Nya metoder för kliniska prövningar:Adaptiv design

Inledning

I paradigmen med traditionell design av kliniska prövningar måste varje ny behandling genomgå en strikt utvecklingsprocess.När en prövning i fas I har lyckats krävs en prövning i fas II för att visa att effekten och säkerheten är tillräcklig.När detta har påvisats går läkemedlet in i prövningens fas III. Då jämförs det med en standardbehandling (kontroll).Att behandla varje prövning separat på detta sätt kräver lång tid, många patienter och stora finansiella resurser.Därtill går det inte att göra ändringar i en prövning med traditionell design, så länge den pågår.

En ny design för kliniska prövningar är en klinisk prövning med adaptiv design.I adaptiva kliniska prövningar finns en förplanerad möjlighet att ändra en eller flera specificerade aspekter av prövningen.Ändringarna baseras vanligen på analys av interimsdata från deltagarna under prövningen.

Det finns många orsaker till att man använder adaptiv design (eller adaptiva vägar) i kliniska prövningar.I en miljö som kan vara ekonomiskt utmanande är adaptiv design tilltalande för läkemedelsbranschen, akademiska institutioner, läkare och patienter.

Adaptiv design

Adaptiv design är relativt flexibla upplägg av kliniska prövningar som ger plats för ändringar under prövningens gång så att processen ska kunna strömlinjeformas och optimeras.Analyser av ackumulerade studiedata utförs vid förplanerade tidpunkter i prövningen och kan utformas helt

blindat eller oblindat samt förekomma med eller utan formell statistisk hypotesprövning.Det är viktigt att processen endast ändras på ett sådant sätt att prövningens validitet och integritet inte påverkas.

Adaptiv design kan medföra driftsutmaningar för att den är så komplex och processen för att anpassa en prövning kan medföra bias.Biasen kan vara antingen statistisk eller driftsmässig – om till exempel en adaption medför att resultatet från en prövning riktas åt ett särskilt håll.

Den adaptiva designen kan förbättra prövningens effektivitet för sponsorn och deltagarna i prövningen.Om det inte utförs rätt finns det dock en hög risk att en sådan prövning genererar kliniska resultat som är svåra att tolka eller tillämpa i det dagliga arbetet.

Adaptiv design vid sällsynta sjukdomar

Kliniska prövningar för sällsynta sjukdomar är av naturliga skäl små.Det kan innebära flera utmaningar att planera en liten klinisk prövning, särskilt för en sällsynt sjukdom.Små prövningar uppvisar större variation än större prövningar, vilket pekar på att prövningar med standarddesign kanske endast passar för större effekter.

De specifika kraven på prövningar för sällsynta sjukdomar gör adaptiv design särskilt tilltalande.Klassiska prövningar för sällsynta sjukdomar har vanligen styrka för stora effekter.Styrkan i ett statistiskt test är testets förmåga att detektera en effekt, om någon sådan finns.Inom statistiken innebär styrka sannolikheten att prövningen korrekt kommer att avfärda en nollhypotes.

I vissa fall kan vi inte avfärda nollhypotesen, inte för att den stämmer, utan eftersom vi inte har tillräckliga evidens

mot den.Det kan bero på att experimentet inte är tillräckligt omfattande för att nollhypotesen ska kunna avfärdas.Ett tests styrka kan beskrivas som sannolikheten att inte göra ett fel av typ II (dvs. att inte avfärda nollhypotesen trots att den är falsk).

Adaptiv design är ett tilltalande alternativ eftersom:

- de förkortar utvecklingsprocessen utan att kompromissa validitet eller effekt,
- ineffektiva behandlingar kan identifieras tidigare,
- de möjliggör en mer effektiv användning av resurser.

Det är dock viktigt att inse vad en adaptiv design kan eller inte kan tillföra beträffande sällsynta sjukdomar.Det viktigaste är att adaptiv design inte kan göra ett läkemedel mer effektivt.De kan dock tidigare identifiera ineffektiva behandlingar.En sådan tidig identifiering kan minimera de resurser man satsar på att studera en ineffektiv behandling och medföra att resurserna kan läggas på mer lovande behandlingar.

Möjliga tillvägagångssätt vid adaptiv design

Termen adaptiv täcker olika designer, men de flesta följer en enkel struktur.I en adaptiv prövning finns det steg för inlärning och bekräftelse, vilka följer ett liknande mönster som den allmänna kliniska utvecklingsprocessen i flera prövningsmiljöer (fas I, fas II och fas III).Som resultat av detta är det möjligt att ändra hypoteser eller designparametrar.

Inlärningssteg:

- Viktiga designelement kan ändras (t.ex. ta bort behandlingsarmar)
- Statistisk osäkerhet (t.ex. bias, variabilitet, fel

urval)
- Uppskattning av behandlingseffekterna (positiva eller negativa)

Bekräftelsesteg:

- Det är mycket viktigt att kontrollera statistiska fel och driftsbias
- Det krävs noggrann kontroll av typ I-fel (t.ex. att en behandling uppfattas som effektiv trots att det inte är så).

Den vanligast använda adaptiva designen är prövningar med tidigt stoppande regler vid meningslöshet (när behandlingen eller prövningen inte producerar några användbara resultat) eller effekt.

Dessa regler är förutbestämda och bekräftas av en eller flera interimsanalyser.De gör att deltagarna hindras från att ta läkemedel som inte ger några positiva effekter eller är riskabla.Det viktigaste är att om man upptäcker att prövningsläkemedlet är kliniskt mer effektivt än kontrollen så är det oetiskt att fortsätta administrera det mindre effektiva kontrolläkemedlet.Tidigt stoppande regler för meningslöshet gör att administrationen av det mindre effektiva kontrolläkemedlet avbryts.

Det finns också designer där behandlingsarmar tas bort under prövningens gång, eller där en underpopulation väljs baserat på en intressant biomarkör.

Vissa designer gör att en urvalsstorlek kan estimeras om, t.ex. en ökning av patientpopulationen om resultaten ser lovande ut.

Adaptiv randomisering är ett annat exempel på en intuitivt tilltalande design.I denna design kommer en större andel patienter att bli behandlade i den “bättre” gruppen (om det finns någon).Denna adaptiva prövningsdesign baseras mest på

oblandade interimsanalyser där man estimerar behandlingseffekterna – vilket innebär att analyserarna är medvetna om vilka behandlingar deltagarna deltar i.

Exempel på adaptiv prövningsdesign

Exempel 1:Gruppsekventiell design

En gruppsekventiell design är ett typiskt exempel på en fas III-prövning med regler för tidigt stoppande vid meningslöshet eller effekt.I exempelprövningen som illustreras i diagrammet nedan randomiserades patienter i första linjens behandling till antingen ett enda läkemedel eller två i kombination.

Det fanns två interimsstadier där det gick att stoppa prövningen tidigt och göra analyser innan alla prövningsresultat hade samlats in.Prövningen kunde ha stoppats:

- Vid interim 1, pga meningslöshet baserad på progressionsfri överlevnad (PFS) – där patienterna upplever eller inte upplever progression av en specifik cancer
- Vid interim 2, pga meningslöshet eller effekt, baserat på allmän överlevnad.

Gruppsekventiell design är ett klassiskt exempel som ofta glöms bort när man talar om adaptiv design, eftersom det redan användes innan andra adaptiva designer blev vanligare.Adaptionsmöjligheter planeras i förskott i prövningsdesignen, vilket gör att styrka och typ I-fel eller sekventiella tester kan vara relativt enkla att justera när flera tester utförs.Då bibehålls den allmänna styrkan och typ I-felet.

Exempel 2:Designen MAMS (Multi-arm multi-stage)

Prövningsdesignen MAMS (multi-arm multi stage) är ett nytt paradigm för att utföra randomiserade kontrollerade prövningar där man använder en intressant adaptiv design.

Med MAMS-prövningar går det att samtidigt bedöma ett antal forskningsbehandlingar mot en enda kontrollgrupp.MAMS-prövningar ger tidiga svar och är potentiellt mer kostnadseffektiva än en serie traditionellt upplagda prövningar.

I detta exempel ser vi en design där man använder flera armar och stadier samtidigt.

MAMS-designen kräver ett mått för definitivt primärt och intermediärt primärt utfall.Måttet för definitivt utfall ligger till grund för de slutliga slutsatserna. Genom att mäta mellanliggande utfall kan man screena efter uppkomna bevis på evidens.

Vid den första interimsanalysen i exemplet nedan anses Novel Regimen 2 sakna tillräckliga fördelar jämfört med kontrollen och förs inte vidare till steg 2. Vid den andra interimsanalysen stoppas rekryteringen till Novel Regimen 1 och 4. Endast kontrollregimen och Novel Regimen 3 fortsätter till slutet av prövningen och går vidare till fas III-studier.

Fördelar med MAMS-designen:

- **Färre patienter**
  I denna design utförs flera prövningar samtidigt, vilket är en hjälp för att minska antalet patienter som randomiseras till kontrollgruppen.
- **Mindre sammanlagd tid krävs för läkemedelsupptäckter**
  De mellanliggande stegen i MAMS-designen ersätter det separata fas II-steget.Beslutet om att läkemedlet är

tillräckligt aktivt inkorporeras som en pilotfas i prövningen.

- **Färre användningsområden och godkännanden krävs**
  Det regulatoriska arbetet utförs under en prövning istället för under flera prövningar.
- **Flexibelt**
  Ointressanta armar kan tas bort och nya armar kan läggas till.
- **Minskad kostnad**
  Denna prövningsdesign kräver färre patienter, färre regulatoriska tillämpningar och kortare sammanlagd tid. Tillsammans leder det till lägre utvecklingskostnader.

Nackdelar med MAMS-designen:

- **Driftsegenskaper**
  Eftersom metoden är så komplex kan den vara svår att hantera och kräver mycket simulering under designprocessen.
- **Antal patienter som krävs**
  Detta beror på driftsegenskaperna, men om behandlingsarmar läggs till under prövningens gång kan det vara svårt att förutsäga ekonomiska och regulatoriska frågeställningar.
- **Prövningens duration**
  Om behandlingsarmar läggs till kan det vara svårt att förutsäga när prövningen ska stoppas.
- **Fortsatt rekrytering till kontrollgruppen**
  För att slippa tidsbias när nya behandlingsarmar läggs till måste rekryteringen till kontrollarmen fortsätta under prövningens gång.Det är också viktigt att ta ställning till vad som händer om en ny vårdstandard blir tillgänglig under prövningens gång – är kontrollen fortfarande relevant?
- **Jämförelse mellan experimentarmar**
  MAMS-designen möjliggör endast jämförelser mellan enskilda behandlingsarmar och kontrollarmen. Det går

inte att jämföra enskilda behandlingsarmar med varandra.

Exempel 3:Sömlös design för fas II/III

Sömlös design för fas II/fas III används ofta i fall av sällsynta sjukdomar. Det kallas också för ett kombinationstest.I exemplet nedan randomiseras patienter mellan tre behandlingsarmar i designens första steg (fas IIb).Den första behandlingsgruppen är kontrollgruppen, där patienter får standardbehandlingen.Patienter i den andra och tredje behandlingsarmen får olika behandlingar, behandling 1 eller behandling 2.

I slutet av det första steget (fas IIb), jämförs behandling 1 och behandling 2, baserat på bästa progressionsfria överlevnad (PFS).Den minst effektiva behandlingsgruppen tas bort.Den andra behandlingsgruppen fortsätter sedan till det andra steget (fas III).I detta steg utförs en effektiv jämförelse med standardbehandlingen.

Fördelar med sömlös design för fas II/III

- **Hjälp att minimera bias**
  Båda stegen utförs oberoende och resultaten från båda stegen kombineras på slutet till ett sammanlagt testresultat.
- **Förkortar tid och patientexponering**
  Fas II och fas III utförs inom en prövnings kontext.
- **Relativt flexibelt**
  Behandlingsgruppen väljs för slutlig jämförelse i fas II och slås på ett relativt flexibelt sätt ihop med fas III.
- **Effektiv användning av resurser**
  Patienter från både fas II och fas III tillför data till de slutliga resultaten.

Nackdelar

- **Komplicerade statistiska analyser**
  Denna design kräver statistiska aspekter som inte är så enkla.
- **Rekryteringsluckor**
  Det bildas en lucka i rekryteringen mellan de två faserna i väntan på att tillräckligt mycket data ska samlas in för att den interimsanalys som avgör om prövningen ska fortsätta eller ej ska kunna utföras.
- **Logistiska utmaningar**
  Denna design är logistiskt utmanande – det kräver ett snabbt dataflöde för att antalet händelser i analysen ska kunna följas upp.
- **Svårigheter med långsiktiga utfall**
  Denna design kräver att informationen om PFS blir tillgänglig relativt snabbt.Detta blir svårare om utfallen är långsiktiga.
- **Risk för förlorad information**
  Om två armar kombineras finns det risk att information går förlorad

Patientdelaktighet

Att patienter bidrar till den adaptiva designen kan hjälpa forskare att identifiera den lämpligaste designen genom att hjälpa till att definiera och förstå patientpopulationens behov och krav.Patienter kan också vara delaktiga i dataövervakningskommittén.

Slutsatser

Ny studiedesign kan möjliggöra:

- strategier för flexibla upplägg,
- effektivare användning av resurser,
- kortare utvecklingsprocess.

Från ett regulatoriskt perspektiv är det viktigt att

upprätthålla validiteten och integriteten hos adaptiv design i kliniska studier:

- Belysa samma frågor som i klassisk studiedesign
- Kontrollera driftsbias
- Kontrollera möjliga statistiskt signifikanta fel
- Tolka resultat

Bilagor

A2-4.08-v1.2