



KOMPLEXNÍ DESIGNY

MUDr. Ondřej Palán
SÚKL

Obsah

- 🌀 Typy komplexních designů
- 🌀 Regulace a postoj SÚKL
- 🌀 Mimo téma – novinky z oblasti léčivých přípravků moderní terapie

Úvod

- ☉ Fáze I je obvykle hodnocena na směsi různých solidních nádorů, následují fáze II a III, které jsou již histopatologicky zaměřené (např. karcinom plic, prsu atd.).
- ☉ Fáze II obvykle hodnotí otázku, zda léčba pomocí vybrané dávky a v kontextu histologie vylepšují klinický výsledek.
- ☉ Zlepšení molekulárního profilování nádorů zaznamenalo posun ke klinickým studiím zaměřeným na biomarkery.
- ☉ Zvyšující se množství studií s komplexními designy.

Úvod

Definice (Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials):

„Common examples of complex clinical trial designs are basket, umbrella, and platform trials. These designs are more commonly used in oncology, but they may be applied in other therapeutic areas if there is a good rationale and the design is appropriately justified. Basket trials generally investigate the safety/efficacy/effect of an IMP or combination of IMPs across a variety of populations. Umbrella trials investigate the safety/efficacy/effects of several IMPs in a single population. Whereas platform trials may test several IMPs in one or multiple populations in a highly dynamic design.“

Varianty studií s komplexním designem

Basket trial

- Různá histologie, jeden biomarker, jedna cílená léčba

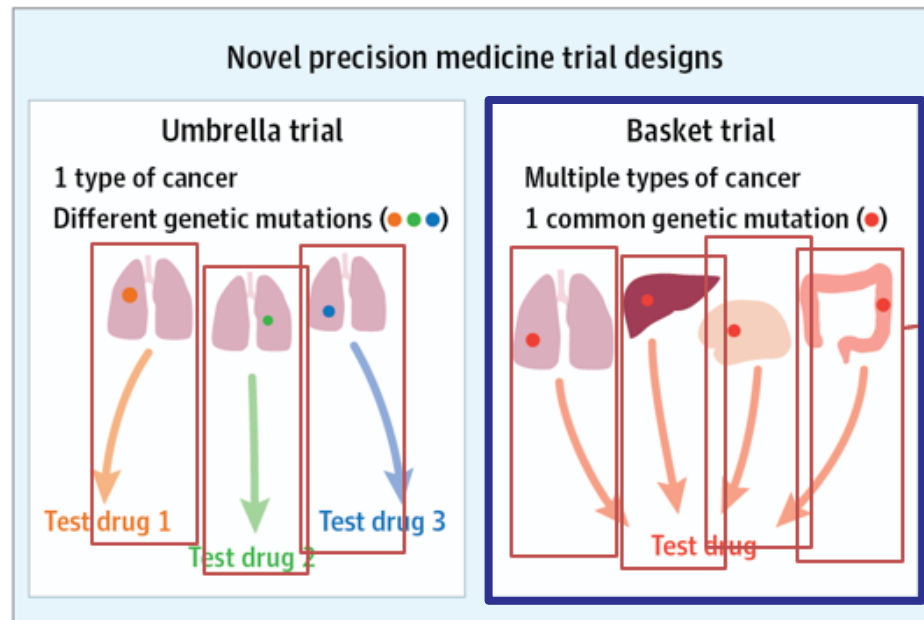
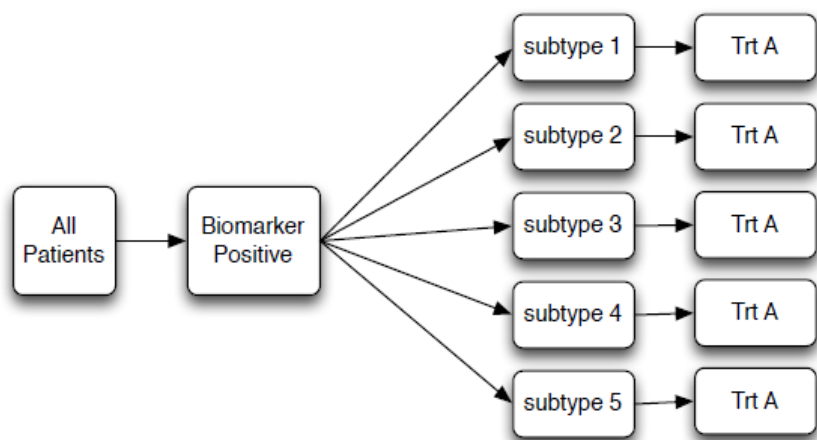
Umbrella trial

- Jedna histologie, více biomarkerů, ke každému z nich cílená léčba

Platform trial

- Jedna histologie, různé léčby, postupné úpravy směrem k efektivnějším režimům

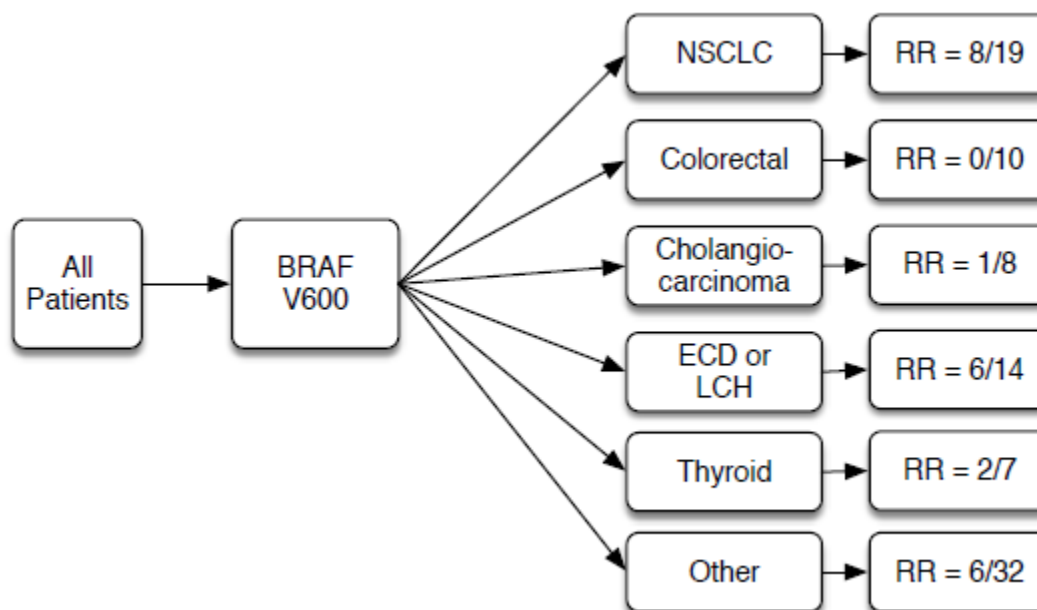
Basket trial



JAMA Oncol. 2017;3(3):423

Basket trial

👁 Příklad: studie BRAF V600 Vemurafenib, zařazeno 122 pacientů s mutacemi BRAF V600 v 6 různých „koších“



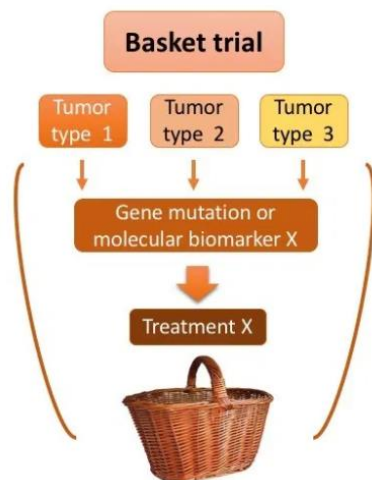
Basket trial

Výhody

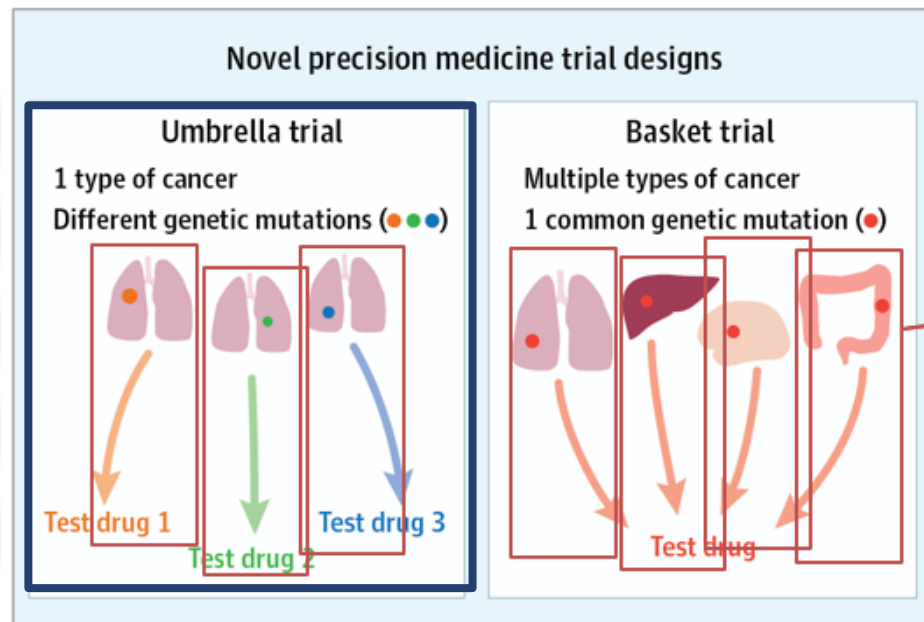
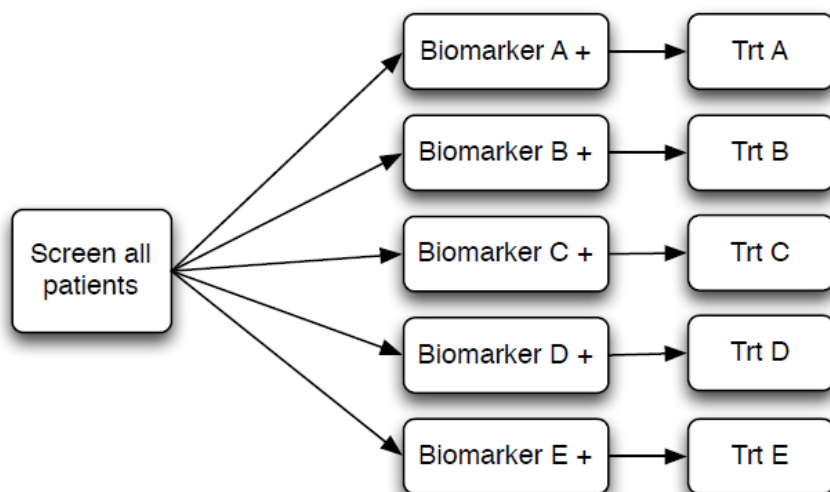
- Zařazeny i nádory, které nejsou v jiných studiích.
- Možnost rychlejšího zahájení léčby.
- Rychlé výsledky.

Limitace

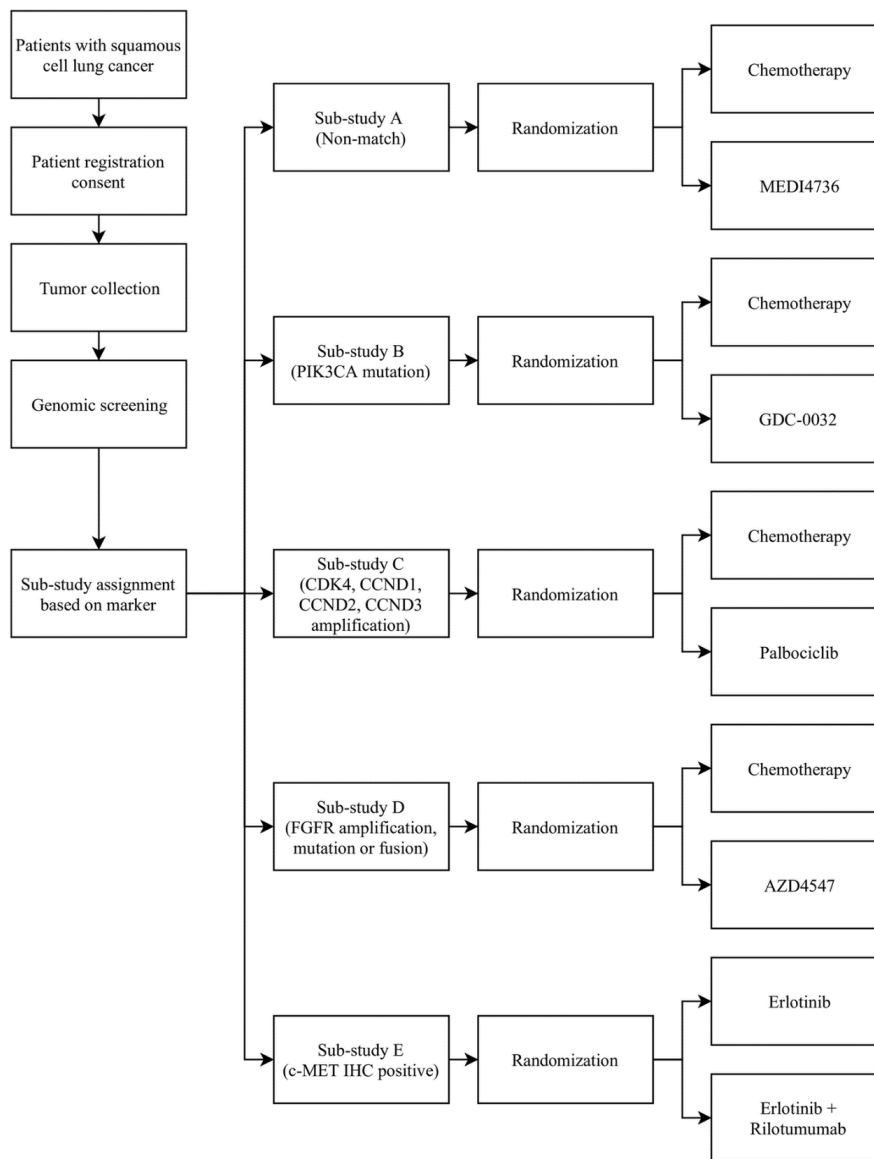
- Histologie může predikovat léčebnou odpověď lépe než daný biomarker.
- Příklad: Bylo zjištěno, že melanom s mutací V600E BRAF reaguje na inhibici BRAF, zatímco nádory tlustého střeva nikoliv.



Umbrella trial



JAMA Oncol. 2017;3(3):423



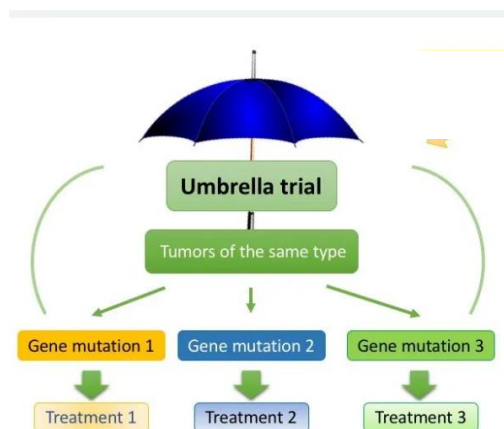
Umbrella trial

Výhody

- Okamžitá data pro daný typ nádoru
- Prognostický vs prediktivní roli biomarkeru

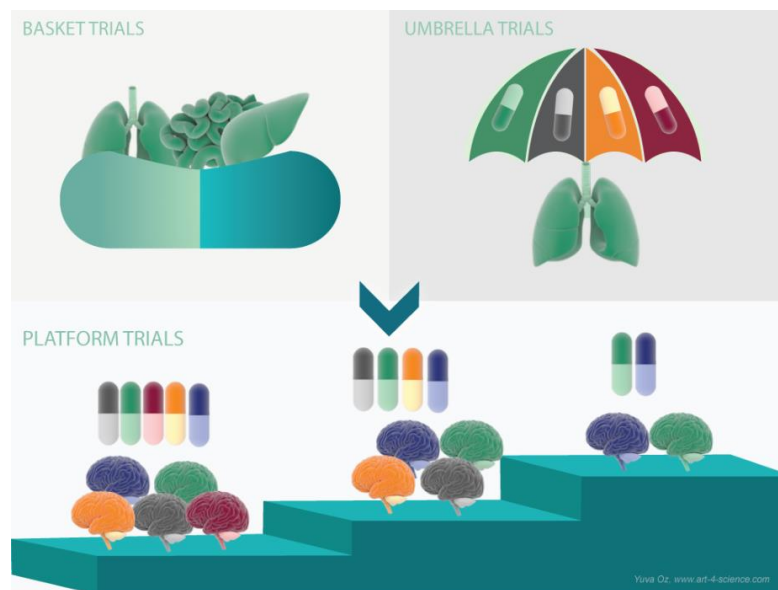
Limitace

- Proveditelnost
- Pomalý průběh celé studie



Platform trial

- ☞ Hodnotí různé léčebné možnosti u studovaného onemocnění.
- ☞ Tam, kde existuje nejistota ohledně optimálního molekulárního cíle pro zvolený přípravek.
- ☞ Studie v indikaci GBM



Regulace a pozice SÚKL

- ☉ Komplexní designy jsou komplikovanější a náročnější pro posouzení – mnoho IMP, mnoho indikací v rámci jedné studie.
- ☉ Master protocol složený z jednotlivých podprotokolů (sub-protocol), každý odpovídá za samostatnou studii.
- ☉ Obtížné odhadnout, kolik takových studií v současné době probíhá v EU, ačkoliv je známo, že jejich počet roste.

Regulace a pozice SÚKL

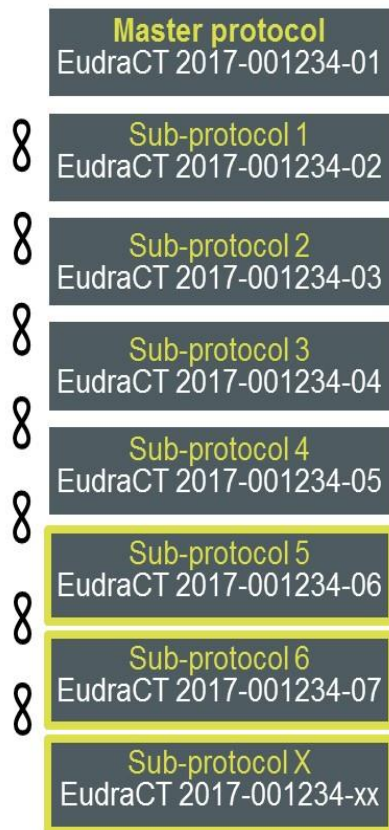
- ☉ SÚKL se inovativním designům studií nebrání, ale musí být bezpečné a vědecky robustně opodstatněné, aby mohly být schváleny.
- ☉ Vhodnější spíše pro časný vývoj přípravků x ne však pro FIH.
- ☉ Musí být jasně popsané, kdy lze považovat jednotlivé rameno za úspěšné pro pokračování do samostatné studie fáze 3, nebo kdy bude rameno zastaveno.
- ☉ Všechny plánované potenciální IMP by měly být definovány již v čase předložení žádosti, k neregistrovaným musí být k dispozici plná dokumentace (IMPD), nelze ji dotvářet až v průběhu.
- ☉ Pokud jsou plánovány postupné změny v designu, musí být jasně definovány a vědecky zdůvodněny již předem.
- ☉ Doporučen scientific advice.

Regulace a pozice SÚKL

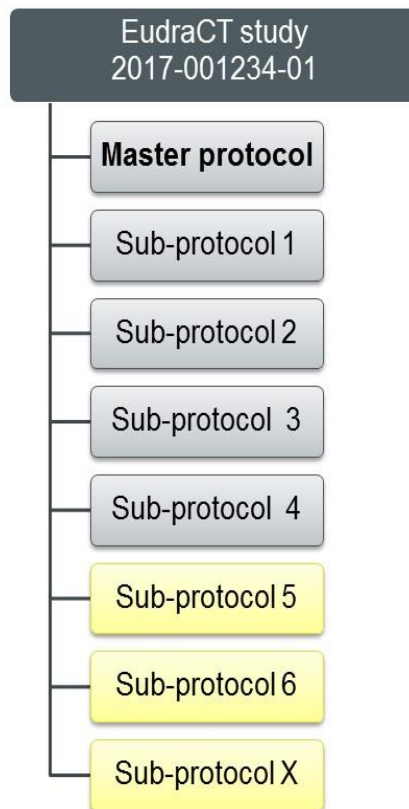
Master protocol a sub-protocols


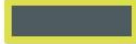



- Možné předložit jako jednu studii (jedno CT number), nebo jednotlivé podprotokoly předložit jako samostatné studie → preferovaná varianta.
- Proč?
 - Zvýšení transparentnosti, každý jednotlivý podprotokol bude dohledatelný v databázi.
 - Každý podprotokol má stanovený svůj vlastní konec studie a výsledky mohou být předkládány tak, jak budou k dispozici.
 - Předčasné ukončení studie z bezpečnostních důvodů bude transparentní a veřejné.
 - Sledování podstatných změn bude snazší.
 - Proporcionální rozdělení poplatků za posouzení.
 - Posouzení žádosti v rámci standardních časů.

a) "Regulatory" model



b) "Sponsor" model



-  EudraCT study submitted with initial application.
-  EudraCT study submitted after initial study.
-  Sub-protocol submitted with initial application.
-  Sub-protocol submitted as substantial amendment to initial study
-  Studies are linked either by reference in cover letter and/or by EudraCT database

Regulace a pozice SÚKL

- 👁 Studie s komplexním designem zahrnují řadu hodnocených přípravků a tím i řadu IB a RSI, se kterými se musí zkoušející seznámit. *Výzva pro zkoušející.*
- 👁 Sledování a detekce bezpečnostních signálů musí být zmíněna a diskutována v protokolu ve vztahu ke komplexnosti studie.
- 👁 IDMC je doporučena pro studie s komplexním designem.

Regulace a pozice SÚKL

🌀 Rizikové faktory noncompliance v rámci komplexních designů:

🌀 Basket trials:

- Množství různých populací
- Množství různých stupňů onemocnění
- Různé typy procedur pro každé léčebné rameno
- Množství návštěv
- Různá zařazovací a vyřazovací kritéria pro každé rameno
- Různé konkomitanti medicíny

🌀 Umbrella trials:

- Množství IMPs/léčebných ramen
- Různé cesty podání pro jednotlivé přípravky
- Různé stupně vývoje každého z přípravků
- Různá délka studie pro každé léčebné rameno
- Různé dávky
- Různé mechanismy účinku

🌀 Zásadní je důkladné proškolení zkoušejících před studií a nastavení efektivní komunikace mezi zadavatelem a zkoušejícími.

Regulace a pozice SÚKL

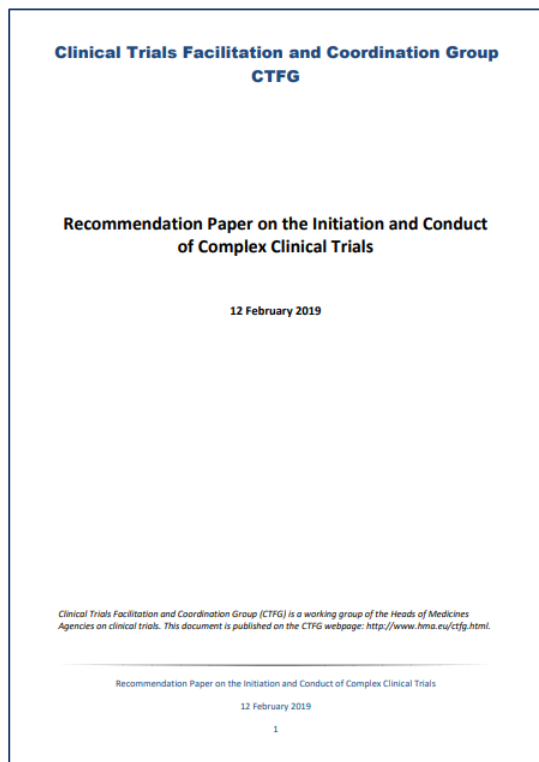
- Výzva pro statistiky – několik typů nádorů, několik molekulárních alterací a k tomu různá léčba.
- Často malý vzorek populace a vysoká heterogenita. Randomizace není vždy možná.

Regulace a pozice SÚKL

Důležité:

- Posouzení **case by case**
- V průběhu nelze přidávat nekonečné množství ramen
- Vyžadováno předkládání průběžných výsledků z jednotlivých ramen
- Scientific Advice
- Jeden primární cíl pro každou jednotlivou podstudii, který by se v průběhu neměl měnit
- Zveřejnění průběžných výsledků na konci každé podstudie
- Podstatné dodatky předkládány v souladu s původní hypotézou a vědeckým zdůvodněním
- Statistická integrita
- Aktualizace rizik a benefitů pro každý IMP a indikaci

Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials



<https://www.hma.eu/ctfg.html>


AKTUALITY Z OBLASTI LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ PRO MODERNÍ TERAPII

Použití LPMT v České republice

Použití na základě	Počet přípravků
registrace (povinná centralizovaná registrace; stanovisko CAT (Výbor pro moderní terapie) a CHMP (Výbor pro humánní léčivé přípravky) EMA; rozhodnutí Evropské komise	0 (žádný z LPMT není v ČR obchodován)
klinické hodnocení (počet schválených) od r. 2005	62
nemocniční výjimka (§49a a §49b ZoL)	0

Žádost o nemocniční výjimku pro léčivé přípravky pro moderní terapie pokyn UST-37 *(aktualizace 2019)*

Nově přijaté dokumenty

-  Guidelines on Good Clinical Practice (GCP) specific for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)
 - 10. října 2019
 - Praktické informace použití ATMP v souvislosti s dodržením GCP
 - Guideline nenahrazuje ICH GCP, ale slouží k doplnění specifik pro ATMP

Nově přijaté dokumenty

- 👁️ Questions and Answers on the exemption from EU batch release testing for imported ATMPs
- 👁️ Question and Answer document on the use of Out-of-Specification (OOS) batches of authorised ATMPs
 - Oba dokumenty reagují na opakovaně řešenou problematiku specifickou pro ATMP:
 - a) jsou vyňaty z dohody s USA o propouštění LP, a proto je pro ně standardně vyžadováno přetestování při dovozu do EU, ale pro určité typy „patient-specific“ přípravků je to nereálné (pro ostatní často velmi drahé, ale to jako argument neprojde 😊)
 - b) možnost použití „patient-specific“ LP, který nevyhovuje propouštěcím kritériím, je dána pokynem SVP pro ATMP a k těm situacím poměrně často dochází - řešen byl především způsob komunikace mezi jednotlivými aktéry (EMA, národní regulační autorita, výrobce, držitel registrace, lékař pacient)

<p><u>Zynteglo</u> EU/1/19/1367/001 Infuzní disperze</p>	<p>Geneticky modifikované autologní buňky obohacené o CD34+ populaci, která obsahuje HSC <u>transdukované</u> LVV kódujícím βA-T87Q-globinový gen</p>	<p>léčba pacientů ve věku 12 let a starších s β-talasemií závislou na transfuzi (TDT), kteří nemají β0/β0 genotyp, u nichž je vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSC), ale není k dispozici dárce HSC s odpovídajícím lidským <u>leukocytárním</u> antigenem (HLA)</p>	<p>29.5.2019</p>	
<p><u>Zalmoxis</u> EU/1/16/1121/001 Infuzní disperze</p>	<p>allogenní T-lymfocyty geneticky modifikované retrovirovým vektorem, které kóduje zkrácenou formu receptoru pro humánní nervový růstový faktor s nízkou afinitou (ΔLNGFR) a <u>thymidinkinázu</u> viru herpes simplex 1(HSV-TK Mut2)</p>	<p>Adjuvantní terapie při transplantaci <u>haploidentických</u> hematopoetických kmenových buněk u dospělých pacientů s vysoce rizikovými hematologickými malignitami.</p>	<p>17. 8. 2016</p>	<p>11. 10. 2019 registrace stažena</p>

Změny v žádostech o klinické hodnocení GMO léčivých přípravků

- 👁️ Jednotné evropské formuláře žádostí o specifické případy klinického hodnocení léčivých přípravků sestávajících z nebo obsahujících GMO bude možné v ČR použít v roce 2020, po novelizaci vyhlášky č. 209/2004 Sb., o bližších podmínkách nakládání s GMO a genetickými produkty.
- 👁️ Návazně na vydání novely zveřejní MŽP formou metodického pokynu české překlady harmonizovaných formulářů a dokumenty správné praxe.



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz