

Kliniske forsøg i små populationer

Når der skal designes kliniske forsøg i små populationer, skal der foretages en afvejning af, hvad der er nødvendigt, og hvad der er muligt, for at hjælpe forskerne med at forstå nye lægemidlers effekter under særlige forhold. Dilemmaet er at rekruttere et passende antal patienter, når der kun er et meget begrænset samlet antal patienter, som har sygdommen. Der skal tages højde for en række organisatoriske udfordringer, når disse undersøgelser skal organiseres.

Det skal nævnes, at der er forskel på små og særlige populationer, men der kan være overlap mellem dem. Der er ikke en fælles definition af små populationer.¹ Begrebet kan f.eks. omfatte:

- grupper, der har en sjælden sygdom, herunder specifikke undertyper af almindelige sygdomme som f.eks. sjældne kræfttyper
- børn (pædiatriske patienter)
- ældre (geriatrike patienter)

Nogle befolkningsgrupper kan kræve særlige undersøgelser. Disse grupper defineres som særlige populationer og indeholder patienter med forringet udskillelse (ekskretion), ældre, gravide og ammende kvinder, børn og etniske undergrupper. Det kan skyldes følgende:

- der er særlige risici eller fordele, der kræver særlig opmærksomhed på bestemte populationer
- der kan være behov for en anden dosis eller behandlingsplan.

Hvis der ikke allerede er en anerkendt tilgængelig referencebehandling (standard), bruges et placebo som komparator. Der er dog etiske overvejelser omkring patientens

evne til at acceptere det. Hvis det ikke er etisk acceptabelt, skal der foretages en ren observationsundersøgelse eller et ikke-kontrolleret forsøg uden komparatorgruppe for at forstå effekten af den nye behandling i patientpopulationen (ikke-standard).

Hvis du har begrænset adgang til data i patienter, er det vigtigt at have grundige overvejelser omkring oplysninger, der kan genereres i dyremodeller af sygdommen, og deres prædiktive værdi i forhold til virkningen og sikkerheden i mennesker.

Ved indsamling af data skal følgende faktorer overvejes:

- at maksimere indsamlingen af vigtige oplysninger
- at holde deltagernes arbejdsbyrde i undersøgelsen lav
- at undgå "loss-to-follow-up"

Udviklingsstrategien for behandlinger i små populationer skal diskuteres med lægemiddelmyndighederne på forhånd via videnskabelig rådgivning/protokolassistance.

Virksomheden måles normalt i henhold til følgende:

- Helbredelse
- Overlevelse
- Tid til sygdommens progression
- Progressionsfri overlevelse
- Omvendelse af funktionsforstyrrelse i organ
- Stabilisering af sygdom

I små populationer er disse klassiske parametre muligvis ikke velegnede, da det kan være umuligt at indsamle nok oplysninger eller data til at opnå det påkrævede konfidensniveau for evidensen. Den mest velegnede metode (endepunkt), som effekten skal måles med, skal udvælges. I nogle tilfælde er det kun muligt at måle symptomlindring, livskvalitet eller biomarkører. Derfor bør der overvejes en kombination af foranstaltninger, der peger i samme retning og "giver mening".

Brugen af adaptive design er mest relevant for små populationer. Det giver f.eks. forskere mulighed for at undersøge resultaterne i løbet af forsøget og slette en af behandlingsarmene, hvis der ikke ses nogen som helst effekt i den. En anden mulighed med metoden med adaptivt design er at kombinere fase II og III i den kliniske udvikling til én undersøgelse, så man på den måde kan reducere det samlede antal patienter i udviklingen af den nye behandling.

Flere ressourcer

- European Medicines Agency (2001). *Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the paediatric population*. London: European Medicines Agency. Retrieved 24 June, 2015 from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf

Referencer

1. European Medicines Agency (2006). *Guideline on clinical trials in small populations*. London: European Medicines Agency. Retrieved 24 June, 2015 from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf

Bilag

A2 4.18 V1.2