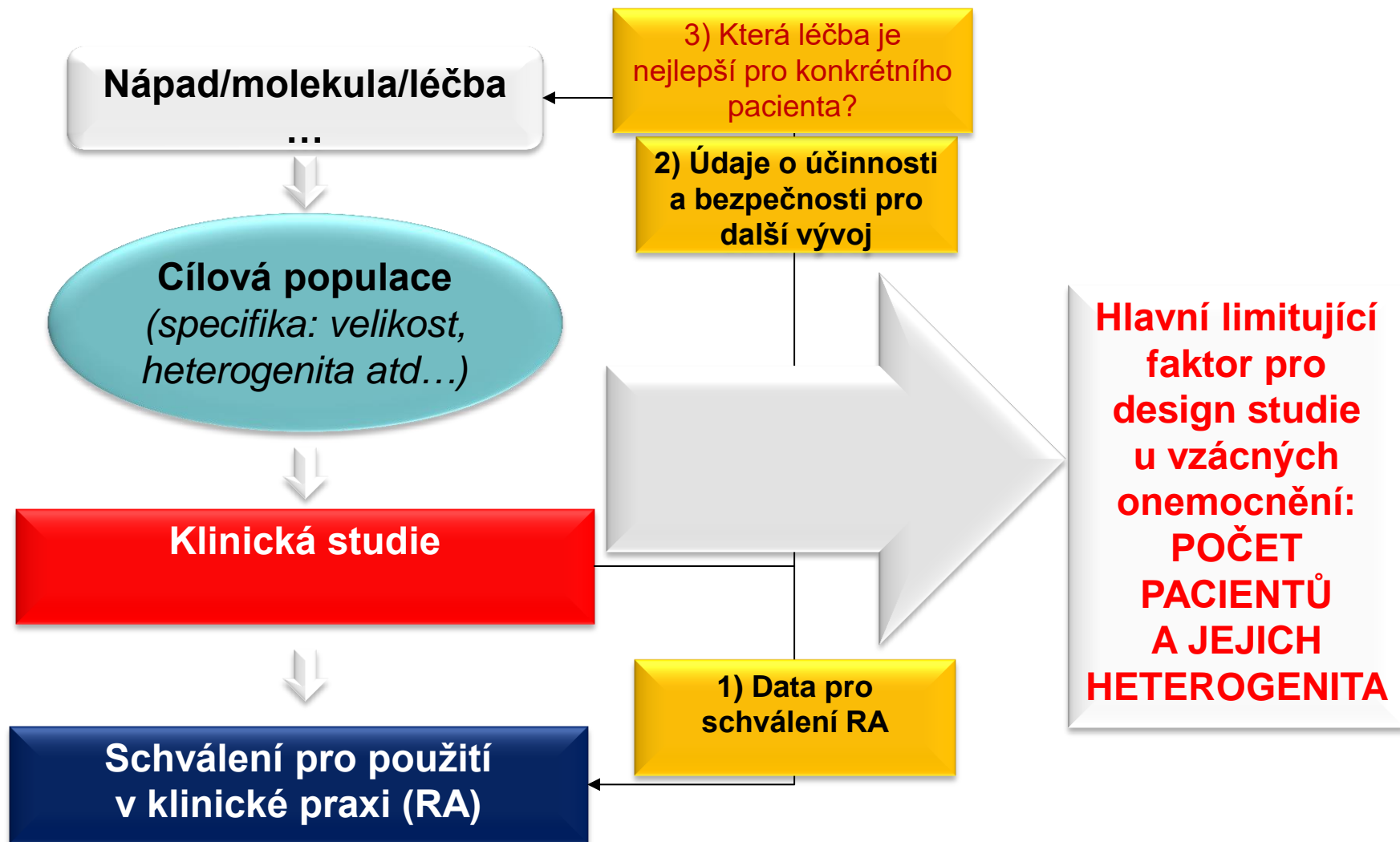


*Inovativní přístupy v designování klinických studií – odpovídá současné pojetí potřebám personalizovaného přístupu k léčbě reálných pacientů?*

*Adam Svobodník, Radka Štěpánová*

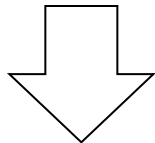
# Proč děláme klinické studie u vzácných onemocnění a co od nich očekáváme?



# Počty pacientů v klinických studiích u vzácných onemocnění

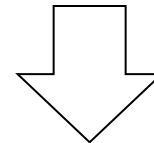
Průměrný počet pacientů zařazovaných do studií fáze III s novými produkty:

**Vzácná onemocnění**



Průměr: 761  
Medián: 538

**Ostatní onemocnění**



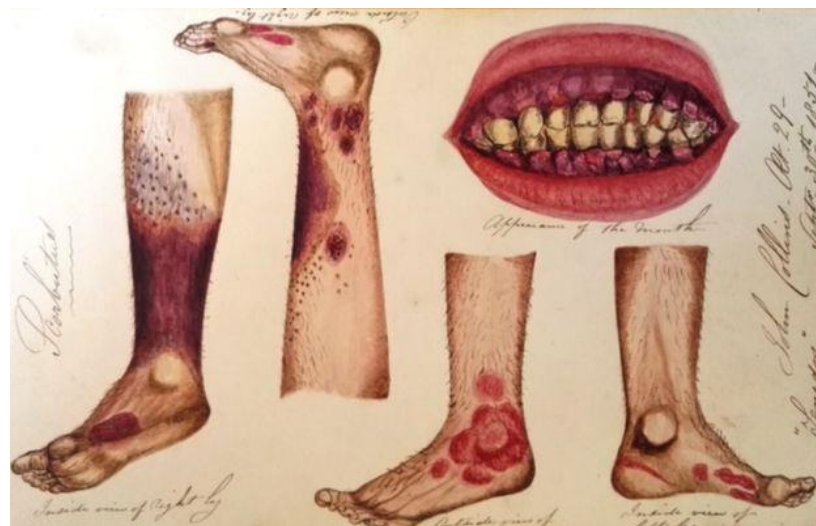
Průměr: 3 549  
Medián: 1 558

## Kolik pacientů je zapotřebí pro studii?

James Lind, 1747,.....



