

# Noi abordări ale studiilor clinice: Structurile adaptive

## Introducere

În paradigma tradițională a structurii studiilor clinice, fiecare nou tratament trebuie să treacă printr-un proces strict de dezvoltare. După efectuarea cu succes a studiilor de Fază I, este necesar un studiu de Fază II care să demonstreze un nivel suficient de eficacitate și siguranță. După demonstrarea acestuia, medicamentul intră în Faza III de studii, în care este comparat cu tratamentul standard (de control). Desfășurarea separată a acestui proces pentru fiecare tratament necesită o perioadă lungă de timp, un număr mare de pacienți și resurse financiare substanțiale. În plus, în abordarea tradițională, pe parcursul unui studiu nu sunt permise modificări.

O abordare nouă a structurii studiilor clinice este structura adaptivă a acestor studii. Studiile clinice adaptive includ oportunități planificate în prealabil de modificare a unuia sau mai multor aspecte specificate ale studiilor. Aceste modificări sunt bazate, în mod normal, pe analiza datelor intermediare obținute de la participanți pe parcursul studiului.

Există numeroase argumente pentru utilizarea structurilor adaptive (sau traseelor adaptive) ale studiilor clinice. Într-un mediu expus dificultăților economice, structurile adaptive prezintă avantaje pentru industria farmaceutică, instituțiile academice, clinicienii și pacienții.

# Structurile adaptive

Structurile adaptive sunt structuri relativ flexibile ale studiilor clinice, care permit modificări pe parcursul studiilor pentru fluidizarea și optimizarea proceselor. Analizele datelor acumulate în cadrul studiilor sunt efectuate în momente planificate în prealabil din timpul studiului, pot fi realizate în regim complet orb sau dezvăluit și pot avea loc cu sau fără o testare formală a ipotezelor statistice. Este important ca procesul să fie modificat numai în moduri care nu afectează valabilitatea și integritatea studiului.

Structurile adaptive pot implica provocări de natură operațională din cauza complexității lor, iar procesul de adaptare a unui studiu clinic implică riscul de erori sistematice. Aceste erori sistematice pot fi statistice sau operaționale – de exemplu atunci când o adaptare sugerează că rezultatele unui studiu sunt orientate într-o anumită direcție.

Designul adaptiv poate îmbunătăți eficiența studiilor din punctul de vedere al sponsorului și al participanților la studiu. Dacă, însă, studiul nu este realizat corespunzător, există un risc considerabil ca un astfel de studiu să genereze rezultate clinice dificil de interpretat sau de transpus în practică.

## Structurile adaptive pentru bolile rare

Studiile clinice legate de bolile rare sunt, în general, restrânse, din motive evidente. Planificarea unui studiu clinic restrâns, în special pentru o boală rară, poate prezenta mai multe dificultăți. Studiile restrânse prezintă o variabilitate mai mare decât studiile cu număr mai mare de participanți, ceea ce înseamnă că structurile standard pot

crea studii adecvate numai pentru efectele de mare amplitudine.

Cerințele specifice studiilor pentru boli rare pot face ca o structură adaptivă să fie deosebit de interesantă. Studiile clasice legate de bolile rare sunt, în general, concepute pentru efectele de amplitudine mare. Puterea unui test statistic constă în capacitatea acestuia de a detecta un efect, dacă efectul există în realitate. În termeni statistici, aceasta reprezintă probabilitatea ca testul să conducă în mod corect la respingerea unei ipoteze nule.

În anumite cazuri, este posibil ca ipoteza nulă să nu poată fi respinsă, nu pentru că ar fi adevărată, ci pentru că nu există suficiente dovezi care să permită refutarea acesteia. Acest lucru este posibil, de exemplu, dacă experimentul nu este suficient de mare pentru a permite respingerea ipotezei nule. Ca atare, puterea unui test poate fi descrisă ca probabilitate de a nu face o eroare de tip II (în care ipoteza nulă nu este respinsă deși, în realitate, este falsă).

Structurile adaptive oferă o alternativă interesantă deoarece:

- Scurtează procesul de dezvoltare fără a compromite valabilitatea sau eficacitatea.
- Tratamentele ineficiente pot fi identificate mai devreme.
- Permit o utilizare mai eficientă a resurselor.

Este important, însă, să recunoaștem capabilitățile și limitele structurilor adaptive în cazul bolilor rare. În primul rând, structurile adaptive nu pot face ca un medicament să fie mai eficient. Acestea pot, însă, identifica mai devreme tratamentele ineficiente. Această identificare timpurie poate reduce la minimum resursele alocate studierii unui tratament ineficient și permit redistribuirea acestora către tratamente mai promițătoare.

# Posibilele abordări ale structurilor adaptive

Termenul „adaptiv” acoperă o serie de structuri variate, însă majoritatea acestora au o organizare simplă. În cadrul unui studiu adaptiv, există etape de învățare și de confirmare, care urmează o abordare similară a procesului general de dezvoltare clinică în diferite cadre de studiu (Fază I, Fază II, Fază III). Prin urmare, ipotezele sau parametrii structurii pot suferi modificări.

## Etapele de învățare:

- Principalele elemente ale structurii pot fi modificate (de exemplu prin eliminarea unor brațe de tratament)
- Incertitudinea statistică (de exemplu erorile sistematice, variabilitatea, selecția incorectă)
- Estimarea efectelor benefice sau adverse ale tratamentului

## Etapele de confirmare:

- Controlul erorilor statistice și al erorilor sistematice operaționale este esențial
- Este necesar un control puternic al erorilor de tipul I (de exemplu identificarea greșită a unui tratament ca eficient, deși acesta nu este astfel).

Structura adaptivă cel mai frecvent utilizată este cea a studiilor cu reguli de oprire timpurie în caz de inutilitate (atunci când tratamentul sau studiul nu produce rezultate utile) sau eficacitate.

Aceste reguli sunt predeterminate și verificate printr-una sau mai multe analize intermediare. Acestea previn utilizarea de către participanți a unor medicamente care nu au efecte benefice sau nu prezintă siguranță. De asemenea, dacă se descoperă că medicamentul studiat este mai eficient din punct

de vedere clinic decât medicamentul de control, continuarea administrării medicamentului de control, mai puțin eficient, nu ar fi etică. Regulile de oprire timpurie în caz de inutilitate permit oprirea administrării unui medicament de control mai puțin eficient.

Există, de asemenea, structuri în care unele brațe de tratament sunt eliminate pe durata studiului sau în care o sub-populație este selectată pe baza unui biomarcator de interes.

Unele structuri permit reestimarea dimensiunii eșantionului – de exemplu, o mărire a populației de pacienți dacă rezultatele par promițătoare.

Randomizarea adaptivă este un alt exemplu de structură intuitivă și interesantă. În această structură, un procent mai mare dintre pacienți va fi tratat cu brațul „mai bun” (dacă există unul). Aceste designuri adaptive ale studiilor se bazează, în cea mai mare parte, pe analizele intermediare neomogenizate care estimează efectele tratamentului – caz în care analiștii vor ști ce tratament primește fiecare participant.

## **Exemple de structuri adaptive ale studiilor**

### **Exemplul 1: Structura secvențială cu grupuri**

O structură secvențială cu grupuri este un exemplu tipic de studiu de Fază III care are reguli de oprire timpurie în caz de inutilitate sau eficacitate. În exemplul de studiu descris prin diagrama de mai jos, pacienții au fost randomizați pentru tratamentul inițial fie cu unul dintre cele două medicamente, fie cu cele două medicamente în combinație.

Există două etape intermediare în care este posibilă oprirea timpurie a studiului și pot fi efectuate analize înainte de colectarea tuturor rezultatelor studiului. Studiul poate fi oprit:

- În etapa intermediară 1, pentru inutilitate determinată în funcție de supraviețuirea fără semne de progresie a bolii (progression-free survival – PFS) – indiferent dacă pacientul prezintă sau nu semne de progresie a unui anumit tip de cancer.
- În etapa intermediară 2, în caz de inutilitate sau eficacitate determinată în funcție de rata generală de supraviețuire.

Designul secvențial cu grupuri este un exemplu clasic, deseori omis atunci când ne gândim la structurile adaptive, deoarece se afla deja în uz înainte ca alte structuri adaptive să fie utilizate mai frecvent. Oportunitățile de adaptare sunt planificate inițial, în etapa de stabilire a structurii studiului; acest lucru facilitează ajustarea puterii, a erorilor de tip I sau a testelor secvențiale atunci când sunt efectuate mai multe teste. Acest lucru permite menținerea puterii generale și a erorii de tip I.

## **Exemplul 2: Structură cu brațe și etape multiple (multi-arm, multi-stage – MAMS)**

Studiile cu brațe și etape multiple (MAMS) reprezintă o nouă paradigmă de desfășurare a studiilor randomizate cu grup de control, care utilizează o structură adaptivă interesantă.

Studiile MAMS permit evaluarea simultană a unui număr de tratamente investigate cu un singur braț de control. Studiile MAMS oferă mai rapid răspunsuri și pot fi mai puțin costisitoare decât o serie de studii cu structură tradițională.

În acest exemplu, observăm o structură care utilizează simultan mai multe brațe și mai multe etape.

Structura MAMS necesită un mijloc de măsurare a rezultatelor primare definitive și a celor primare intermediare. Măsurarea rezultatelor definitive este cea pe care se vor baza concluziile finale; măsurarea rezultatelor intermediare oferă posibilitatea de testare pentru detectarea dovezilor emergente.

În momentul primei analize intermediare din exemplul de mai sus, Regimul nou 2 este considerat a fi lipsit de suficiente beneficii, în comparație cu regimul de control, și nu continuă cu etapa 2. La cea de-a doua analiză intermediară, recrutarea de participanți este oprită pentru Regimurile noi 1 și 4, iar regimul de control și Regimul nou 3 continuă până la sfârșitul studiului și, după aceea, în studiile de Fază III.

#### **Avantajele structurii MAMS:**

- **Mai puțini pacienți**

În această structură, sunt efectuate simultan mai multe studii, ceea ce contribuie la reducerea numărului de pacienți randomizați în brațul de control.

- **Mai puțin timp necesar pentru descoperirea medicamentelor**

Etapele intermediare ale structurii MAMS înlocuiesc etapa separată de Fază II. Decizia privind caracterul activ suficient al medicamentului este încorporată ca fază pilot în acest studiu.

- **Sunt necesare mai puține autorizații și aprobări**

Activitățile impuse de reglementări sunt efectuate pentru un singur studiu în locul mai multor studii.

- **Flexibilitate**

Brațele neinteresante pot fi eliminate și pot fi

adăugate brațe noi.

- **Costuri reduse**

Această structură de studiu necesită mai puțini pacienți, mai puține autorizații și mai puțin timp, toate acestea contribuind la reducerea costurilor de dezvoltare.

## **Dezavantajele structurii MAMS:**

- **Caracteristicile operaționale**

Dată fiind complexitatea acestei abordări, aceasta poate fi dificil de gestionat și necesită numeroase simulări în procesul de definire a structurii.

- **Numărul necesar al pacienților**

Acesta depinde de caracteristicile operaționale, însă adăugarea unor brațe de tratament suplimentare pe parcursul studiului poate implica dificultăți ținând de estimarea bugetului și de conformitatea cu reglementările.

- **Durata studiului**

Adăugarea unor brațe suplimentare de tratament poate îngreuna estimarea momentului încheierii studiului.

- **Creșterea continuă (prin recrutare) a brațului de control**

Pentru a evita erorile sistematice de timp în cazul adăugării de noi brațe de tratament, recrutarea pentru brațul de control trebuie să continue pe întreaga durată a studiului. Trebuie luată, de asemenea, în considerare posibilitatea ca un nou standard de îngrijire să devină disponibil pe parcursul studiului; în acest caz, va fi relevant în continuare tratamentul de control?

- **Comparație între brațele experimentului**

Structura MAMS permite numai comparațiile între



diferitele brațe de tratament și brațul de control; aceasta nu permite comparațiile între brațele de tratament.

## **Exemplul 3: Structura unitară Faza II/Faza III**

Structura unitară Faza II/Faza III este deseori utilizată în cazul bolilor rare; aceasta poartă și numele de „test combinat”. În exemplul de mai jos, pacienții sunt randomizați între trei brațe de tratament în prima etapă a structurii (Faza IIb). Primul braț de tratament este brațul de control, în care pacienții primesc tratamentul standard existent. Pacienții din al doilea și al treilea braț de tratament primesc diferite tratamente – tratamentul 1 sau tratamentul 2.

La sfârșitul primei etape (Faza IIb), tratamentul 1 și tratamentul 2 sunt comparate în funcție de supraviețuirea fără semne de progresie a bolii (progression-free survival – PFS). Brațul de tratament cu eficiența cea mai mică este eliminat. Celălalt braț de tratament continuă în cea de-a doua etapă (Faza III). În această etapă, este efectuată o comparație a eficacității cu tratamentul standard existent.

### **Avantajele structurii unitare Faza II/Faza III**

- **Contribuie la reducerea erorilor sistematice**

Cele două etape se desfășoară independent, iar rezultatele acestora sunt combinate la sfârșit, în rezultatul general al testului.

- **Reduce timpul necesar și expunerea pacienților**

Faza II și Faza III sunt efectuate în contextul unui singur studiu.

- **Relativ flexibil**

Modul în care este ales un braț de tratament pentru

comparația finală în Faza II și este continuat cu Faza III este relativ flexibil.

- **Utilizare eficientă a resurselor**

Datele pacienților de Fază II și III contribuie la rezultatele finale.

## **Dezavantaje**

- **Analize statistice complicate**

Această structură implică aspecte statistice destul de complexe.

- **Pauze de recrutare**

Există o pauză de recrutare între cele două faze, în timpul căreia se așteaptă colectarea unui volum de date suficient pentru efectuarea analizei intermediare care decide continuarea sau întreruperea procesului.

- **Dificultăți logistice**

Această structură este dificilă din punct de vedere logistic, deoarece necesită un flux rapid de date, care să permită monitorizarea numărului de evenimente din analiză.

- **Dificultăți create de punctele finale pe termen lung**

Pentru această structură, este necesar ca informațiile privind PFS să fie disponibile relativ rapid. Acest lucru devine mai dificil atunci când punctele finale sunt stabilite pe termen lung.

- **Risc de pierdere a informațiilor**

Combinarea a două brațe implică riscul de pierdere a informațiilor

# Implicarea pacienților

Contribuția pacienților la structurile adaptive poate ajuta cercetătorii să identifice cea mai adecvată structură prin definirea și înțelegerea nevoilor și cerințelor populației de pacienți. Pacienții pot fi, de asemenea, implicați în Comitetul de monitorizare a datelor.

## Concluzii

Noile structuri de studii pot permite:

- Strategii flexibile de design
- O utilizare mai eficientă a resurselor
- Un proces de dezvoltare mai scurt

Din punct de vedere al conformității cu reglementările, este important ca valabilitatea și integritatea structurilor adaptive ale studiilor clinice să fie menținute:

- Prin abordarea aceluiași întrebări la care urmăresc să răspundă structurile clasice de studiu
- Controlul erorii sistematice operaționale
- Controlul erorilor potențial semnificative statistic
- Interpretarea rezultatelor

## Atașamente

A2-4.08-v1.2