



Адаптивный дизайн в ранних фазах клинических исследований

Артем Доротенко

Медицинский научный советник
отдела ранних фаз клинических исследований

 **ГЕРОФАРМ**

Адаптивные дизайны в КИ

Определение

Исследование, которое включает **проспективно** запланированную возможность модификации одного или более элементов дизайна и гипотез на основе анализа полученных данных.

Потенциальные преимущества

1. «Статистическая эффективность»
2. Этические соображения
3. Расширение понимания эффектов ИП
4. Приемлемость для Спонсора и субъекта

Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry

Additional copies are available from:

*Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4th Floor
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400, Fax: 301-431-6353
Email: druginfo@fda.hhs.gov*

<http://www.fda.gov/Drugs/Guidance/Compliance/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

and/or

*Office of Communication, Outreach and Development
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128
Silver Spring, MD 20993-0002
Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010
Email: ocod@fda.hhs.gov*

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidance>

**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)**

**November 2019
Biostatistics**

Guidance for Industry. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics. 2019



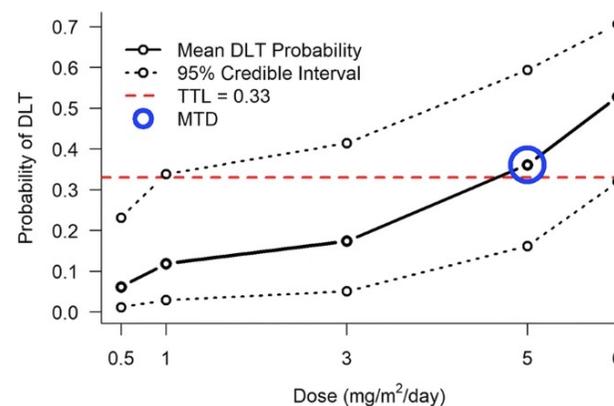
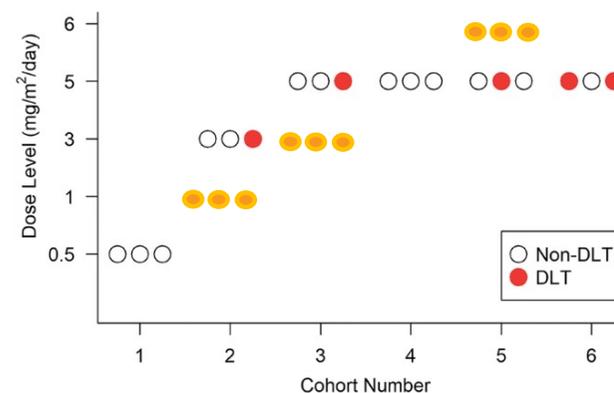
Адаптивные дизайны в ранних фазах

FIN

- Continual reassessment method (CRM)
- Escalation with overdose control (EWOC)
- И пр.

Преимущества

- Уверенность в выборе дозы для II фазы
- Уменьшение числа субъектов в субтерапевтических дозах
- Увеличение выборки потенциально рекомендуемой дозы
- Четко обозначен TTR



doi: 10.1186/s12874-018-0638-z
doi: 10.3390/e17085288

Адаптивные дизайны в ранних фазах

Исследования эквивалентности

Адаптивные дизайны без сравнения данных («с заслепленным анализом»)

- **Адаптация выборки (blinded sample size re-estimation)**

Адаптивные дизайны со сравнением данных («с разослепленным анализом»)

- **Групповые последовательные дизайны (group sequential designs)**
- **Адаптация выборки (unblinded sample size re-estimation)**
- Адаптация популяции (adaptive enrichment)
- Адаптация распределения субъектов (patient allocation)
- Адаптация к выбору конечных точек (endpoint selection)

Адаптивные дизайны в ранних фазах – БЭ

GR30121-P4-11 (цитиколин)

1. РКИ в РФ: №173 (31.03.21)
2. РКИ в Казахстане: №KZ30VMX00000202

Дизайн

- Перекрестное исследование биоэквивалентности с адаптивным дизайном (Potvin C)
- Минимальное число рандомизированных – 42

Обоснование применения

Снижение неопределенности в связи с ограниченностью опубликованных данных релевантных для планируемого КИ

doi:10.1002/pst.294



Этапность проведения КИ с адаптивным дизайном типа Potvin C

Адаптивные дизайны в ранних фазах – БА

GP40201-P4-11 (гларгин 300)

- Исследование ФК/ФД инсулина – клэмп-исследование
- Исследуемые препараты – GP40201 и Туджео Солостар

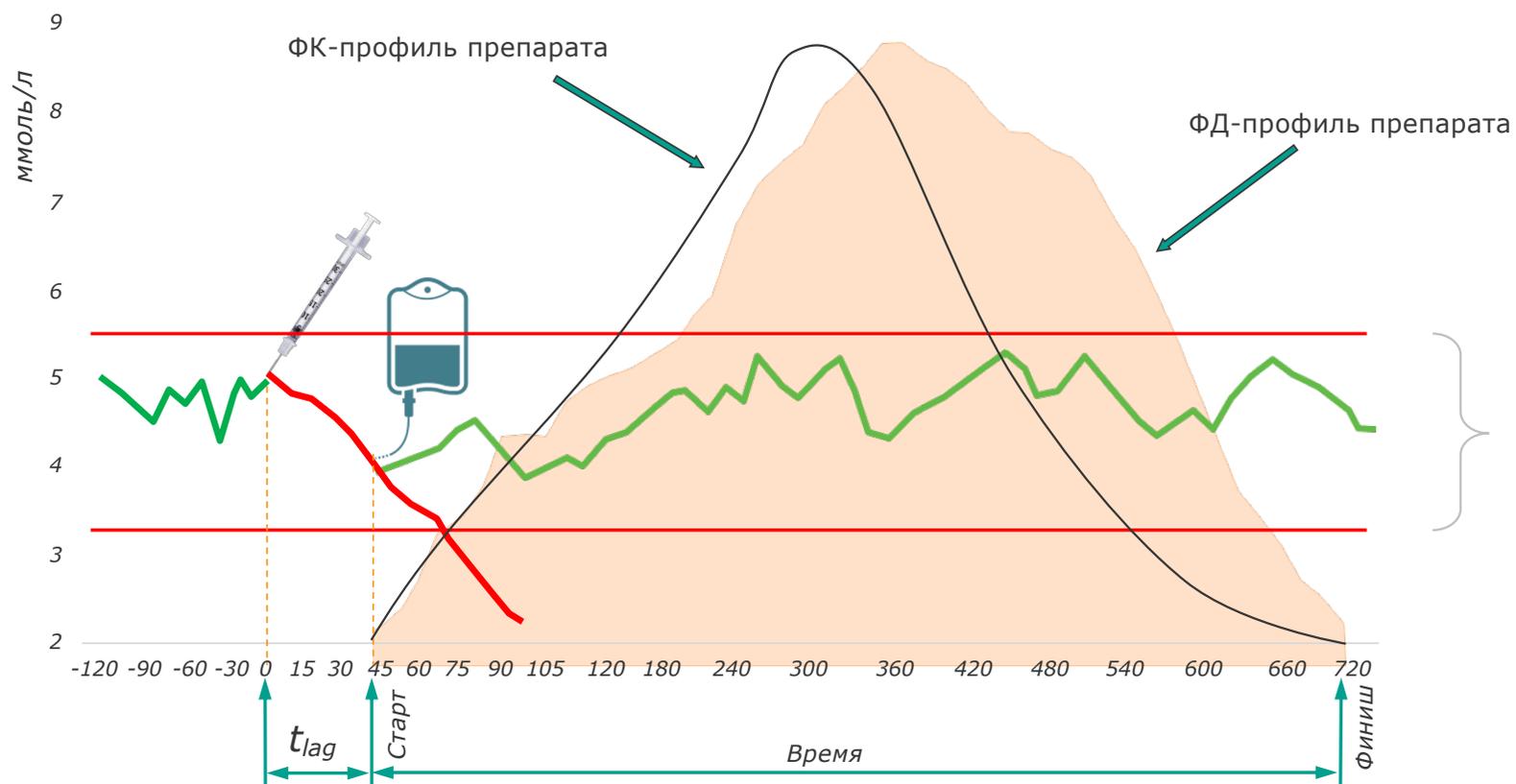
| Concentrated insulin | U200 degludec | U300 glargine | U200 lispro | U500 regular insulin |
|--------------------------------|--|---|----------------------|-------------------------------------|
| Type of insulin | Basal analogue | Basal analogue | Regular analogue | Basal + prandial combined |
| U-100 comparator | U100 degludec | U100 glargine | U100 lispro | U100 regular |
| Delivery device | Prefilled pen (3 mL) | Prefilled pen (1.5 mL) | Prefilled pen (3 mL) | Prefilled pen (20 mL); vial (30 mL) |
| Maximum dosage | 160U | 80U | 120U | 300U; 250U |
| Minimum increment | 2U | 1U | 1U | 5U; 5U |
| Timing of admin | Per EU label, any time of the day, preferably at the same time every day | Per EU & Indian label, any time of the day, preferably at the same time every day | With meals | 30 min before meals 2-3 times/day |
| Efficacy* | Similar | Similar | Similar | Greater |
| Variability* | Less | Less | Similar | Less |
| Duration of action* | Similar | Greater | Similar | Greater |
| Risk of hypoglycemia* | Similar | Less | Similar | Greater |
| Risk of nocturnal hypoglycemia | Similar | Less | Similar | Greater |

*As compared to U100 version

doi: 10.2337/diaspect.29.3.136
doi: 10.4103/ijem.IJEM_300_17



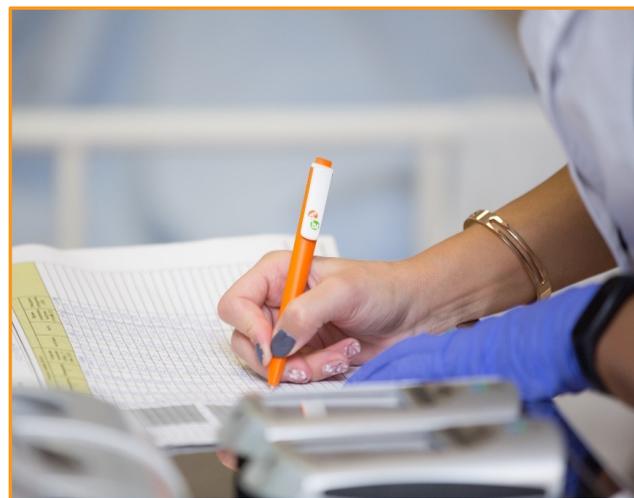
Клэмп-исследование. Оцениваемые параметры



Клэмп-исследование. Техника выполнения



Клэмп-исследование. Техника выполнения



Цель и гипотеза исследования

Цель

Изучение сопоставимости ФК профилей исследуемых препаратов в условиях гиперинсулинемического клэмпа:

GP40201 vs Туджео Солостар (300 ЕД/мл)

Гипотеза биоаналогичности

Препараты являются биоподобными, если границы оцененного 90%-доверительного интервала находятся в следующих пределах:

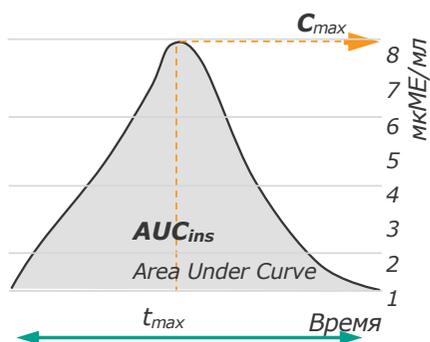
$AUC_{ins.0-t}$

80.00 – 125.00%

Изученные параметры

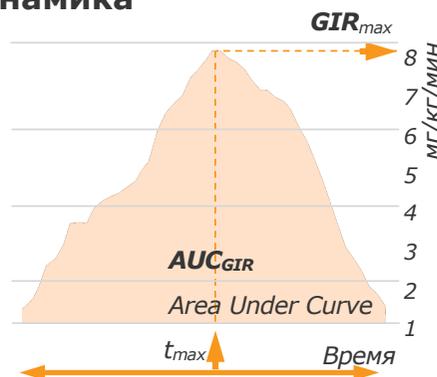
Фармакокинетика

- $C_{ins.max}$
- t_{max}
- $AUC_{ins.0-\infty}$
- $AUC_{ins.0-t}$
- $t_{1/2}$



Фармакодинамика

- AUC_{GIR0-t}
- GIR_{max}
- t_{GIRmax}
- t_{GIRlag}

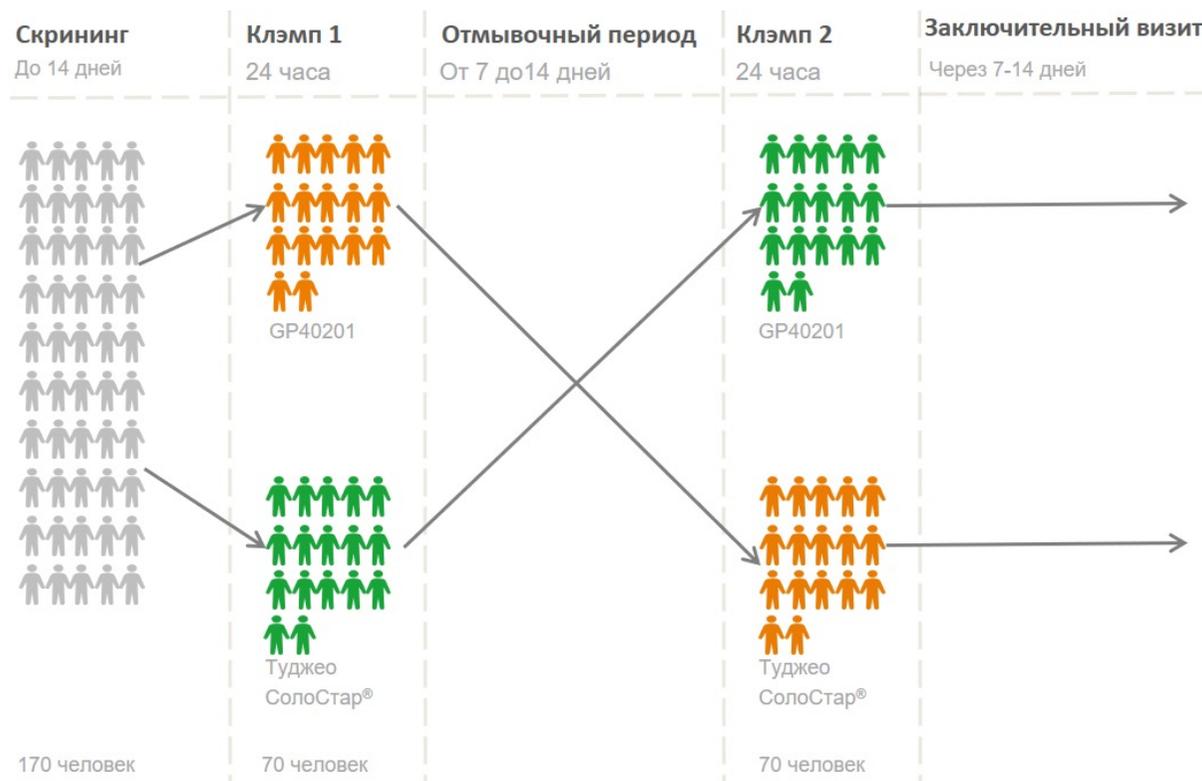


Безопасность

- физикальный осмотр и ЖВП
- местная переносимость
- лабораторные тесты
- инструментальные тесты

Дизайн исследований

- Двойное слепое клэмп-исследование
- Рандомизация 1:1 (T:R)
- Перекрестный дизайн



Подход к расчету выборки

Обзор литературы

1. CV = 40% (doi:10.1111/dom.12415)
2. CV = 55% (собственные данные)

```
+++++++ Equivalence test - TOST ++++++++  
Sample size estimation  
-----  
Study design: 2x2 crossover  
log-transformed data (multiplicative model)  
  
alpha = 0.05, target power = 0.8  
BE margins = 0.8 ... 1.25  
True ratio = 0.95, CV = 0.4  
  
Sample size (total)  
power  
66 0.805252
```

```
+++++++ Equivalence test - TOST ++++++++  
Sample size estimation  
-----  
Study design: 2x2 crossover  
log-transformed data (multiplicative model)  
  
alpha = 0.05, target power = 0.8  
BE margins = 0.8 ... 1.25  
True ratio = 0.95, CV = 0.55  
  
Sample size (total)  
power  
116 0.803862
```

Правила адаптивного дизайна

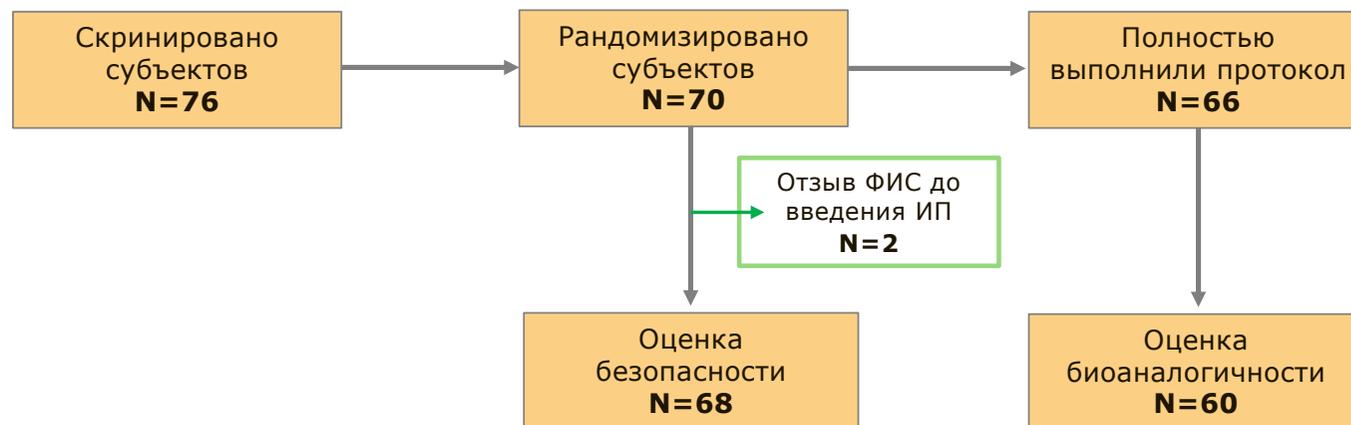
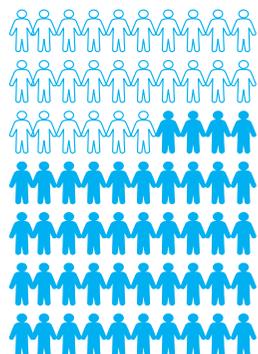
1. Минимальное число рандомизированных – 70 субъектов
2. Максимальное число рандомизированных – 120 субъектов
3. Промежуточный анализ CV **AUC_{ins,0-T}** на основании пулированных данных о ФК первых 50 субъектов (без разослепления)

doi: 10.1002/sim.1585



Популяция исследования

Пациенты (СД 1 типа) мужского пола
18-45 лет



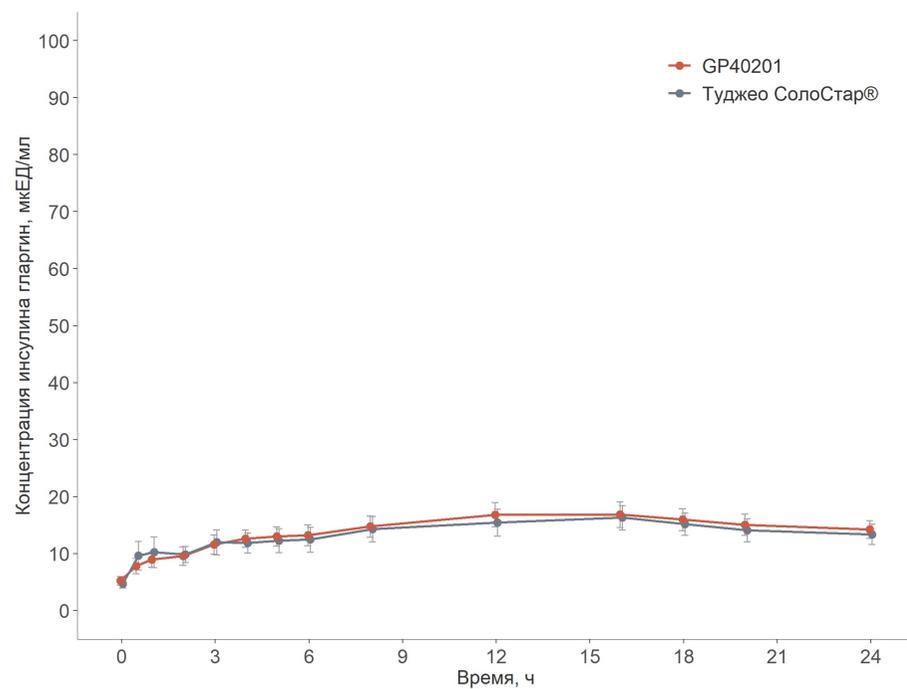
| | Возраст (лет) | Масса тела (кг) | Рост (см) | ИМТ (кг/м ²) |
|----------|---------------|-----------------|--------------|--------------------------|
| n | 70 | 70 | 70 | 70 |
| Mean | 30.3 | 79.3 | 179.3 | 24.6 |
| SD | 6.4 | 10.9 | 6.9 | 2.8 |
| Median | 31.0 | 79.3 | 180.0 | 25.2 |
| Min, Max | 18.0, 45.0 | 56.5, 104.0 | 164.0, 194.0 | 18.7, 29.7 |