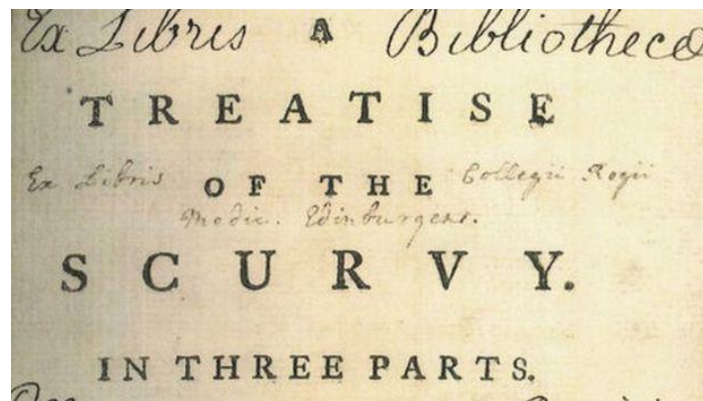
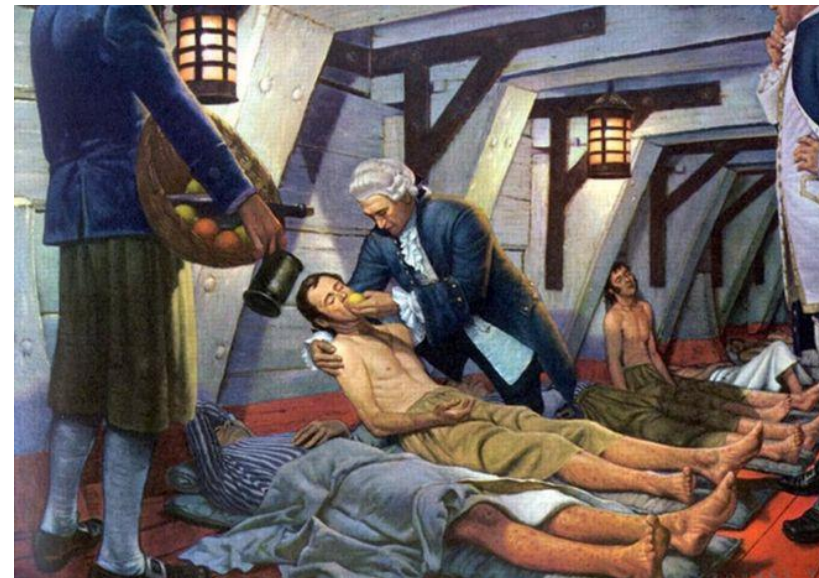
...hledání vhodné léčby na kurděje



# Kolik pacientů je zapotřebí pro studii?

## Klinická studie s 12 pacienty, léčebná ramena:

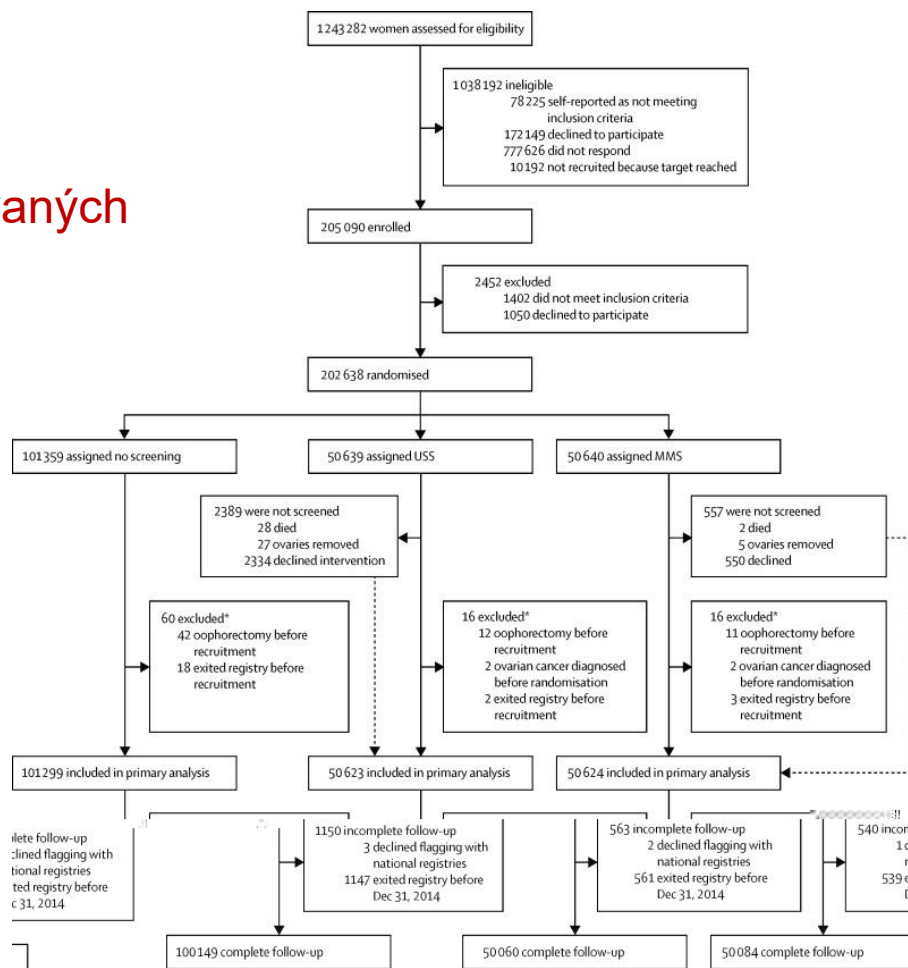
- cider
- vitriol 3x denně
- mořská voda
- bylinná směs a balsám z Peru
- vinný ocet
- dva pomeranče a jeden citrón denně



# Kolik pacientů je zapotřebí pro studii?

## Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial

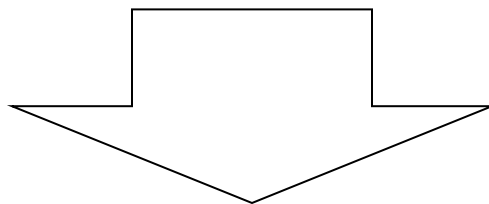
Klinická studie:  
1 243 282 pacientů,  
202 638 randomizovaných



# Potřeba inovativních přístupů k designování studií zohledňujících malé počty pacientů

Jaké inovativní postupy můžeme použít u vzácných onemocnění?

*„...the EMA states in its guideline on clinical trials in rare diseases that no methods specific to small trials exist that are not also applicable to large studies...“*



*Při designování studií u vzácných onemocnění musíme být tedy chytřejší a pečlivější  
s vědomím, že máme objektivně k dispozici menší počet pacientů*

# Jak je možné prakticky „ušetřit“ počet pacientů potřebných pro studii?

## DESIGN

- Vhodně zvolená primární hypotéza
- Použití vhodných randomizačních technik
- Specifické designy jako např. N-of-1, apod.
- Pokud je to možné, využít cross-over design (možná úspora až 60-80% pacientů)
- Group-sequential design (možná úspora cca 30% pacientů) ale má svoje rizika, adaptivní design bez ovlivnění hladiny významnosti

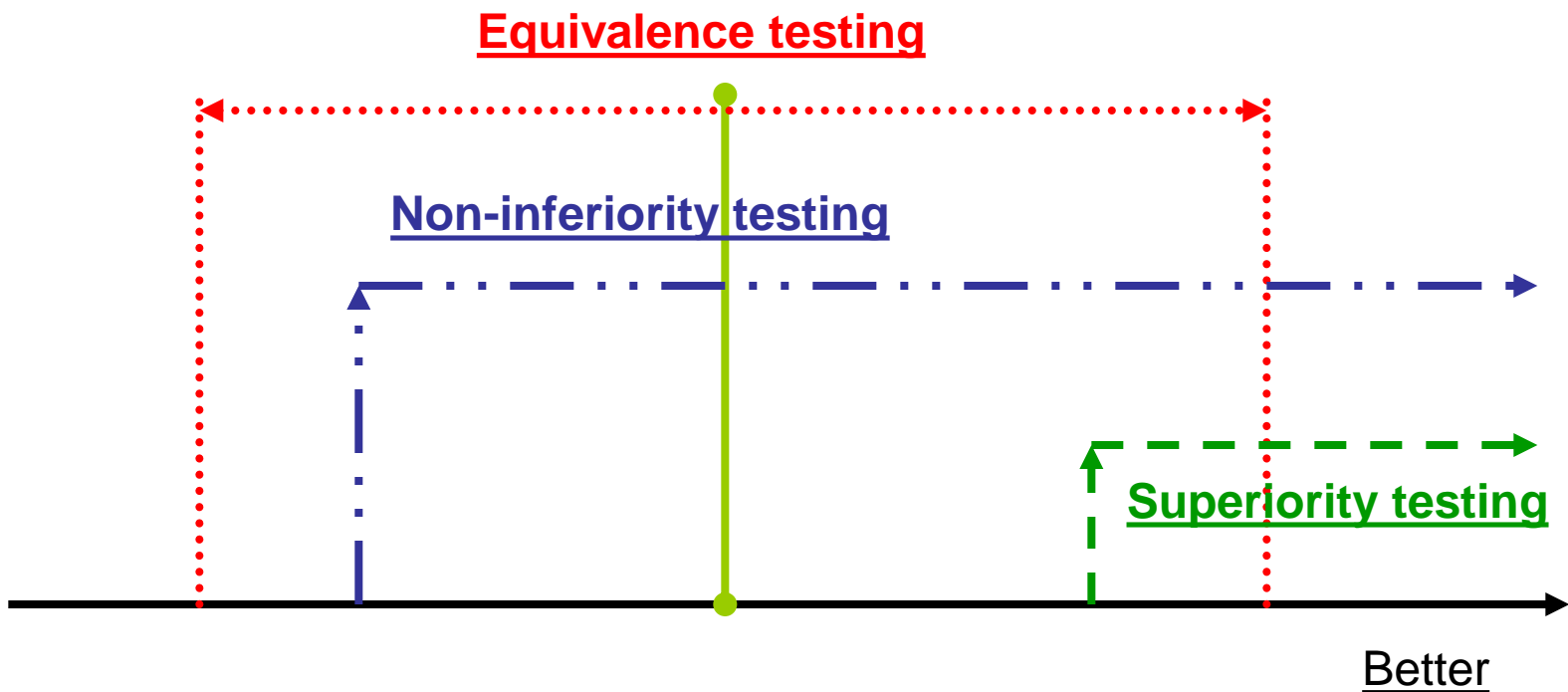
## ENDPOINTY

- Vhodná volba typu endpointu (spojitá vs. diskrétní data)
- Využití kompozitních endpointů
- U Time-to-event dat co nejdelší sledování (možná úspora cca 30% pacientů)

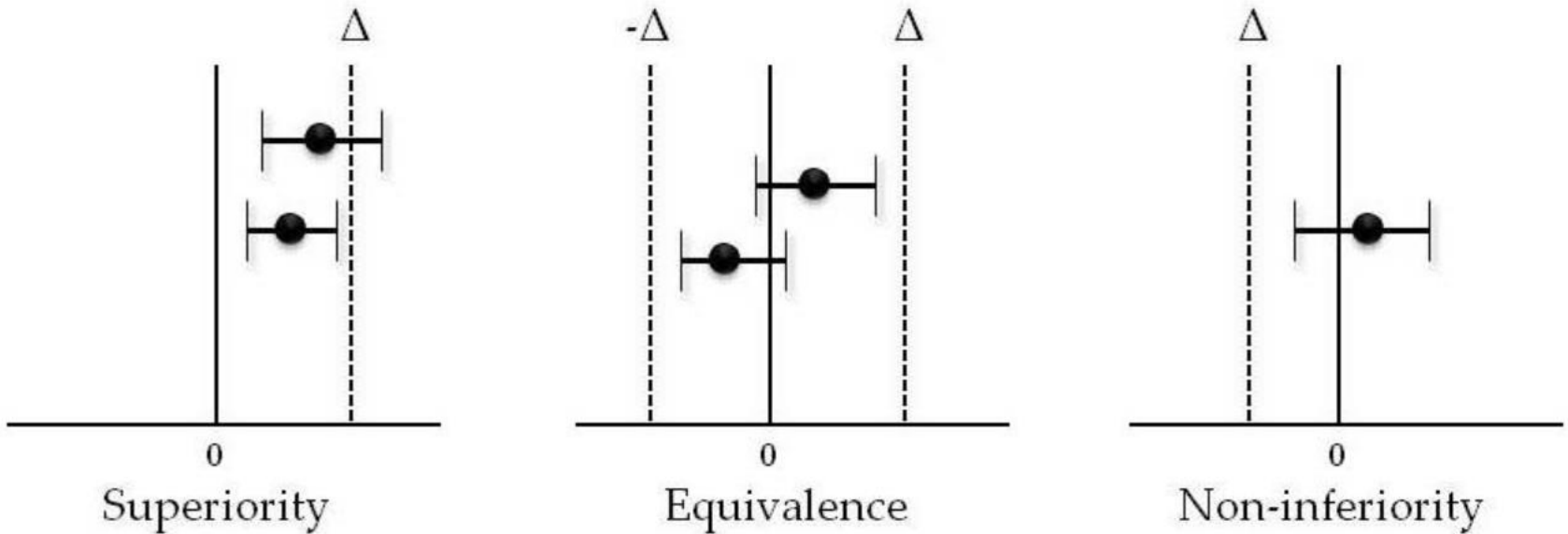


# **Vliv vybraných aspektů DESIGNU studie na velikost vzorku**

# Typy hypotéz v klinických studiích



# Typy hypotéz v klinických studiích



- „assay sensitivity“
- „bio-creep“ and „techno-creep“

# Základní typy randomizačních technik

- **Nepřípustné:**

Randomizace SH na základě:

- Pořadového čísla vstupu do KH
- Iniciál SH
- Data narození
- Data vstupu do KH

- **Méně vhodné:**

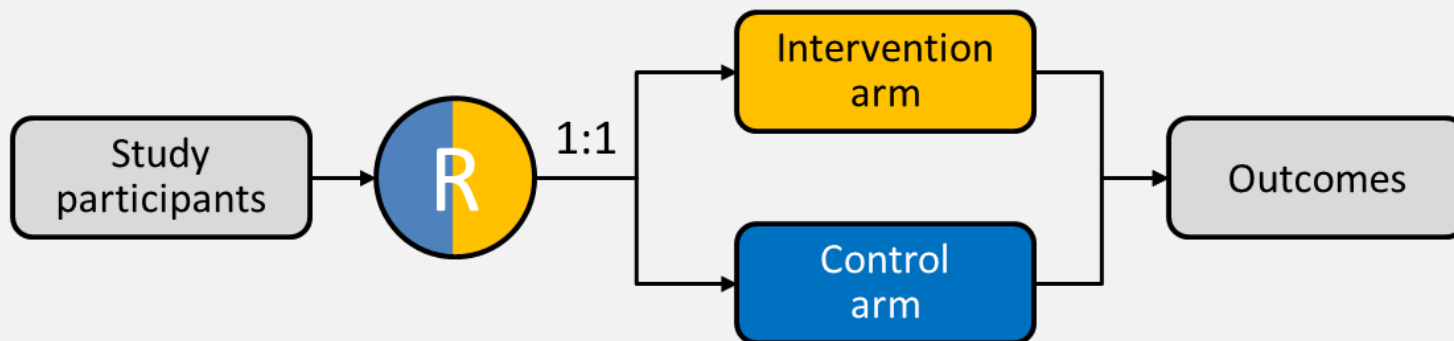
- Kompletní randomizace

- **Doporučené:**

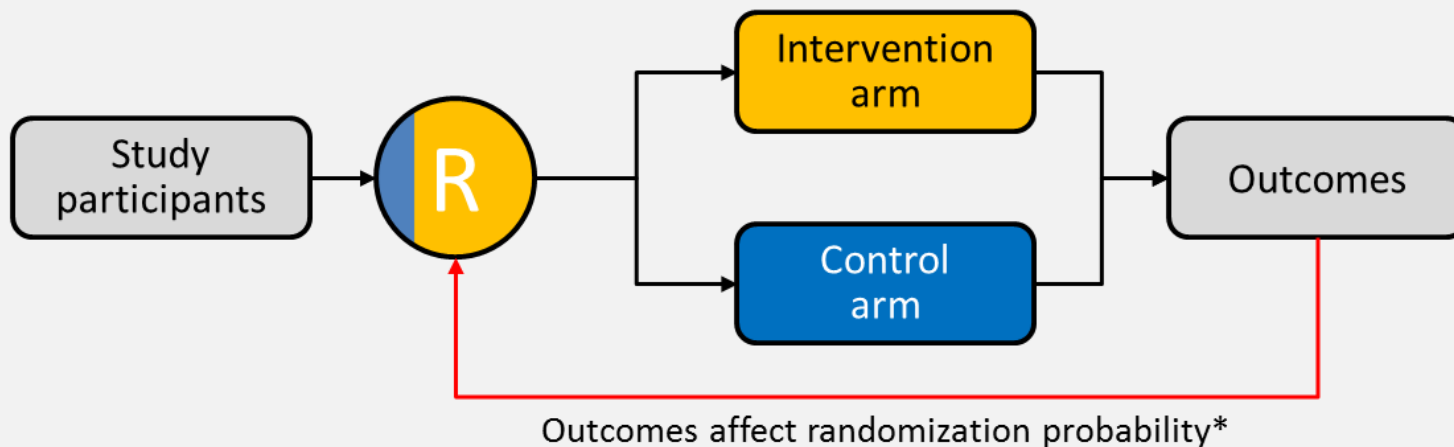
- Permutační bloková randomizace
- Stratifikovaná permutační bloková randomizace
- Adaptivní randomizace
  - Minimalizace
  - Metoda “Play the winner”
  - Metoda “falešné mince” nebo “osudí”

# Adaptivní randomizace

## FIXED RANDOMIZATION

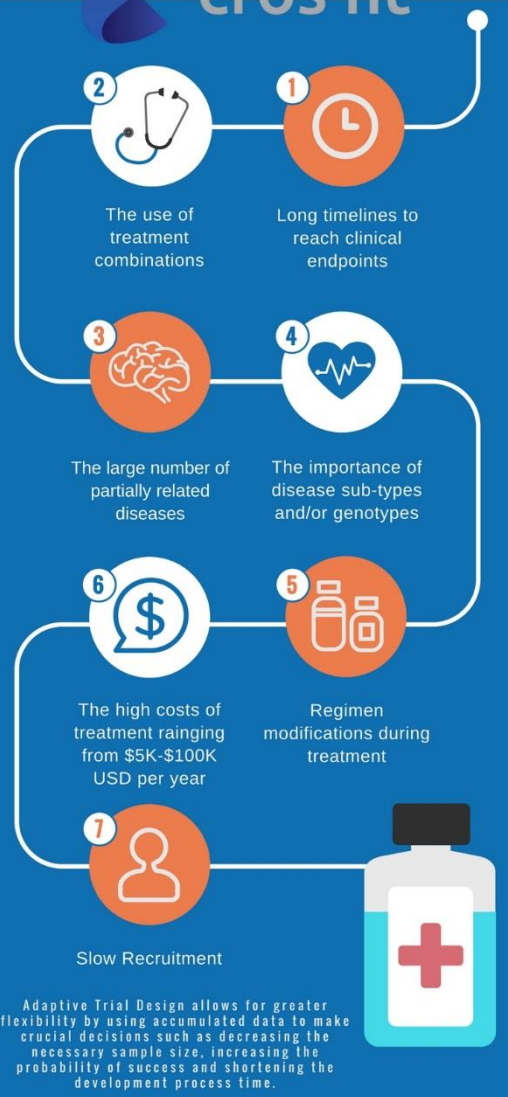


## OUTCOME-ADAPTIVE RANDOMIZATION



# Adaptive Design in Oncology

## WHAT MAKES ONCOLOGY TRIALS UNIQUE



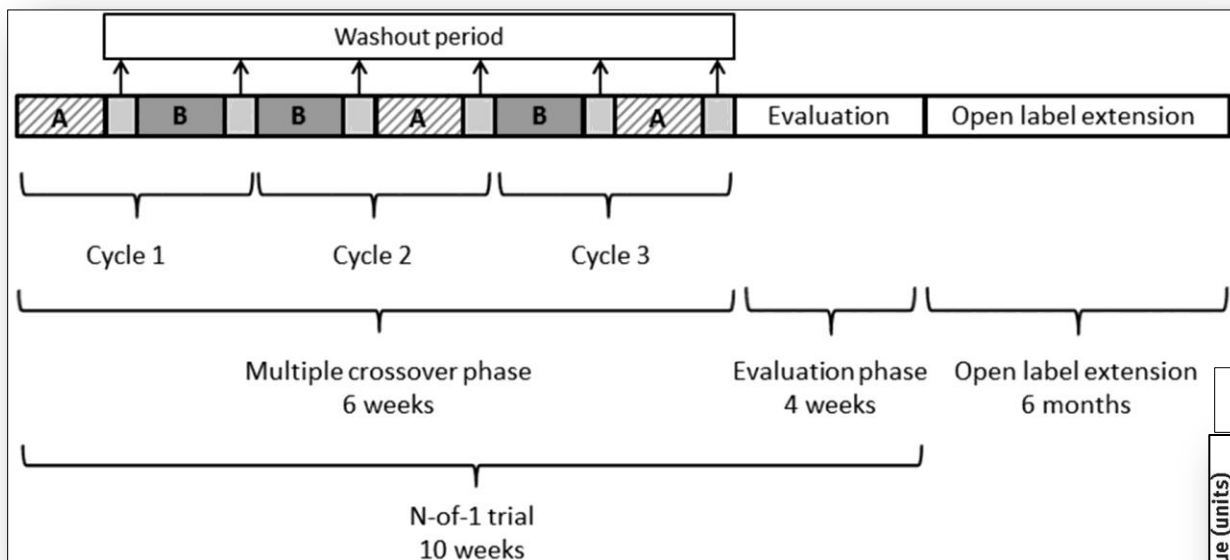
Adaptive Trial Design allows for greater flexibility by using accumulated data to make crucial decisions such as decreasing the necessary sample size, increasing the probability of success and shortening the development process time.



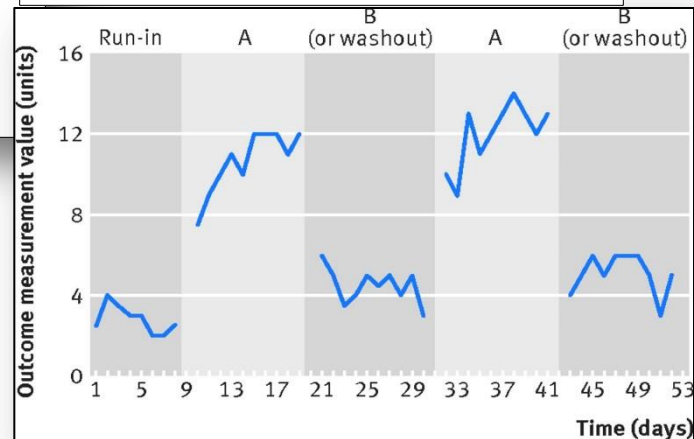
# Jaký je princip a jaké jsou limitace N-of-1 studií?

Cílem studie je najít nejvhodnější léčbu pro konkrétního pacienta prostřednictvím testování různých typů léčby u jednoho pacienta odděleně v čase

## Typické uspořádání N-of-1 studie



## Příklad výstupu N-of-1 studie:



# **Vliv volby ENDPOINTU na velikost vzorku**



# Základní typy dat a jejich využití jako endpointů

Data poměrová



Kolikrát ?

Data intervalová



O kolik ?

Data ordinální



Větší, menší ?

Data nominální

Rovná se ?

**Spojitá  
data**

Kategoriální otázky

**Diskrétní  
data**

Otázky „Ano/Ne“

## **Příklad výpočtu velikosti vzorku (binární endopoint)**

Rameno P (placebo): Pokles bolesti u 30% SH

Rameno E (akupunktura): Pokles bolesti u 40% SH

**Zvýšení podílu SH s poklesem symptomů o 10% je považováno za klinicky signifikantní**

$$\alpha = 0,05$$

$$\beta = 0,20 \dots\dots \text{síla testu } (1-\beta) \dots\dots 0,80$$

$$p_1 = 0,30$$

$$p_2 = 0,40$$

**N = 376 SH v jednom rameni KH**

## Příklad výpočtu velikosti vzorku (spojitý endopoint)

Rameno P (placebo): Pokles bolesti na 4,0 (stupnice 0-10)

Rameno E (akupunktura): Pokles bolesti na 3,0 (stupnice 0-10)

**Snížení bolesti o 1,0 je považováno za klinicky signifikantní**

$$\alpha = \underline{0,05}$$

$$\beta = \underline{0,20} \dots\dots \text{síla testu } (1-\beta) \dots\dots \underline{0,80}$$

$$\underline{u_1 = 3}$$

$$\underline{u_2 = 4}$$

$$\underline{SD = 2}$$

$$\underline{N = 64 \text{ SH v jednom rameni KH}}$$

# Kompozitní a ko-primární endpointy

## Composite Endpoints

- Different to co-primary
- Here, either of the separate endpoints may be sufficient
  - Common example in stroke . . . 28-day mortality or myocardial infarction or recurrent stroke
  - Having any one (or more) of these endpoints would be considered a treatment failure

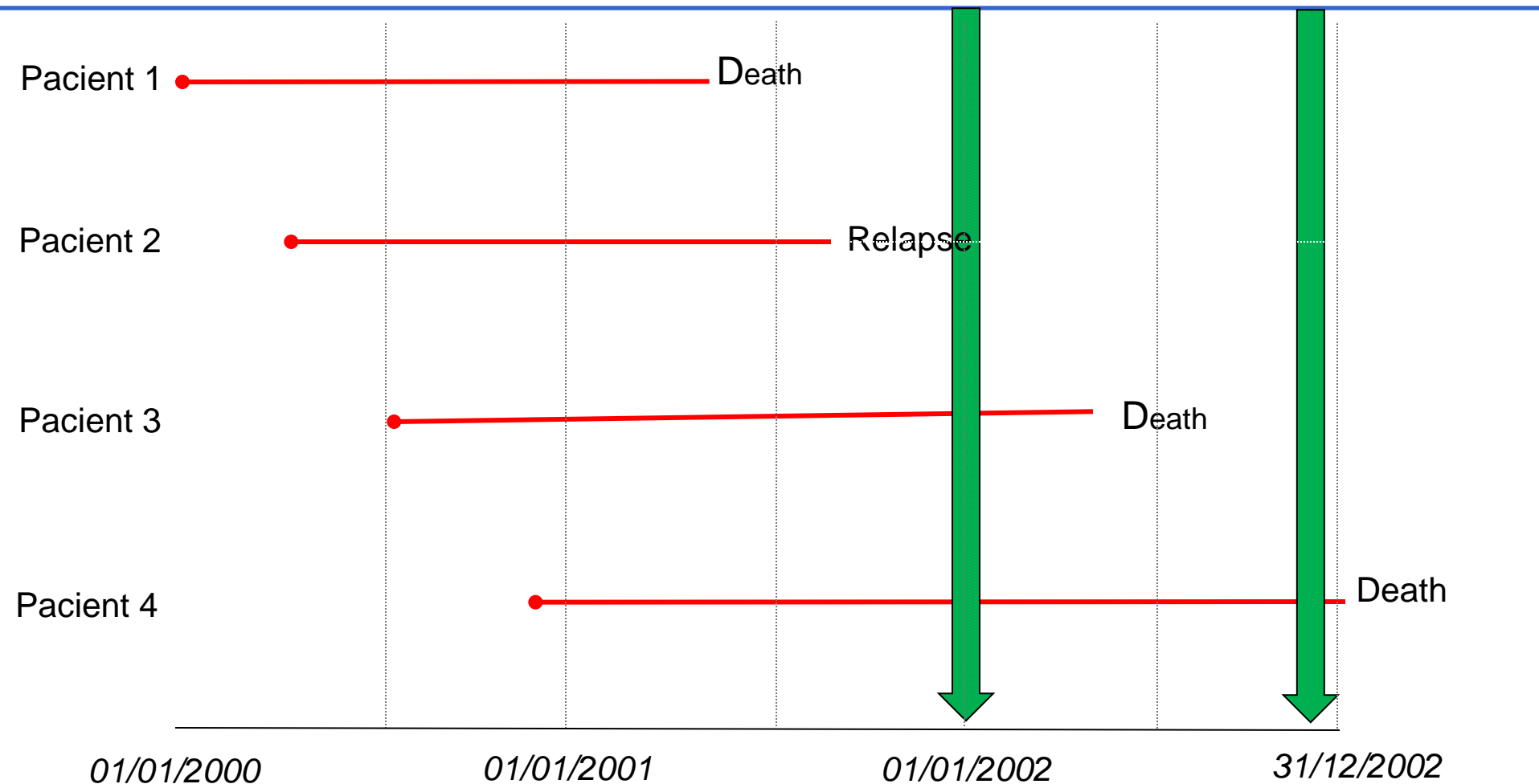
## Co-Primary Endpoints

- In some cases, benefit on one endpoint may not be sufficient
  - In acute cardiac failure, immediate (e.g., within two hours) relief of symptoms may be necessary
  - Mid-term (e.g., 14 days) mortality may also be necessary
- In such cases, we refer to co-primary endpoints
- Both are necessary; not either/or

# Vliv délky sledování na velikost vzorku u „time-to-event.“ dat

FU = 2 roky,  
ztráta 50% dat

FU = 3 roky,  
ztráta 25% dat

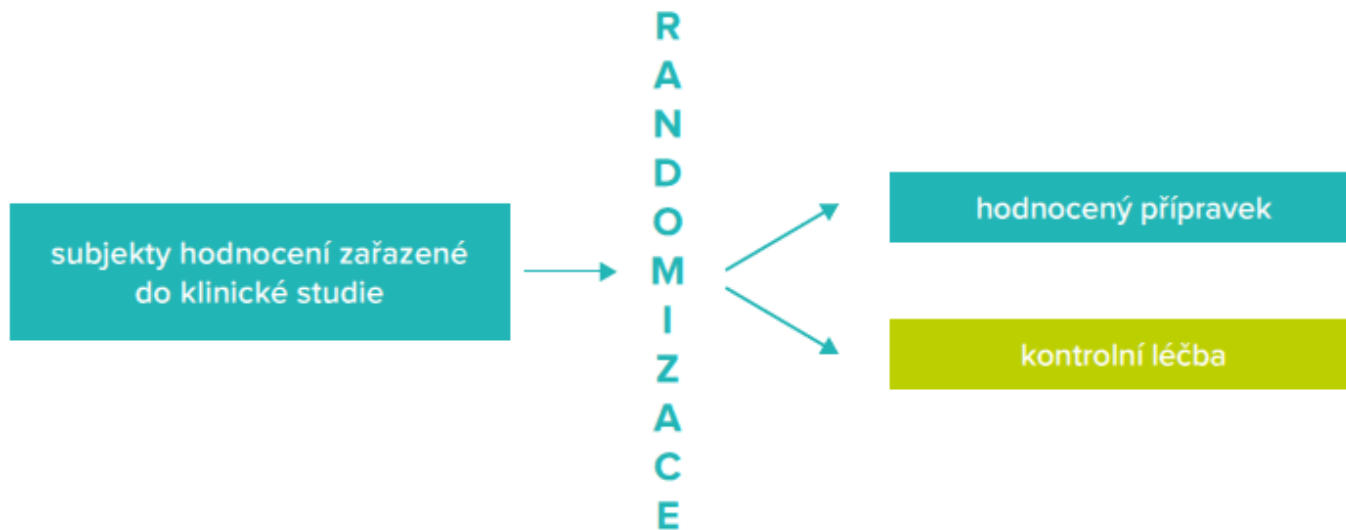


*Kalendářní čas*

# **Vliv vybraných aspektů DESIGNU studie na velikost vzorku - pokračování**

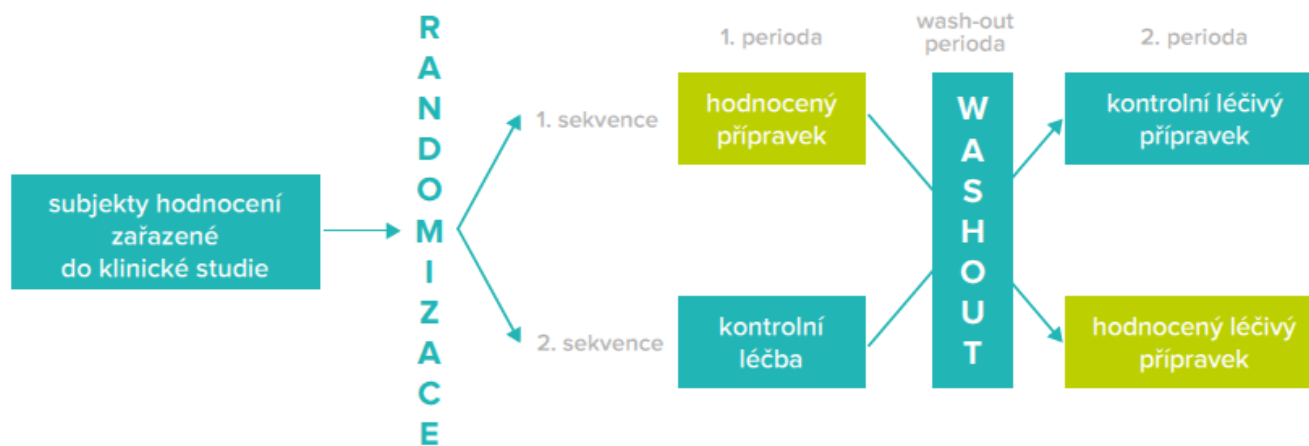
# Standardní uspořádání randomizovaných studií: Paralelní uspořádání

- založeno na randomizaci subjektů do jednotlivých léčebných skupin
- v průběhu celého hodnocení je zachováno jedinečné přiřazení subjektů do léčebných skupin
- počet léčebných skupin shodný s počtem hodnocených přípravků



# Standardní uspořádání randomizovaných studií: Cross-over uspořádání

- založeno na časově oddělené aplikaci více hodnocených přípravků všem subjektům hodnocení
- studie s předpokládanou velkou variabilitou mezi subjekty hodnocení
- umožňuje získat párová data pro jeden subjekt máme údaje alespoň dvou hodnocených přípravků → snížení počtu subjektů potřebných k zařazení do studie oproti paralelnímu designu
- analýza párových dat vede k vyšší síle statistického testu



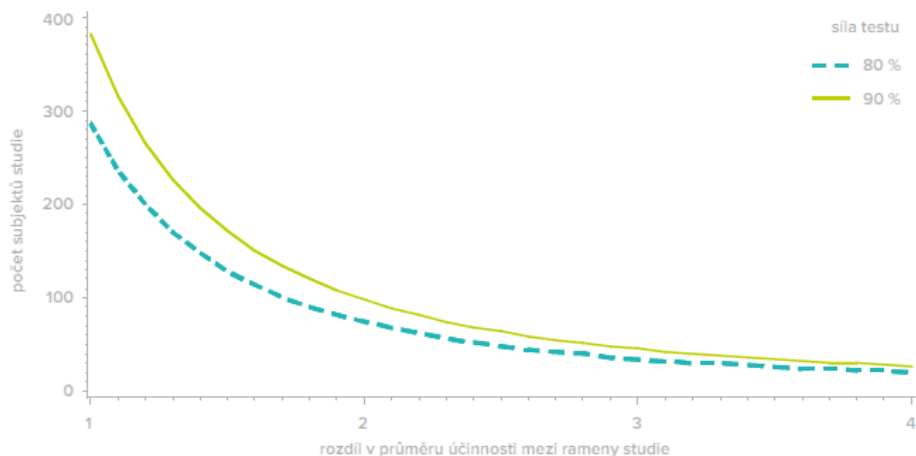


# Počet subjektů při paralelním a cross-over uspořádání

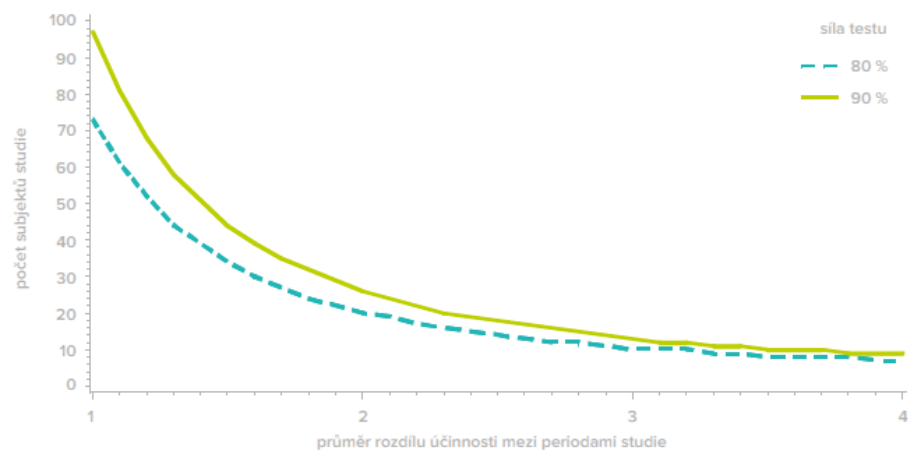
**Cross-over uspořádání** může počet subjektů potřebných k zařazení do studie **snížit až na čtvrtinu** v porovnání s paralelním uspořádáním.

*Příklad: Počet subjektů potřebných k zařazení do studie k prokázání superiority pomocí t-testu v případě paralelního a cross-over uspořádání při stejných předpokladech.*

Paralelní design



Cross-over design



## N-of-1 (single-patient) studie

---

- multi-crossover studie s cílem zjistit účinek léčby u individuálního pacienta a nastavit co nejefektivněji léčebný postup
- každý léčivý přípravek podán opakovaně v několika cyklech pro potvrzení účinku
- zobecnění závěrů pro širší populaci pacientů díky analýze série podobně designovaných N-of-1 studií pomocí pokročilých statistických metod, např:
  - metody meta-analýzy
  - lineární smíšené modely
  - Bayesovské modely

# Interim analýza jako nástroj ke snížení počtu subjektů potřebných k zařazení do KH

- u vzácných onemocnění je často omezená dostupnost vstupních parametrů pro výpočet počtu subjektů potřebných pro zařazení do KH
- cíle IA:
  - zpřesnit odhad velikosti vzorku na základě hodnot získaných při interim analýze z dostupných dat
  - zvážit možnost předčasného ukončení KH v případě, že další pokračování již nepřinese novou informaci
- interim analýza dle směrnic ICH: *jakákoli statistická analýza dat KH provedená před jeho ukončením*
- hlavní typy IA dle účelu:
  - IA primárního endpointu ovlivňující další průběh KH (součástí KH s adaptivním designem)
  - IA plánovaná pouze jako informační (např. poregistrační studie)

# Interim analýza – pravidla použití

- každá IA musí být předem naplánována v protokolu KH nebo jeho dodatku – včetně počtu IA a načasování jejich provedení
- musí být jasně specifikovaná pravidla pro rozhodnutí o možném předčasném ukončení KH nebo změnách jeho designu
- nutné definovat všechny možné varianty výsledku IA s tím související další kroky
  - *např. pokud je cílem interim analýzy zpřesnit počet subjektů nutných k zařazení do studie na základě vypočtené variability dat subjektů dosud do studie zařazených, součástí plánu IA musí být konkrétní algoritmus, který bude jasně definovat, jak bude počet subjektů upraven při konkrétní zjištěné variabilitě dat*

## Interim analýza – rizika použití

- metody analýzy musí zohlednit možnost, že analýza primárního parametru bude při IA opakována v rámci jednoho KH, což vyžaduje snížení hladiny významnosti pro jednotlivé analýzy a může vést k navýšení konečného počtu subjektů v KH
- pokud nejsou prokázány účinky hodnoceného přípravku interim analýzou, počet subjektů zařazených do KH může být v konečném důsledku vyšší a trvání studie delší