



ICB digital

septiembre 2018

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

contenido nº110

artículo breve

Diseños adaptativos de ensayos clínicos en fases precoces de desarrollo en oncología (II). Mercedes Erustes, Raquel Solergasto, José Manuel Ordoñez y Juan Manuel Comas.

noticias

XXX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Santander, 3-5 de octubre de 2018.
Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm). Santander, 3 de octubre de 2018. Organizada por la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en colaboración con la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

Publicación de ejemplo de carta de agradecimiento al participante en un ensayo clínico y guía para la elaboración de dicho documento.

próximo número

nº 111 - noviembre de 2018.

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

 SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
Farmacología
clínica

Diseños adaptativos de ensayos clínicos en fases precoces de desarrollo en oncología (II)

Mercedes Erustes^a - Raquel Solergasto^b - José Manuel Ordoñez^c - Juan Manuel Comas^d

^a Medical Advisor, Novartis Oncology

^b Clinical Research Manager. GDD-GDO- Trial Monitoring, Novartis Farmaceutica S.A.

^c Spain-CCO Therapeutic Area Leader Oncology/Hematology, F. Hoffmann-LaRoche Ltd

^d Senior Clinical Site Manager. Regional Clinical Operations, Bristol-Myers Squibb

INTRODUCCIÓN

El arsenal terapéutico para el tratamiento del cáncer se ha incrementado recientemente por la entrada de terapias dirigidas y los agentes inmuno-moduladores. Las respuestas prolongadas de los pacientes con cánceres avanzados han llevado a focalizar la investigación al desarrollo de nuevos tratamientos. Además, han hecho replantear a la sociedad científica como debe ser el diseño de la nueva era de ensayos clínicos y como debe ser el proceso óptimo de desarrollo de nuevos agentes¹.

Dentro de la investigación del cáncer y su tratamiento es crítica la importancia de los ensayos fases I². Los diseños innovadores de los ensayos fases I pueden y deberían limitar el riesgo de los pacientes a recibir una dosis de un fármaco tan baja como para ser eficaz³, permitiendo a los investigadores escalados de dosis de un agente de forma más eficiente que prueben niveles con más probabilidad de originar un efecto terapéutico².

DISEÑOS ADAPTATIVOS: DEFINICIÓN Y TIPOS

Los diseños adaptativos han sido posicionados como avances en la metodología de los ensayos clínicos y como una respuesta a la necesidad de diseños de estudios más flexibles y eficientes que puedan minimizar el número de pacientes/sujetos expuestos a tratamientos ineficaces, conservar los recursos de la sociedad, aumentar las probabilidades de determinar con precisión cualquier beneficio de un nuevo tratamiento y cumplir con mayor celeridad con los requerimientos regulatorios para eficacia y seguridad.

Estos nuevos diseños adaptativos en fases tempranas, permiten asimismo incorporar información más allá del tradicional período de *toxicidad limitante de dosis* (DLT); integrar datos pre-clínicos e incluso información de otros ensayos y datos de seguridad emergentes⁴.

La EMA (*European Medicines Agency*) y la FDA (*Food and Drug Administration*) reconocen la validez de los ensayos clínicos “con características adaptativas (por ej. cambios en el diseño, análisis guiados por el examen de los datos acumulados en el punto intermedio en el ensayo)” como estrategias alternativas viables tanto para ensayos pivotaes como precoces, en un entorno regulatorio del desarrollo farmacológico⁵.

En el borrador de la Guía para la Industria de Diseños adaptativos de los ensayos clínicos para fármacos y biológicos, un estudio clínico con diseño adaptativo se define como un estudio que incluye oportunidades planeadas de forma prospectiva para modificar uno o más aspectos especificados del diseño del estudio e hipótesis basado en el análisis de datos (habitualmente datos intermedios) de los sujetos

del estudio. Los análisis de los datos acumulados del estudio son realizados dentro del estudio en unos momentos puntuales planeados de forma prospectiva, pueden realizarse de una forma completamente ciega o no ciega y puede ocurrir con una prueba de hipótesis estadística formal o sin ella. El término prospectivo aquí significa que la adaptación fue planeada (y detalles especificados) antes de que los datos fueran examinados de forma no ciega por personal involucrado en planear la revisión. El rango de posibles modificaciones del diseño del estudio que pueden ser planeadas prospectivamente en el protocolo escrito (o en el plan de análisis estadístico, también de forma prospectiva) es amplio. Ejemplos de cambios incluyen:

- Criterios de elegibilidad del estudio.
- Procedimientos de randomización.
- Regímenes de tratamiento de los diferentes grupos del estudio.
- Tamaño de la muestra del estudio.
- Tratamientos concomitantes empleados.
- Programa de evaluaciones planeadas de los pacientes para la recogida de datos.
- Criterios de evaluación principales.
- Selección y/u orden de los criterios de evaluación secundarios.
- Métodos analíticos para evaluar los criterios de evaluación.

En “*Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design* (CHMP/EWP/2459/02)”, un diseño de estudio es definido como adaptativo “si la metodología estadística permite la modificación de un elemento del diseño (por ejemplo, tamaño de la muestra, número de brazos de tratamiento, proporción de la randomización) en el análisis intermedio con un control completo del error tipo I”⁶.

Según el PhRMA *Working Group* (formado en 2005) por diseño adaptativo se refieren al diseño de un estudio clínico que utiliza datos acumulados para decidir cómo modificar aspectos del estudio sin socavar la validez e integridad del estudio. El objetivo de los diseños adaptativos es aprender de los datos acumulados y aplicar lo aprendido tan pronto como sea posible. La mayor flexibilidad de estos diseños se puede trasladar en un mejor tratamiento para los pacientes que participan en el ensayo, desarrollo de fármacos más eficientes y un mejor uso de los recursos disponibles⁷.

El principal objetivo de los ensayos con diseño adaptativo es aprender y dirigir varias hipótesis, con el fin de mejorar la precisión del estudio y acelerar el desarrollo de un fármaco. Los diseños adaptativos más frecuentemente empleados se resumen en la tabla¹⁸.

Tabla1. Resumen de los tipos de diseños adaptativos más frecuentes

Diseño	Descripción
Aleatorización adaptativa	<p>Permite la modificación del esquema de aleatorización basándose en el tratamiento, respuesta, etc.</p> <p>El objetivo es asignar más pacientes a un tratamiento prometedor en prueba.</p> <p>Las características de los pacientes deberían estar balanceadas entre los distintos grupos.</p> <p>No es factible para ensayos grandes, con una duración del tratamiento relativamente larga.</p>

Secuencial por grupos adaptativo	<p>Diseño clásico de grupos secuenciales, con análisis intermedios pre establecidos</p> <p>Entre las opciones adicionales de adaptación se incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Re-estimación del tamaño de muestra. - Modificación, eliminación o adición de brazos de tratamiento. - Cambio de los <i>end-points</i> del estudio. - Modificación de dosis, esquema y duración del tratamiento.
Re-estimación flexible del tamaño de muestra	<p>Permite reajustar o reestimar el tamaño de muestra basándose en el análisis de datos intermedio.</p> <p>Puede estar sesgado, ya que el análisis de potencia para el cálculo del tamaño muestral se lleva a cabo antes del inicio del ensayo.</p> <p>Las diferencias observadas en el análisis intermedio se basan en un número pequeño de sujetos con lo que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Puede no ser estadísticamente significativo (por simple probabilidad). - Puede no ser reproducible. - Puede basarse en los datos globales o en criterios como el tamaño del efecto del tratamiento, la potencia condicional y/o la reproducibilidad. <p>La FDA recomienda que los métodos de re-estimación del tamaño de muestra se fundamenten en análisis intermedios de datos globales.</p>
Búsqueda adaptativa de dosis	<p>Usado en fases tempranas del desarrollo clínico para identificar la dosis máxima tolerada, ya que es deseable lograrla con un número limitado de pacientes.</p> <p>La selección de la dosis inicial, rango de dosis y criterio para el escalado de dosis y/o reescalado es importante para el éxito del ensayo.</p> <p>Recientemente se ha propuesto un nuevo método (el método de la reevaluación continua) que permite una reevaluación continua de la relación dosis-respuesta basada en los datos acumulativos recogidos.</p>
Cambio de tratamiento adaptativo	<p>Permite cambiar el tratamiento de un paciente del asignado a una alternativa, si hay evidencia de falta de eficacia, progresión de la enfermedad o problemas de seguridad.</p>

Hipótesis adaptativa

Permite cambios de las hipótesis en respuesta a los resultados del análisis intermedio, para conseguir la potencia deseada

Algunos ejemplos incluyen cambios planeados con antelación:

- De una hipótesis simple a un compendio o a múltiples hipótesis
- Entre la hipótesis nula y la hipótesis alternativa
- Entre los *endpoints* primarios y secundarios

Ensayos adaptativos fase I/II o fase II/III sin interrupciones

Combina objetivos, que normalmente estarían en ensayos separados, en un mismo ensayo.

Los ejemplos más comunes incluyen:

- Diseño adaptativo sin interrupciones fase I/II.
- Diseño adaptativo sin interrupciones fase II/III.

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS DISEÑOS ADAPTATIVOS

Los protocolos con diseños adaptativos requieren de más tiempo de planificación, ya que realmente involucra a todos los *stakeholders* (médicos, *project managers*, proveedores del fármaco, bioestadísticos...), y más complejidad logística cuando se llevan a cabo.

Las principales preocupaciones con estos diseños son:

1. El control de la tasa de error tipo I.
2. Minimización del impacto de cualquier sesgo operacional o estadístico asociado a la adaptación sobre la estimación de los efectos del tratamiento
3. La interpretación real de los resultados⁸. Los informes de resultados deberían proporcionar una presentación transparente del diseño del estudio y sus resultados para optimizar su utilidad para la comunidad clínica.

Los análisis intermedios de resultados permiten tomar decisiones rápidas sobre la apertura o el cierre de brazos de tratamiento y son extremadamente potentes en los ensayos adaptativos; hecho que acelera la diseminación pública de resultados. El uso de datos en tiempo real gracias a la captura electrónica, procesamiento y análisis permite análisis de datos mucho más frecuentes en los diseños adaptativos y acelera la toma de decisiones en el marco del ensayo⁹.

¹ Nam Q. Bui¹ & Shivaani Kummar. Evolution of early phase clinical trials in oncology. *Journal of Molecular Medicine* (2018) 96:31–38.

² Jeffrey S. Weber, Laura A. Levit, Peter C. Adamson, Suanna Bruinooge, Howard A. Burris III, Michael A. Carducci, Adam P. Dicker, Mithat Gönen, Stephen M. Keefe, Michael A. Postow, Michael A. Thompson, David M. Waterhouse, Susan L. Weiner, and Lynn M. Schuchter. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: The Critical Role of Phase I Trials in Cancer Research and Treatment. *Journal of Clinical Oncology*. Volume 33, Number 3, January 20, 2015.

³ Jeffrey S. Weber, Laura A. Levit, Peter C. Adamson, Suanna S. Bruinooge, Howard A. Burris, III, Michael A. Carducci, Adam P. Dicker, Mithat Gönen, Stephen M. Keefe, Michael A. Postow, Michael A. Thompson, David M. Waterhouse, Susan L. Weiner, and Lynn M. Schuchter. Reaffirming and Clarifying the American Society of Clinical Oncology's Policy Statement on the Critical Role of Phase I Trials in Cancer Research and Treatment. *J Clin Oncol*. 2017 Jan 10; 35(2): 139–140.

⁴ J.A. Harrington, T.C. Hernandez-Guerrero, B. Basu. Early Phase Clinical Trial Designs e State of Play and Adapting for the Future. *Clinical Oncology* 29 (2017) 770-777.

⁵ Thomas Laage, MD, MPH, John W. Loewy, PhD, Sandeep Menon, PhD, Eva R. Miller, PhD, Erik Pulkstenis, PhD, Natalia Kandrosky, PhD, and Christopher Coffey, PhD. Ethical Considerations in Adaptive Design. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2017, Vol. 51(2) 190-199.

⁶ *European Medicines Agency*. Reflection Paper on Methodological Issues in Confirmatory Clinical Trials Planned with an Adaptive Design (CHMP/EWP/2459/02) 2007.

⁷ Paul Gallo , Christy Chuang-Stein , Vladimir Dragalin , Brenda Gaydos , Michael Krams & José Pinheiro (2006) Adaptive Designs in Clinical Drug Development—An Executive Summary of the PhRMA Working Group, *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 16:3,275-283.

⁸ Jessica Menis, Baktiar Hasan, Benjamin Besse .New clinical research strategies in thoracic oncology: clinical trial design, adaptive, basket and umbrella trials, new end-points and new evaluations of response. *European Respiratory Review*. 2014 Sep; 23(133):367-78. doi: 10.1183/09059180.00004214.

⁹ Edward L. Korn, Boris Freidlin. Adaptive Clinical Trials: Advantages and Disadvantages of Various Adaptive Design Elements. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2017) 109(6): djx013.

XXX Congreso de la Sociedad Española de Farmacología Clínica. Santander, 3-5 de octubre de 2018

El 3 de octubre, en la misma sede del Congreso, se llevará a cabo la **Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)**, organizada por la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en colaboración con la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

<http://www.sefcsantander2018.es>



Carta de agradecimiento al participante en un ensayo clínico

La Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado en su web (6 de septiembre de 2018) el ejemplo de carta de agradecimiento al participante en un ensayo clínico y guía para la elaboración de dicho documento.

<https://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm#guias>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras del ICB digital

AstraZeneca, Bayer, Chiesi España, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi