



GRASP

APPROFONDIMENTO

Gli studi adattativi

**Paolo Bruzzi, Genova
Elena Ottavianelli, Roma**

INTRODUZIONE

Paolo Bruzzi

Trial di fase III convenzionali

Criteria di inclusione



Fissi per tutto il trial

Terapia



Protocollo fisso per tutto il trial

Statistica



Piano statistico predefinito nei dettagli

Sample size



Prefissato - enorme

RIGIDITÀ

Simile rigidità in altre aree di ricerca?

NO! TRIAL AND ERROR!

- **Biologia, ingegneria, chimica, fisica**
-

I risultati intermedi degli esperimenti e le nuove conoscenze 'esterne' sono continuamente utilizzati per modificarne la metodologia.

Perchè la flessibilità e(ra) poco (o non) tollerata nei trial di fase III?

Filosofia statistica frequentista – controllo del *false positive rate* (errore alfa)

Scarse possibilità di replicare un trial

- se positivo, un altro RCT non etico
 - Se negativo, replicare troppo costoso
-

Conoscenza inadeguata della biologia

CONSEGUENZE

- Farmaci aspecifici

- Pazienti non selezionati (*non-small cell lung cancer*, ascite, ictus)

- Grandi trial mirati su **effetti moderati/scarsi**

- **Effetti a lungo termine** → poche possibilità di imparare dai risultati precoci

PROGRESSI DRAMMATICI DELLE CONOSCENZE IN:

