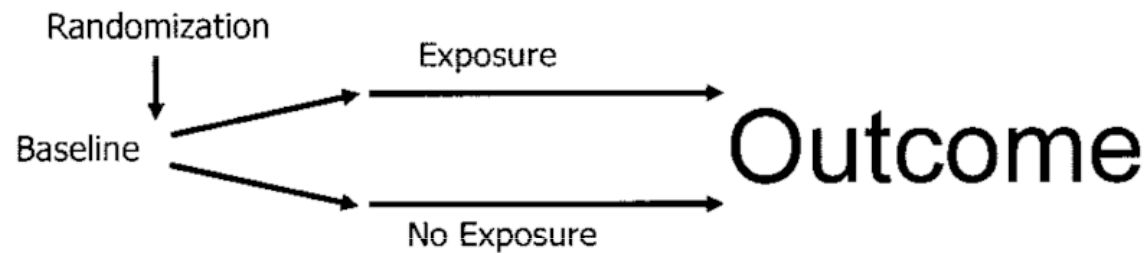
Tento typ uspořádání je charakteristický pro studie fáze III kde je srovnávána účinnost a bezpečnost dvou nebo více terapeutických postupů. Základním prvkem designu je randomizace subjektů do jednotlivých léčebných skupin. V průběhu celé studie je zachováno jedinečné přiřazení subjektů do léčebných skupin.



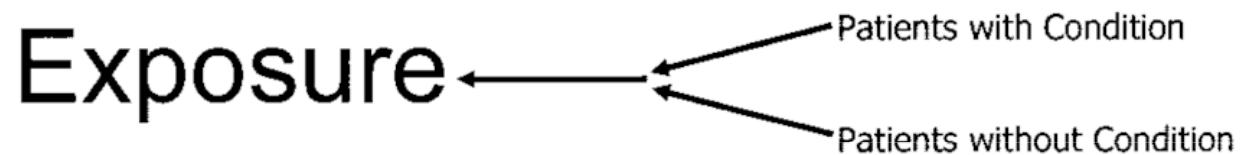
Randomizace

Metodika a proces náhodného (pseudonáhodného) rozdělování subjektů hodnocení (pacientů) do dvou nebo více léčebných skupin.

Randomized Controlled Trial:



Case-Control Study:



Cíle a smysl randomizační procedury

- Zamezit subjektivnímu a selektivnímu rozdělování pacientů (subjektů) do léčebných skupin.
- Zamezit systematické chybě, zkreslení
- Splnit základní předpoklad validního použití statistických testů - náhodný výběr z populace
- Zabezpečit požadovaný poměr počtu pacientů v jednotlivých léčebných skupinách
- Možnost kontroly rovnoměrné distribuce prognostických faktorů v léčebných skupinách
- Randomizace však není zárukou rovnoměrné distribuce prognostických faktorů – i při minimálním rozdílu v klíčovém parametru mezi jednotlivými skupinami je nutné tento rozdíl brát při statistickém hodnocení v potaz

Blinding - zaslepení

- Zaslepení studie je proces, kdy pacient a/nebo investigátor nevědí, jakou léčbu pacient dostává (při paralelním uspořádání studie není znám podaný lék, při change-over uspořádání studie není známo pořadí podaných léků).
- To ovšem neznamena, že by pacienti nevěděli, jaké léky jsou ve studii použity!
- **Cílem zaslepení je vyhnout se úmyslnému i neúmyslnému zkreslení výsledků studie.**
 - Pacient jinak hodnotí svůj zdravotní stav, když ví, je-li mu podávána nová léčba nebo placebo.
 - Lékař může být tímto vědomím také ovlivněn, např. při použití kategoriálního hodnocení.

Blind (zaslepené) studie

Single blind (jednoduše slepá) studie

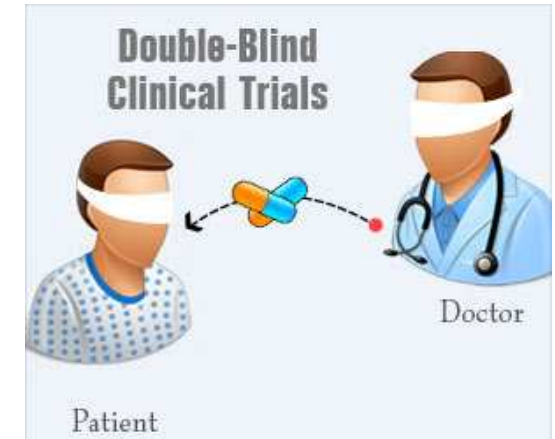
- pacient neví jaký lék dostává, zatímco lékař jej zná
- téměř se nepoužívají, pouze v případech, kdy nelze jinak
- např. v chirurgii (lékař musí vědět, jak pacienta operovat)

Double blind (dvojitě slepá) studie

- pacient ani lékař neznají léčbu přidělenou pacientovi
- drtivá většina studií je dvojitě zaslepená
- např. v onkologii při testování nových modalit léčby rakoviny

Triple blind (trojitě slepá) studie

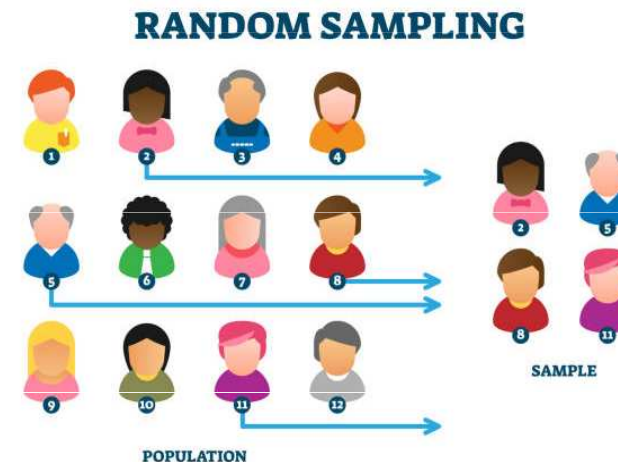
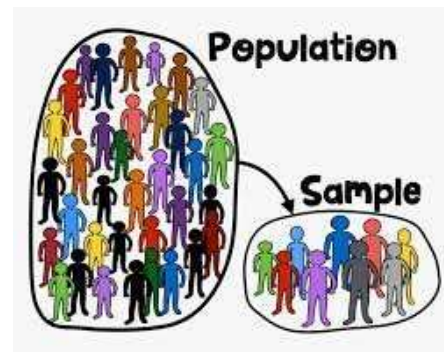
- pacient, lékař ani statistik studie neznají léčbu přidělenou pacientovi
- modifikace dvojitě zaslepené studie
- z hlediska objektivity studie je to další zlepšení



Power analýza a optimalizace velikosti vzorku

Power analýza (analýza síly testu) a optimalizace velikosti vzorku (sample size estimation) jsou dvě strany téže mince.

Obě vycházejí z testování hypotéz, tedy hypotézy a příslušné testové statistiky, jednou však máme jako předpoklad požadovanou sílu testu a chceme optimalizovat N , podruhé jsme limitováni N a ptáme se, jaké jsme v našich podmínkách schopni dosáhnout síly testu.



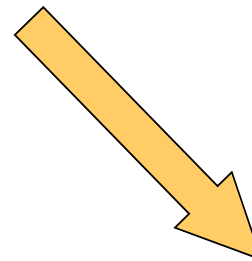
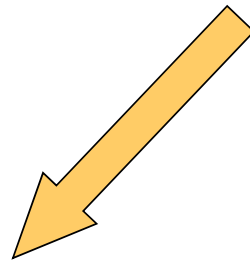
- ☑ Optimalizace velikosti vzorku může také souviset s dosažením určité přesnosti v odhadu cílového parametru.

Odhad velikosti vzorku – srovnání dvou výběrů I

- ☑ Cílem je ověřit klinickou hypotézu o nenulovém rozdílu ve sledovaném parametru mezi dvěma skupinami pacientů:

$$H_0: X_1 = X_2 + k$$

Klinicky významný rozdíl



Spojité proměnné

nabývající hodnot v určitém intervalu

- tlak,
- hladina cholesterolu
- počet leukocytů

Binomické proměnné

nabývající jedné z možností úspěch/neúspěch

- snížení hladiny cholesterolu
- incidence zlomeniny

Odhad velikosti vzorku – shrnutí

- ☑ Optimalizace velikosti vzorku je nutná z hlediska korektního statistického zpracování výsledků a dostatečné síle studie prokázat klinicky zajímavý rozdíl.
- ☑ Optimalizace velikosti vzorku je založena na principu testování klinických hypotéz.
- ☑ Každou hypotézu je nutné vyjádřit ve smyslu testové statistiky, která zahrnuje parametry nutné pro ověření hypotézy.
- ☑ Parametry nezbytné pro výpočet optimální velikosti vzorku závisí na typu studovaného problému, pokud o nich nemáme apriorní informaci, lze je odhadnout na základě předchozích studií nebo expertní znalosti.

GCP v České republice

Legislativa:

- ▶ Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (*poslední aktualizace duben 2013*)
- ▶ Vyhláška č. 226/2008 Sb., o správné klinické praxi a bližších podmínkách klinického hodnocení léčivých přípravků

Pokyny SÚKL – KLHy:

- ▶ KLH-8 až KLH-21
- ▶ KLH-EK-001
- ▶ SPK-1
- ▶ VYR 32, Doplněk 13



- ▶ Pokyny a formuláře
- ▶ Doplnující informace
- ▶ Přehledy a hodnocení
- ▶ Hlášení v oblasti klinických hodnocení a neregistrovaných léčivých přípravků
- ▶ Informace o etických komisích
- ▶ Kontakty
- Hraniční přípravky
- Registrace léčiv
- Dozor nad výrobou léčiv
- Distribuce léčiv
- Ceny a úhrady léčiv
- Léčiva výdej, prodej a příprava
- Farmakovigilance
- Závady v jakosti a enforcement

Databáze léků

Databáze lékáren

Databáze klinických hodnocení

Pokyny a formuláře

Klinická hodnocení - pokyny

pokyn	název	angl. verze	platnost od	nahrazuje	doplňuje
KLH-21 verze 4	Hlášení nežádoucích účinků humánních léčivých přípravků v klinickém hodnocení	ANO	15.3.2009	KLH-21 verze 3	
KLH-20 verze 5	Žádost o povolení / ohlášení klinického hodnocení	ANO	1.1.2013	KLH-20 verze 4	-
KLH-19 verze 1	Podklady potřebné pro povolení klinického hodnocení léčiva – požadavky na farmaceutickou část dokumentace	ANO	21.10.2008		
KLH-17 verze 1	Zkoušející	NE	10.6.2011	KLH-17	-
KLH-16 verze 1	Zadavatel	NE	10.6.2011	KLH-16	-
KLH-12 verze 3	Požadavky na doklady správné výrobní praxe při předkládání žádosti o povolení/ohlášení klinického hodnocení	NE	1.1.2012	KLH-12 verze 2	-
KLH-11 verze 1	Etické komise	ANO	10.6.2011	KLH-11	-
KLH-10 verze 1	Vymezení základních pojmů a zásady správné klinické praxe	ANO	9.6.2011	KLH-10	-
KLH-9	Soubor informací pro zkoušejícího	ANO	1.6.1998	-	-
KLH-8	Protokol klinického hodnocení a dodatek(ky) k protokolu	ANO	1.6.1998	-	-
SKP-1	Vydávání certifikátů správné klinické praxe	NE	1.7.2009	-	-

Další pokyny: