

Proč jsou klinické studie pro zdravotnické zařízení důležité? Význam koordinátora pro zkoušejícího.

Katarína Petráková

3. celostátní setkání studijních sester a koordinátorů, Brno 12.6.2018



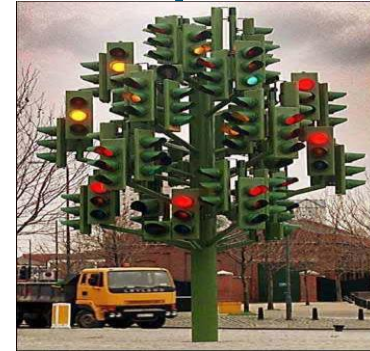
Kdo má prospěch z klinických studií?



- **Zdravotnické zařízení**- úspora „budgetu centrové léčby“
- **Pacienti**- léčba léky, jež mají již v EU registraci, ale nemají v ČR úhradu, nebo možnosti léčby v situacích, kdy nelze další standardní účinnou léčbu nabídnout
- **Lékař**- nové možnosti léčby pro „svého“ pacienta, zkušenosti s novým lékem ještě před jeho zavedením do klinické praxe za kontroly studiovým protokolem

Co mají všechny klinické studii společné?

NÁROČNOST



- Náročnost všech fází klinických studií za posledních 10 let výrazně narostla nejenom po stránce náročnosti protokolu a procedur ale i po stránce administrativy
- Zachovat **kvalitu** provedených klinických studií **s náborem požadovaného počtu pacientů** je bez podpory erudovaných koordinátorek dnes již nemožné
- **Studijní sestra a studijní koordinátorka** jsou dnes i pro zadavatele klinické studie povinně žádanou součástí týmu, jejich práce se liší od práce zdravotní sestry na oddělení (ideální by bylo speciální vzdělání přímo pro studiové sestry, koordinátorky)

Studijní koordinátorka..



- Pomáhá ověřit vhodnost zařazení pacienta do klinické studie, i když definitivní zodpovědnost je na PI
- Vyhledávat vhodné pacienty z databáze
- Soupis léků a nežádoucích účinků u pacientů
- Objednávat vyšetření
- Komunikace s pacienty
- Komunikace s monitorem
- Neocenitelná pomoc hlavnímu zkoušejícímu i spoluzkoušejícím lékařům

Fáze klinických studií

Klinické studie fáze I.

- Primárním cílem studie je stanovení **bezpečnosti** , **tolerability** a **farmakokinetiky** přípravku, často necílí na specifickou indikaci
- Obvykle jednotky až desítky pacientů
- Příklady:
 - ❖ *Studie bezpečnosti a tolerability. Onkologické přípravky - většinou na pacientech (ne zdraví dobrovolníci) - primárním cílem je stanovení maximální tolerované dávky (MTD) a stanovení doporučené dávky pro fázi II klinického hodnocení. Účinnost (protinádorová aktivita v případě onkologických klinických studií) může být sekundárním cílem studie.*
 - ❖ *Studie lékových interakcí*
 - ❖ *„Food effect“ studie (vliv potravy na farmakokinetiku přípravku)*
 - ❖ *Farmakokinetické studie u pacientů se zhoršenou funkcí jater*
 - ❖ *Studie metabolismu přípravku (ADME = Absorbce, Distribuce, Metabolismus a Exkrece)*
 - ❖ *Studie závislosti farmakokinetiky na věku pacienta- Age dependent PK*
 - ❖ *Studie bioavailability*
 - ❖ *Studie bioekvivalence*

Klinické studie fáze I.

- **Hlavní výhody fáze I studií z pohledu klinického onkologa:**
 - Mnohdy studie cílí na pacienty s vyčerpanými možnostmi účinné léčby
 - Studie nemá srovnávací rameno (tj. všichni pacienti mají účinnou léčbu)
- **Nevýhody:**
 - Neznámá toxicita přípravku, obvykle velmi rozsáhlá farmakokinetika (náročné na studijní personál)

Klinické studie fáze II.

- Primárním cílem je většinou již **klinická účinnost**, případně farmakodynamika, biologická aktivita přípravku, v onkologie prováděná většinou **již na specifické populaci** pacientů.
- Některé studie fáze II jsou již „**srovnávací**“ (tj. srovnávají hodnocený přípravek se standardní léčbou).
- V onkologii (zejména pediatrii) mohou data z fáze II studie sloužit **již k registraci** přípravku (jde-li o „průlomový lék“, případně není jiná dostupná alternativa), obvykle je však počet subjektů hodnocení příliš nízký na statisticky signifikantní průkaz výhod hodnoceného léku → **nutná fáze III studie**.

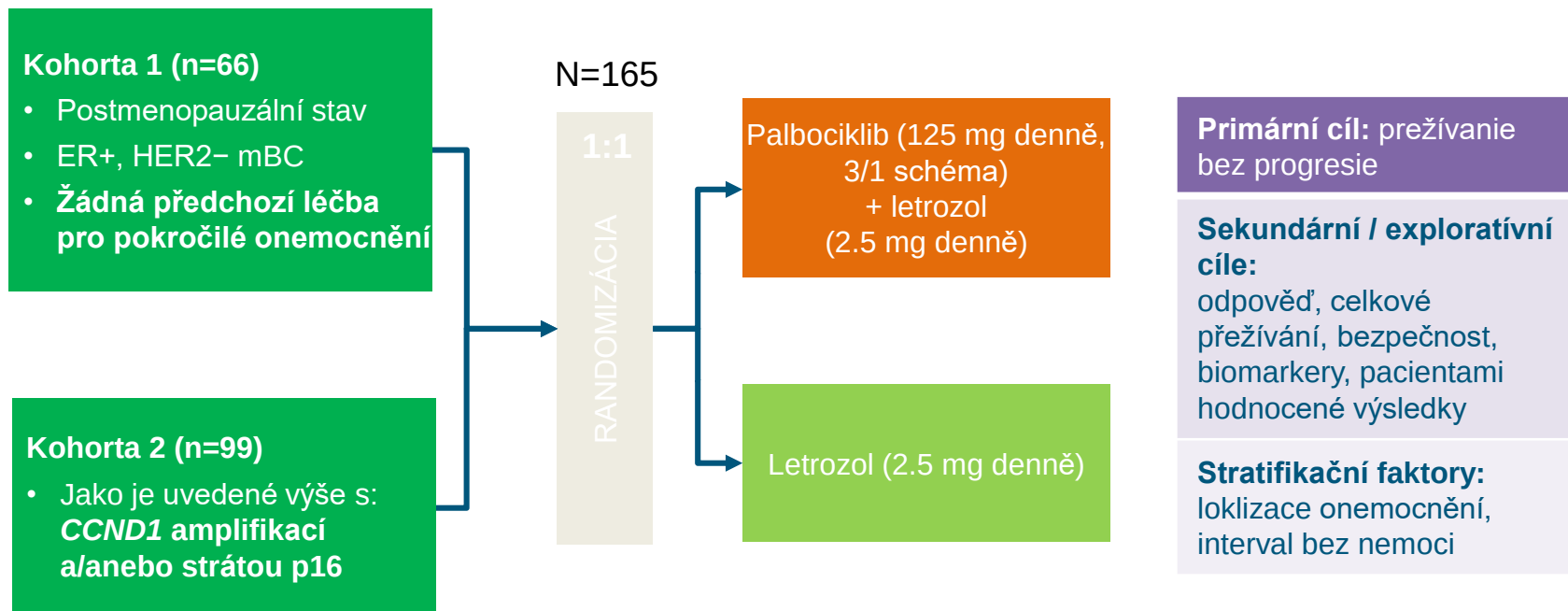
Klinické studie fáze II.

- **Hlavní výhody fáze II studií z pohledu klinického onkologa:**
 - **Již stanovená dávka** (na rozdíl od fáze I, kde se dávka postupně u jednotlivých kohort pacientů navyšuje, žádní pacienti nebudou „poddávkování“ a neměli by být ani „předávkování“), **známější profil nežádoucích účinků**
 - Studie často cílí na předléčené pacienty (tj. na populaci, kde nejúčinnější léčba je již vyčerpána)
 - Většinou „open-label“ studie
- **Nevýhody:**
 - Obvykle malé množství pacientů - kratší doba náboru, stále velmi rozsáhlé hodnocení farmakokinetiky

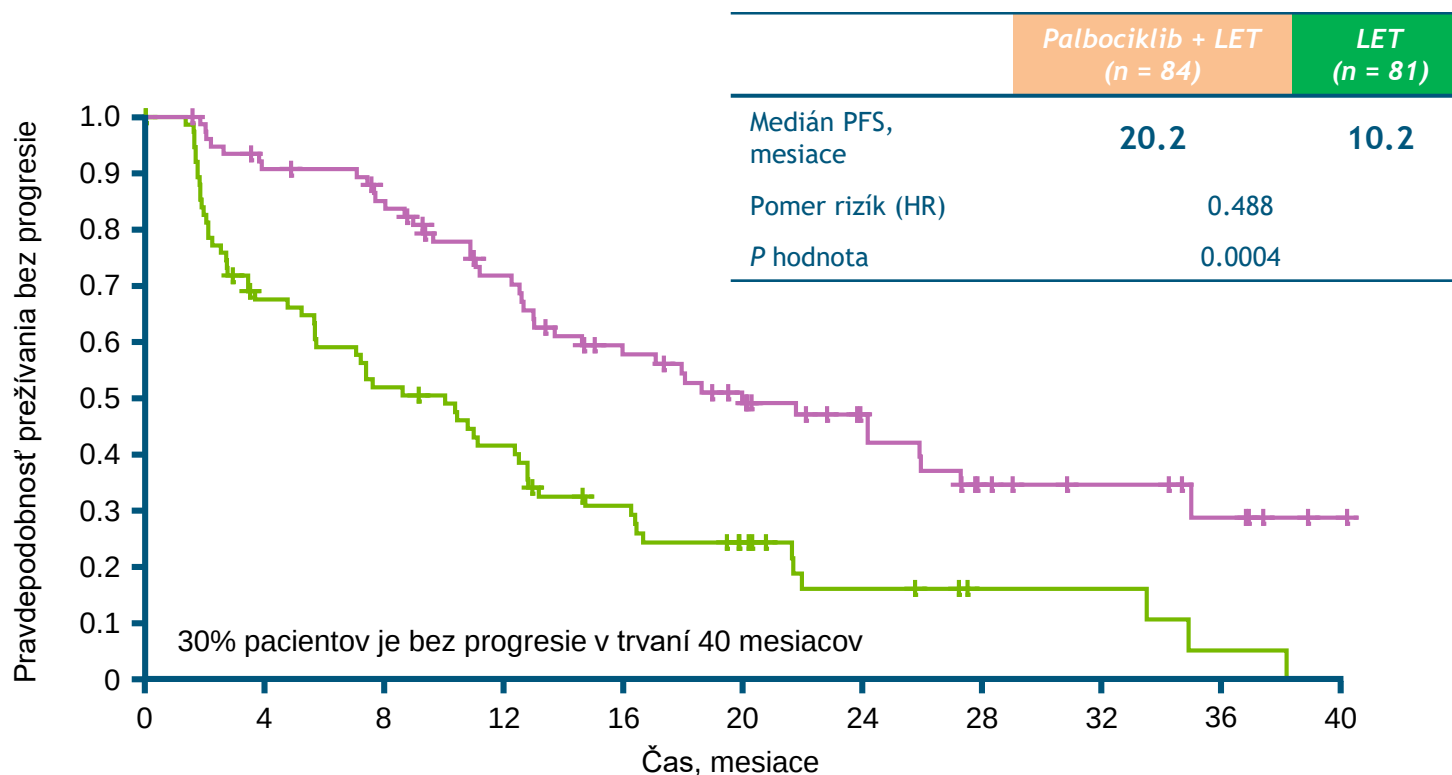
Příklady z praxe...

PALOMA-1 - studie fáze II v první línii ER+/HER2- metastatického karcinomu prsu

Fáza II, PALOMA-1 (1003)



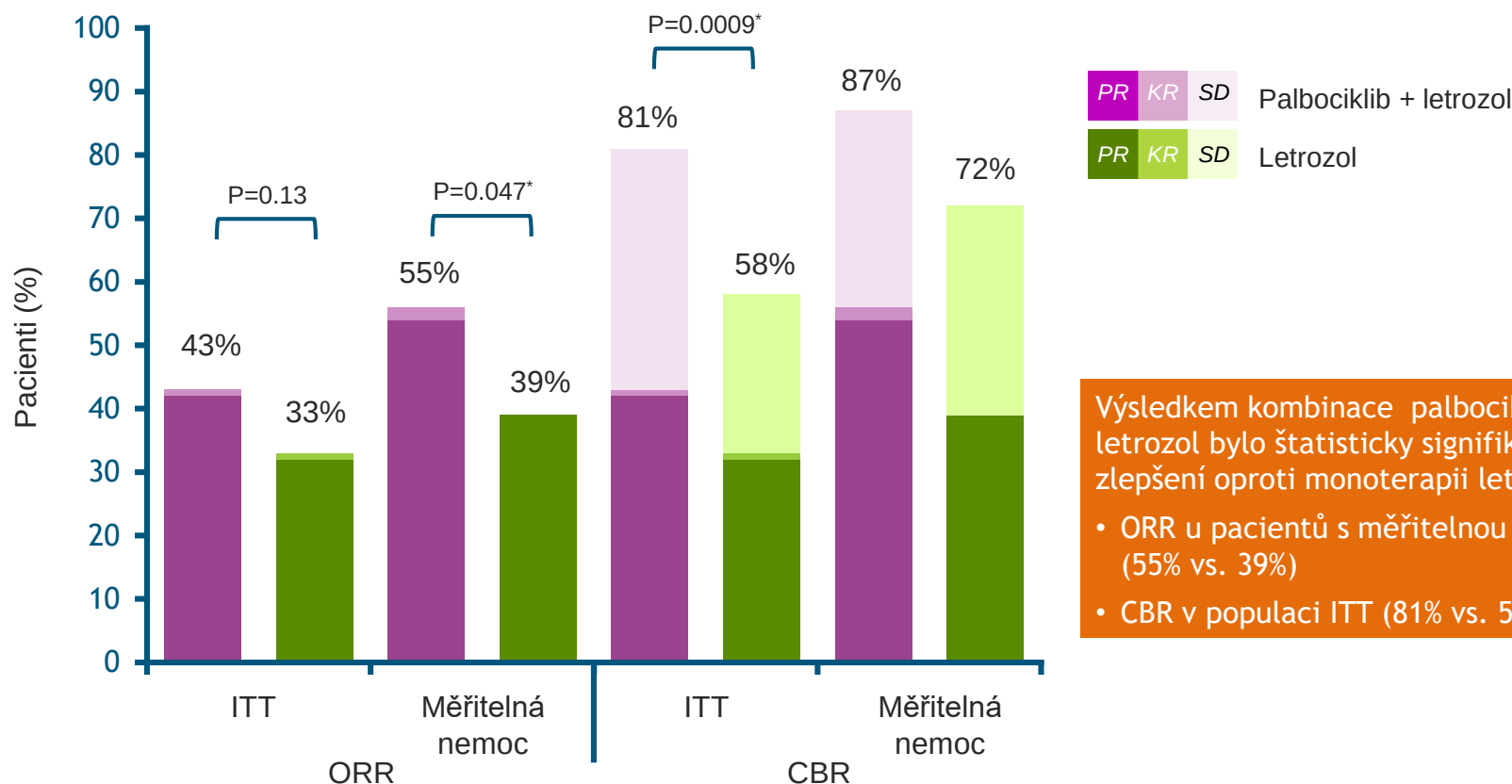
Duben 2014: finální analýza PFS (ITT populace)



1. Finn RS, et al. AACR annual meeting 2014; Abstract CT101;
2. Finn RS, et al. Lancet Oncol 2015;16:25-35.

CBR, stupeň klinického benefitu; PFS, prežívanie bez progresie

PALOMA-1: míra celkové odpovědi a klinického benefitu



Výsledkem kombinace palbociklib + letrozol bylo statisticky signifikantní zlepšení oproti monoterapii letrozolem v:

- ORR u pacientů s měřitelnou nemocí (55% vs. 39%)
- CBR v populaci ITT (81% vs. 58%)

*1-stranná p-hodnota

CBR, stupeň klinického benefitu; KR, kompletní odpověď; ITT, záměr léčit ("intent-to-treat");
 ORR, stupeň objektivní odpovědi; PR, parciální odpověď; SD, stabilizace onemocnění

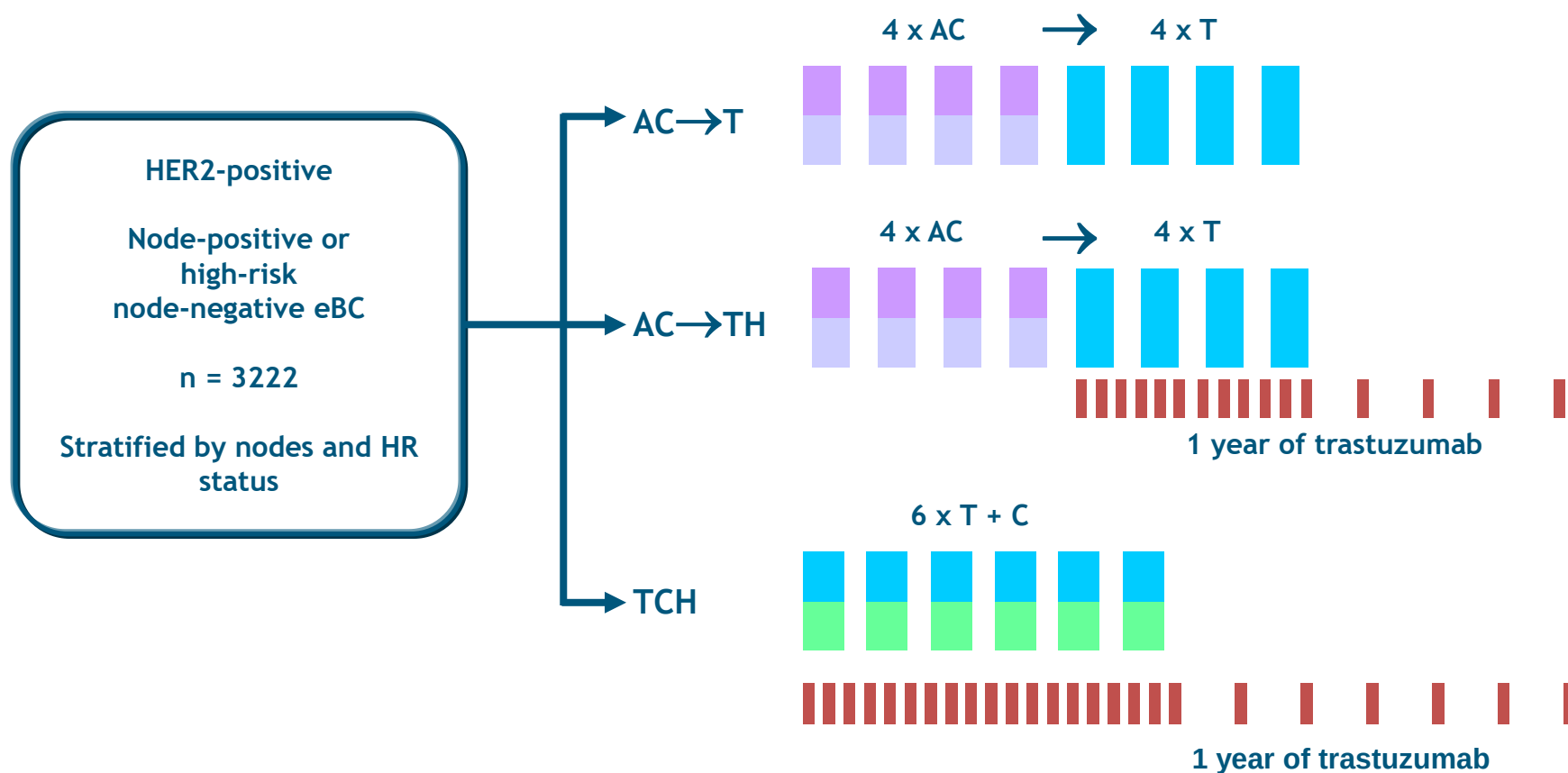
Klinické studie fáze III.

- Primárním cílem je obvykle získat **statisticky signifikantní** průkaz účinnosti a bezpečnosti pro **registraci přípravku**
- Velký počet pacientů (v závislosti na indikaci, v onkologii se pohybuje řádově ve stovkách pacientů)
- Často **zaslepené** studie (pokud je to „technicky“ možné)

Klinické studie fáze III.

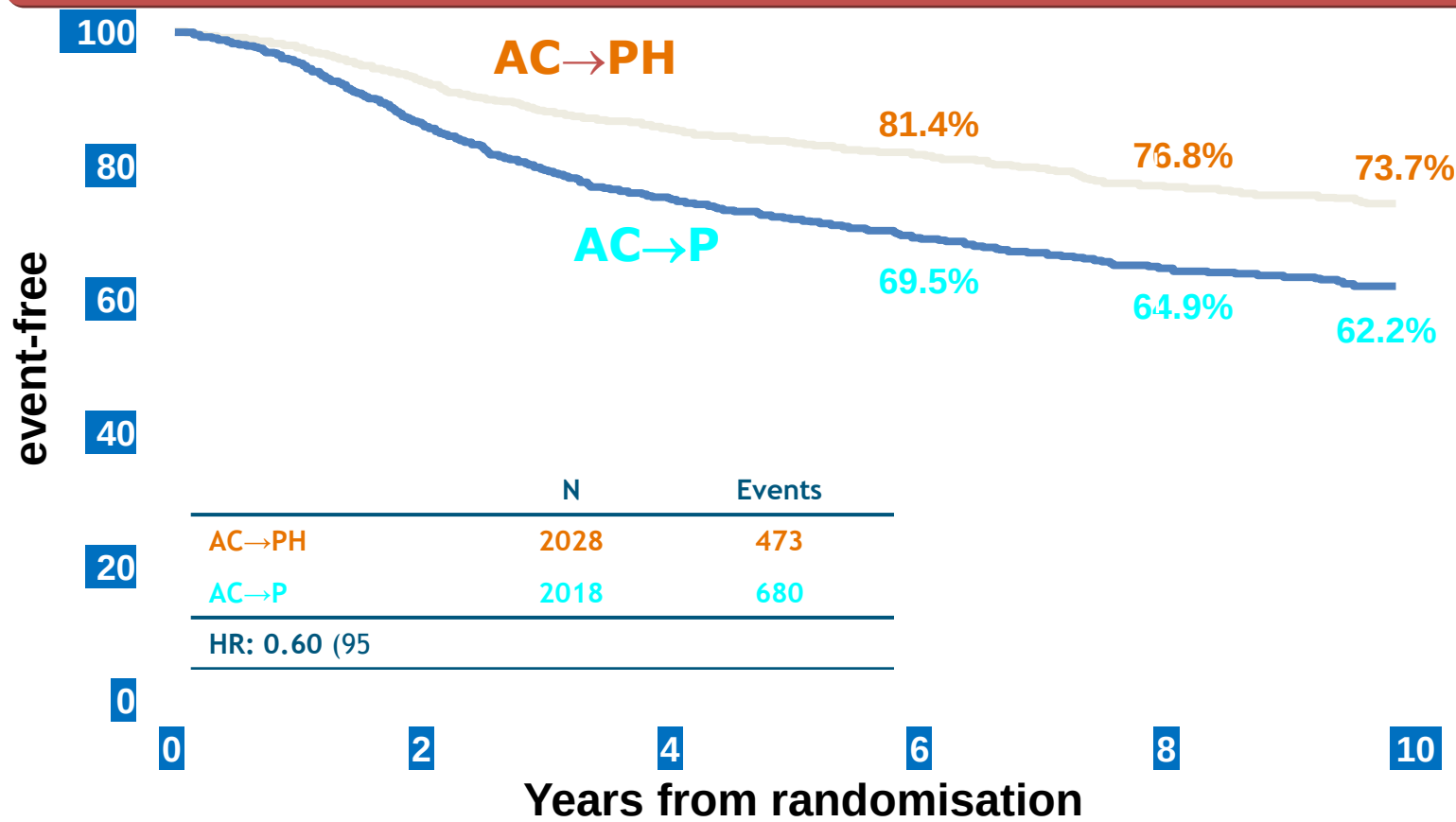
- Hlavní výhody fáze III studií z pohledu klinického onkologa:
 - Většinou již poměrně **dobře definovaná toxicita** přípravku
 - Pacientům obvykle nabízíme přípravek, u kterého jsou **známa alespoň předběžná data o účinnosti**
- Nevýhody:
 - Často „**double-blind**“ studie, tj. ani pacient, ani lékař neví „na čem je“...

BCIRG 006: Study design



Joint analysis: DFS at 8.4 years after randomisation

40% reduction in risk of DFS event with trastuzumab after 8.4 years





Klinické studie nabízí
bezpečné podání nového
léku...

Nežádoucí účinky spojené s inhibitory CDK4/6 - „class effect“

Účinek	Vysvětlení
Inhibice buněčné proliferace	Inhibitory CDK4/6 zastavují buněčný cyklus v G1 fázi (→ zastavují proliferaci) → největší efekt na metabolicky aktivní orgány a tkáně (GI, kostní dřeň). ↓
Indukce „buněčného klidu“	navozují reversibilní farmakologickou „dormanci“ (pharmacologic quiescence) hematopoetických progenitorových buněk.
Snížení migrace buněk	snižují migraci buněk a zvyšují buněčnou adhezi, což může mít negativní vliv na metabolicky aktivní orgány

Mechanismus přechodné a reversibilní suprese kostní dřeně způsobené CDK4/6 inhibitory je odlišný od myelosuprese navozené cytotoxickými látkami, kdy dochází k apoptotické buněčné smrti

Neutropenie - doporučení pro úpravu dávkování

Stupeň 1 ($\geq 1,5 \times 10^9/l$)	Není nutná úprava dávkování.
Stupeň 2 ($\geq 1.0 - < 1,5 \times 10^9/l$)	Není nutná úprava dávkování.
Stupeň 3 ($\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9/l$)	Přerušit léčbu až do úpravy na hodnoty ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$. Při opětovném zahájení léčby pokračovat stejnou dávkou. Při znovuobjevení se neutropenie stupně 3 - přerušit léčbu až do úpravy ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$. Pokud k úpravě dojde za ≤ 7 dnů, pak pokračovat stejnou dávkou. Pokud k úpravě dojde za > 7 dnů, pak pokračovat dávkou sníženou o jednu dávkovací hladinu.
Stupeň 4 ($< 0.5 \times 10^9/l$)	Přerušit léčbu až do úpravy na hodnoty ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$. Při opětovném zahájení léčby pokračovat dávkou sníženou o jednu dávkovací hladinu. Pokud se znovu objeví neutropenie 4.stupně - přerušit dočasně léčbu až do úpravy ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$ a pokračovat dávkou sníženou o jednu dávkovací hladinu.

Hepatotoxicita - doporučení pro úpravu dávkování

Zvýšení hodnot AST a/nebo ALT bez zvýšení hodnot bilirubinu >2 x ULN

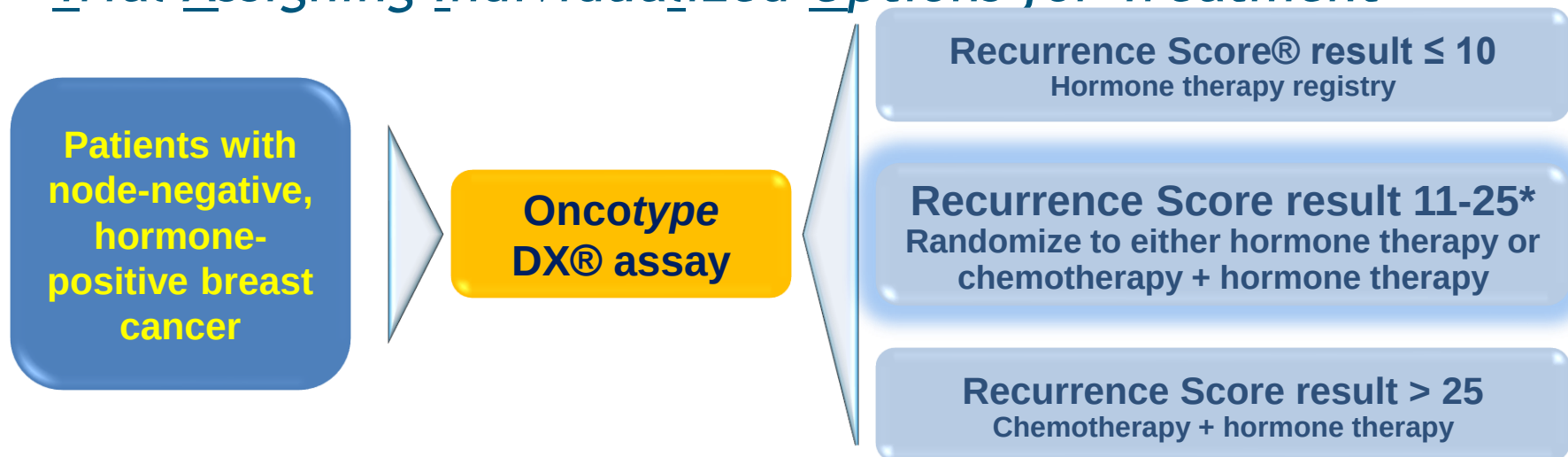
Stejný stupeň jako při zahájení léčby nebo zvýšení ze stupně 0 na stupeň 1 (>ULN - 3.0 x ULN)	Pokud se jedná o stejný stupeň jako při zahájení léčby, není nutná úprava dávky při monitoraci funkčních jaterních testů podle protokolu, v případě zvýšení stupně 0 na stupeň 1 monitorace 2x týdně .
Zvýšení ze stupně 0 nebo 1 při zahájení léčby na stupeň 2 (> 3.0 - 5.0 x ULN)	Přerušit léčbu. Pokud se hladina ALT/AST upraví na stupeň $\leq$ výchozímu stupni při zahájení léčby během 21 dnů, pak pokračovat ve stejné dávce ribociclibu. Pokud se hladina ALT/AST upraví na stupeň $\leq$ výchozímu stupni při zahájení léčby za dobu delší než 21 dnů nebo pokud se toxicita objeví znovu, pak pokračovat dávkou sníženou o jednu dávkovací hladinu . Opakovat testy na jaterní enzymy a bilirubin dvakrát týdně po dobu 2 týdnů po znovuzahájení léčby . Pokud se toxicita objeví po dvou sníženích dávky nebo dojde k úpravě na hodnoty (stupeň) před léčbou za déle než >28 dní, trvale ukončit léčbu ribociclibem .
Zvýšení <u>ze stupně 0 nebo 1</u> při zahájení léčby na stupeň 3 (>5.0 - 20.0 x ULN)	Přerušit léčbu ribociclibem až do úpravy na $\leq$ stupeň před zahájením léčby, poté snížit dávku o jednu dávkovací úroveň. Opakovat testy na jaterní enzymy a bilirubin dvakrát týdně po dobu 2 týdnů po znovuzahájení léčby. Pokud dojde k úpravě na hodnoty (stupeň) před léčbou za déle než >28 dní, trvale ukončit léčbu ribociclibem. Pokud se toxicita objeví znovu, trvale ukončit léčbu.
<u>Zvýšení ze stupně 2</u> při zahájení léčby na stupeň 3 (>5.0 - 20.0 x ULN)	Přerušit léčbu ribociclibem až do úpravy na $\leq$ stupeň před zahájením léčby, poté snížit dávku o jednu dávkovací úroveň. Opakovat testy na jaterní enzymy a bilirubin dvakrát týdně po dobu 2 týdnů po opětovném zahájení léčby. Pokud se toxicita objeví po dvou sníženích dávky nebo dojde k úpravě na hodnoty (stupeň) před léčbou za déle než >28 dní, trvale ukončit léčbu ribociclibem.
Stupeň 4 (>20.0 x ULN)	Trvale ukončit léčbu ribociclibem.

Další role klinických studií....

- Testovat v klinických studiích lze nejenom nové léky, ale můžou nám **dát odpověď i na nejasné otázky z klinické praxe** (použití adjuvantní chemoterapie, upřesnit přínos dosud standardního operačního zákroku, zmapovat klinickou praxi na pracovištích,..)

TAILORx schema

Trial Assigning Individualized Options for Treatment



***Primary study group:** Recurrence Score result 11-25 correlates with a 10-20% risk of distance recurrence at 10 years (upper 95% CI)

Výsledky prezentované ASCO 2018

J. Sparano

- Aplikace 21 genového testu může uchránit chemoterapie více než 69% takto definovaných pacientek.....

CARMENA trial - Sunitinib vs sunitinib + nefrektomie

A. Mejean, ASCO 2018

- Nefrectomie (operace ledviny) u pacientů s metastatickým karcinomem ledvin se systémovou léčbou nemá přínos v léčbě

...již není práce pro jednoho...



...nutná spolupráce všech zúčastněných

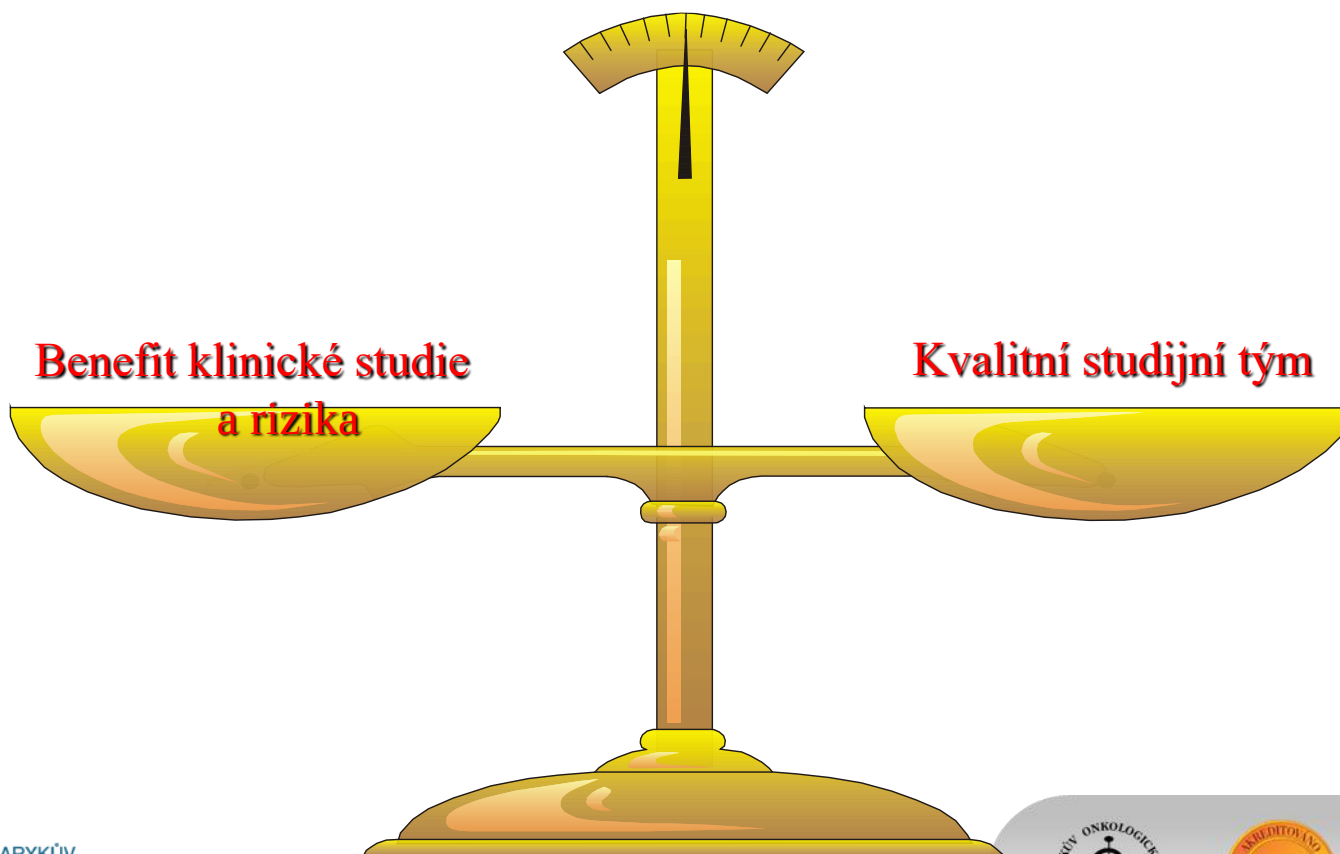


..aby vytvořili zkušený studijní tým...



Primum non nocere.....

*Bezpečnost pro pacienta
Kvalita odvedené práce*



Studijní tým MOU