- Genetica e biologia molecolare

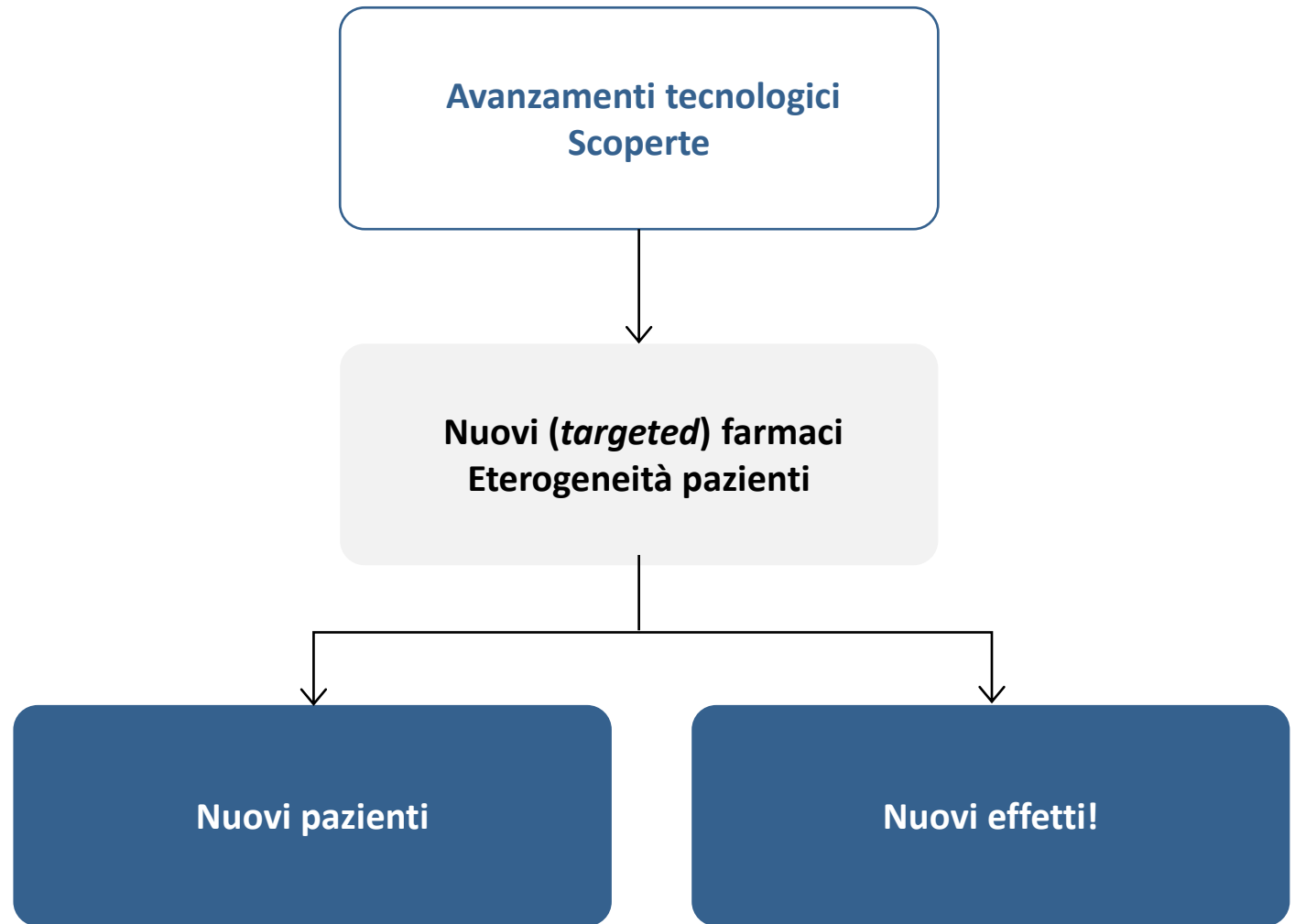
- Immunologia

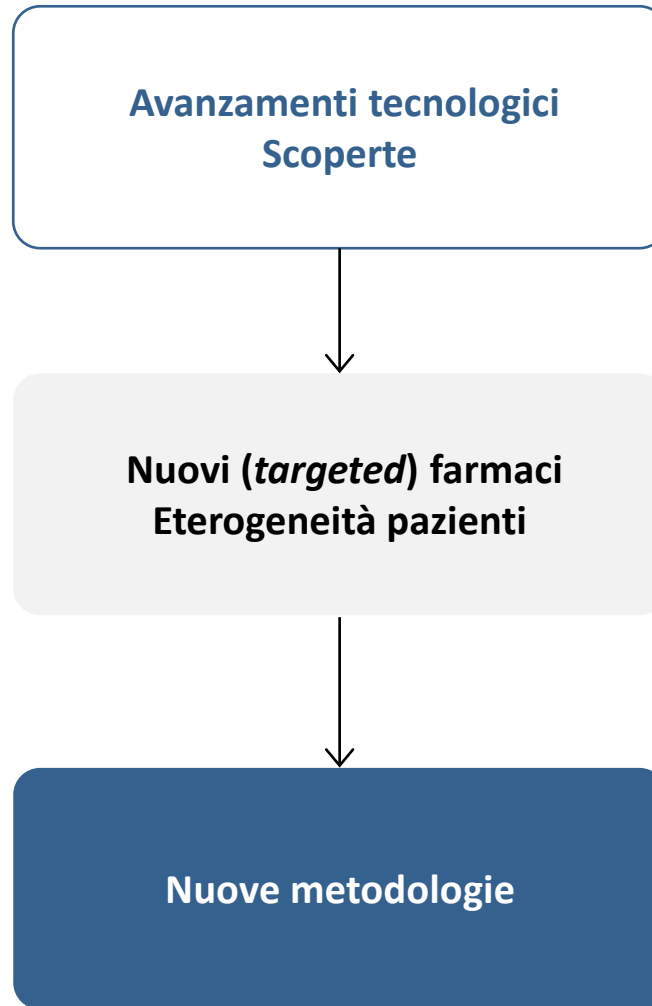
- Tecniche e ingegneria molecolare

- Farmacologia

- Bioingegneria

- Diagnostica





SEPARAZIONE RIGIDA DELLE FASI DI SVILUPPO DI UN FARMACO

- **Fase I** → MTD → incrementi di dose in gruppi successivi di pazienti

- **Fase II** → attività → *response rate* → trial non controllati

- **Fase III** → efficacia → OS → RCT's

ALL'INTERNO DI OGNI FASE/TRIAL:

- Un solo obiettivo primario

- Un solo endpoint primario, prefissato

- Criteri di selezione fissi

- Un solo protocollo di trattamento

- Dimensioni (*sample size*) prespecificate: numero/tipo/tempo delle analisi

- Risultati tenuti segreti: analisi ad interim

Nel corso di ogni fase/trial non è possibile utilizzare le informazioni raccolte nel corso dello studio per modificarne aspetti critici.

MOTIVAZIONI STATISTICHE:

- Confusione tra generazione e test di ipotesi
-
- Molteplicità
-

TRIAL ADATTATIVI

ALL'INTERNO DI OGNI FASE/TRIAL

- Un solo obiettivo primario
- Un solo endpoint primario, prefissato
- Criteri di selezione fissi
- Un solo protocollo di trattamento
- Dimensioni (*sample size*) prespecificate: numero/tipo/tempo delle analisi
- Risultati tenuti segreti: analisi ad interim

Guidance for Industry

Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact Robert O'Neill or Sue-Jane Wang at 301-796-1700, Marc Walton at 301-796-2600 (CDER), or the Office of Communication, Outreach and Development (CBER) at 800-835-4709 or 301-827-1800.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

February 2010
Clinical/Medical

FDA's guidance applies to A&WC studies

-
- **A&WC:** *“Adequate and well-controlled effectiveness studies intended to provide substantial evidence of effectiveness **required by law to support a conclusion that a drug is effective**”*

= pivotal trials: **BOTH PHASE II & III**

- Exploratory studies?
-

-
- Opportunità di cambiamenti
-
- Pianificate nel disegno dello studio
-
- Sulla base di analisi intermedia di dati raccolti nello studio
-

ASPETTI REGOLATORI

Elena Ottavianelli

Gli studi «adattativi» sono studi interventistici e ricadono nel campo di applicazione della normativa delle Sperimentazioni Cliniche:

- Direttiva 2002/20/CE
- D.lgs 2011/2007
- Reg. 536/2014 (in vigore ma non ancora operativo)

È necessario l'inserimento in OsSC per l'approvazione di AIFA e dei Comitati Etici coinvolti.

Sono disegni di studio che ottimizzano il coinvolgimento di pazienti nella fase sperimentale, sposando la filosofia di un accesso veloce alle cure, e rappresentano, se ben presentati, un'opportunità notevole per lo sviluppo di terapie innovative.

Tutte le modifiche previste devono essere descritte in maniera dettagliata nel protocollo e nello *Statistical Analysis Plan* affinché le Autorità Competenti e i CE possano verificarne l'impatto sulla robustezza dei dati dello studio, ma in primis sulla *safety* dei pazienti che verranno arruolati.

La safety, infatti, è la maggior preoccupazione delle Autorità Competenti, pertanto nella documentazione presentata devono essere chiari:

- la governance sulle analisi statistiche pianificate;
 - i criteri di valutazione in base a regole prefissate (numero di DLT *events* e regole di escalation della dose).
-

Fondamentale il ruolo del Safety Monitoring Committee (SMC), più strutturato e coinvolto dei Data Safety Monitoring Board coinvolti per interim analysis su studi non adattativi.

“ Adaptive designs should not be seen as a means to alleviate the burden of rigorous planning of clinical trials. Instead, adaptive designs would be best utilized as a tool for planning clinical trials in areas where it is necessary to cope with difficult experimental situations ”

ASPETTI METODOLOGICI

Paolo Bruzzi

Perché interessano i disegni adattativi?

Endpoint precoci - endpoint molecolari - risposte

Tossicità

Sottogruppi

Aspetti organizzativi



Nel corso del trial, si possono ottenere informazioni (molto)
utili per migliorarne vari aspetti

Perché interessano i disegni adattativi?

Seamless phase II-III trials



Approccio convenzionale

Phase I (20–40 pazienti)



Analisi, scelta della dose → disegno e approvazione *phase II*



Conduzione *phase II* (20–60 pazienti)

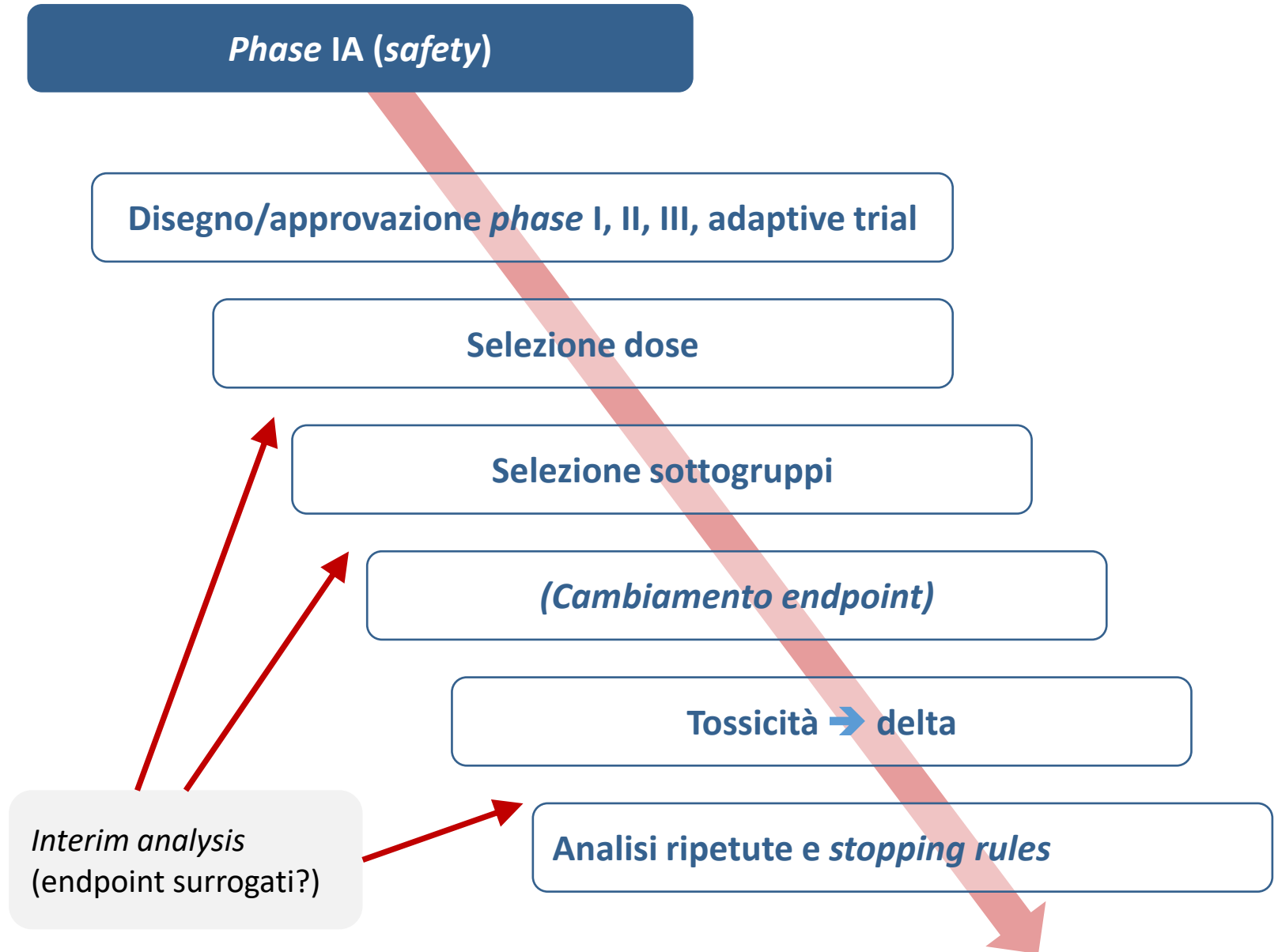


Analisi → disegno e organizzazione *phase III*



Conduzione *phase III* → analisi (sottogruppi?)

Seamless phase II–III trials



Minimizzano il tempo tra fase II e III (nessuna interruzione)

Flessibilità per studiare altri aspetti cruciali

- *dose finding*
 - selezione di sottogruppi
-

I pazienti arruolati in entrambe le fasi sono utilizzati nell'analisi finale

Elementi adattativi nei trial convenzionali

Nuovi possibili tipi di adattamento

I trial convenzionali hanno spesso una componente adattativa

Stopping rules basate su analisi intermedie

Modificazioni dei criteri di selezione

Modificazioni per conservare la potenza dello studio

BEN COMPRESI E ACCETTATI DALLA COMUNITÀ SCIENTIFICA

1. *STOPPING RULES* BASATE SU ANALISI INTERMEDIE

- Tossicità
 - Rifiuto dell'ipotesi nulla
 - Futility
-

I trial convenzionali hanno spesso una componente adattativa

1. *STOPPING RULES* BASATE SU ANALISI INTERMEDIE

2. MODIFICAZIONI DEI CRITERI DI SELEZIONE

- Difficoltà di reclutamento
 - Costi
 - Tossicità in pazienti specifici
-

I trial convenzionali hanno spesso una componente adattativa

1. STOPPING RULES BASATE SU ANALISI INTERMEDIE

2. MODIFICAZIONI DEI CRITERI DI SELEZIONE

3. MODIFICAZIONI PER CONSERVARE LA POTENZA DELLO STUDIO

(es. per basso *event rate*)

- Incremento dimensioni studio
 - Prolungamento durata studio
 - Cambio endpoint primario?
-

I trial convenzionali hanno spesso una componente adattativa

1. *STOPPING RULES* BASATE SU ANALISI INTERMEDIE

2. MODIFICAZIONI DEI CRITERI DI SELEZIONE

3. MODIFICAZIONI PER CONSERVARE LA POTENZA DELLO STUDIO

**LA METODOLOGIA STATISTICA È BEN DEFINITA
E LARGAMENTE UTILIZZATA**

Less well-understood types of adaptations

Adaptations for **dose selection** studies

Adaptive randomization based on **relative treatment group responses**

Adaptation of **sample size** based on interim-effect size estimates

Adaptation of **patient population** based on treatment-effect estimates

Adaptation for **endpoint selection** based on interim estimate of treatment effect

Adaptation of **multiple-study design features** in a single study

Adaptations in **non-inferiority** studies

Concerns associati con i disegni adattativi

1. Bias dovuto ai test multipli (risultati falsi positivi)

2. Confusione tra generazione e test di ipotesi

3. Difficoltà a interpretare i risultati quando si osserva un effetto del trattamento (sovrastima dell'*effect size*)

4. Operational bias

Critical factor

Blinded interim analysis

Unblinded interim analysis

-
- **Adaptations of eligibility criteria...**
-

- **Adaptations to maintain study power...**
-

... based on blinded interim analysis of aggregate data.

- No bias
- No need to be (but better if) planned in advance

Blinded interim analysis

- **Adaptations based on unblinded analysis:**

- *for stopping early*

- *for dose selection studies*

- *of patient subgroups based on treatment-effect estimates*

- *for endpoint selection based on interim estimates of treatment effect*

BIAS IF NOT ADDRESSED IN STUDY DESIGN

Unplanned adaptations based on unblinded analysis

Undermine the statistical validity of the study

Compromise the possibility to interpret its results

Perché?

Se utilizzo l'evidenza che mi ha portato a modificare il trial nell'analisi finale, confondo la generazione di ipotesi con il test di ipotesi

ES. A metà studio, analisi di 40 sottogruppi: in uno trovo un effetto significativo del trattamento sperimentale.

In teoria non potrei utilizzare questo dato nell'analisi finale

ADAPTATIONS BASED ON UNBLINDED ANALYSIS

- Planned in advance (study design-protocol-statistical plan-SOPs)

- Statistical adjustments

- **Specialised statistical support**

BAYESIAN STATISTICS

- To select the dose of the drug


- To monitor study results for early stop

- To use validated surrogate endpoints

- **To select subgroups**

- **To extrapolate results across cancers of different sites bearing the same target**

New generation of efficacy trials in rare cancers

- Uncontrolled efficacy (phase II-III) trials of high quality
 - Randomized activity (phase II) trials followed by uncontrolled efficacy trials (with historical controls)
 - RCT's with **surrogate** endpoints
 - **Adaptive, bayesian, activity/efficacy RCT's**
-
- 

-
- **Area di ricerca**
-
- **Complesse**
-
- **Scopo: prevenire bias e utilizzare dati *learning phase* + *confirmatory phase***
 - Frequentiste: focalizzate su significatività (*closure principle, correction for multiplicity*)
 - Bayesiane (maggiore attenzione a *effect size*)
-

Studi a breve termine/interrotti precocemente

-
- **Effetti a breve termine predicono effetti a lungo termine?**

-
- **Tossicità a medio lungo termine?**

-
- **Stime distorte dell'efficacia**
-

Planning of new trials with innovative design requires **more care in...**

- Study design

- Statistical plan

- Protocol preparation

- **Organization**

...than a conventional trials

-
- Documentazione, comitati etici, convenzioni e contratti
-

- Numero di centri?
-

- Raccolta, trasporto e analisi materiale per analisi
-

- Raccolta e analisi dati/rapporti
-

- DMC, SC: riunioni e decisioni
-

- Comunicazioni
-

ASPETTI PRATICI

Elena Ottavianelli

QUALI SONO LE MODIFICHE POSSIBILI IN CORSO DI STUDIO?

- Numerosità campionaria/potenza dello studio

- Popolazione di riferimento/gruppi di trattamento

- Modifica dosi/durata trattamento

- Randomizzazione

- Chiusura anticipata dello studio

- Non si ha un numero di pazienti predefinito da arruolare, ma un *range* di possibilità (il numero di pazienti può variare tra X a Y)
 - **È necessario modulare la fornitura del farmaco in base ai possibili scenari**
 - Tutte le modifiche previste nel piano non richiedono emendamento, qualsiasi modifica non prevista lo richiede
-

IL CHARTER

Description of the role and responsibilities of the SMC and Sponsor in the study.

- Identification of the members of the SMC, including their qualification.
 - Definition of the safety parameters to be monitored.
 - Description of the communication procedures including the data flow between the Sponsor and the SMC.
 - Frequency, format and documentation of the SMC meetings.
 - Criteria and modality for making recommendations to the Sponsor.
 - Records retention requirements.
 - Assessment of no conflicts of interest and confidentiality.
-

IL CAMPO DI AZIONE DEL SMC

- Evaluation and confirmation of DLTs occurred according to definition given in section in the protocol.
 - Decision-making on dose confirmation or/descalation.
 - Monitoring all safety data recorded while the study is on-going.
 - Proposing changes in the design and operations of the trial during the course of the study. For documented safety reasons, the SMC can suggest and discuss with the Sponsor the interruption of the study. In case this decision will be agreed, the Sponsor should ensure the interruption in a reasonable timeframe, complying with GCP and all applicable regulations.
-

VANTAGGI

MAGGIORE EFFICIENZA

- ✓ Durata inferiore
- ✓ Minor numero di pazienti da arruolare
- ✓ Esclusione di trattamenti non efficaci prima del termine dello studio

SVANTAGGI

MAGGIORE IMPEGNO

- ✓ Disegno chiaro con regole ben definite
- ✓ Documentazione dettagliata e interazione con le autorità competenti
- ✓ Accesso veloce ai dati
- ✓ Alta qualità dei dati necessari per l'interim analysis
- ✓ Documentazione

CONCLUSIONI