Изучение ФК/ФД профилей

Фармакокинетика

Метод – ИФА

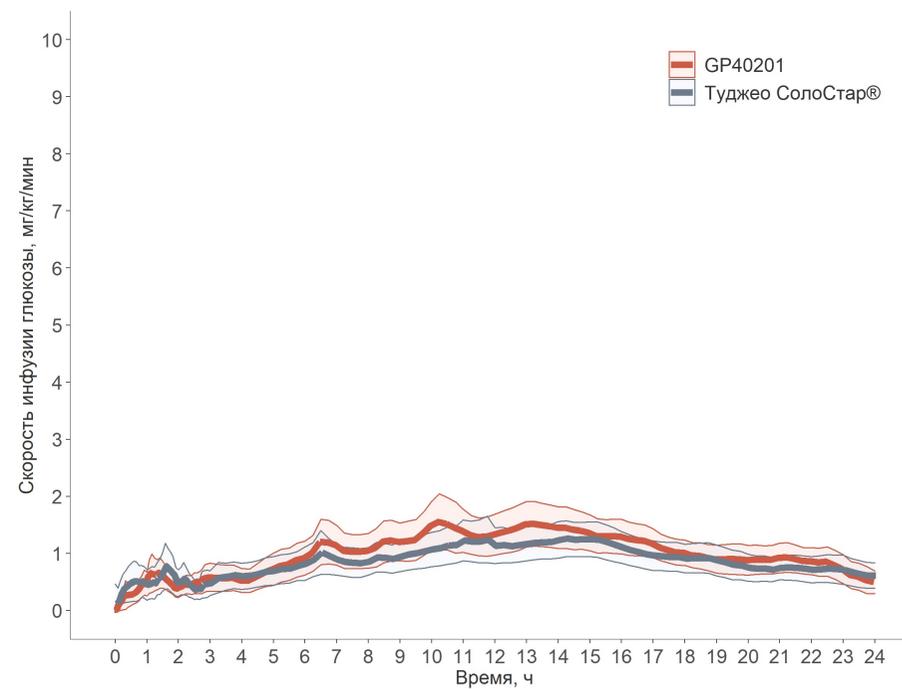
Аналит – Инсулин гларгин, инсулин человека



Фармакодинамика

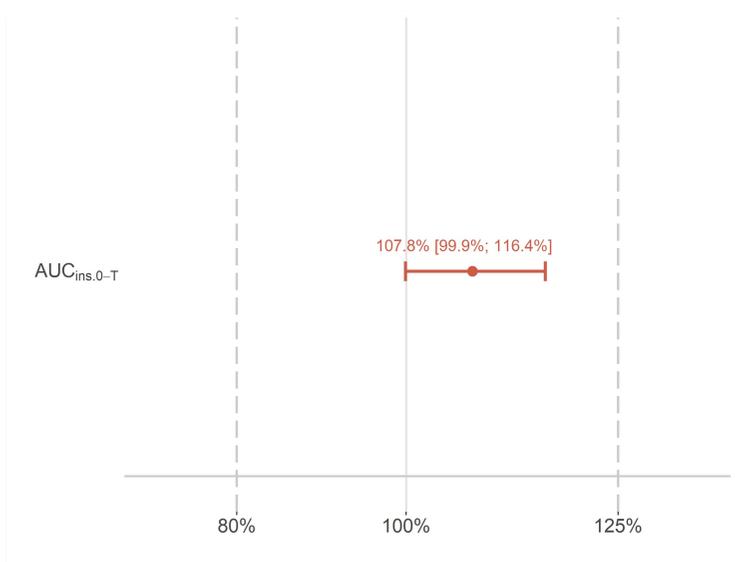
ФД-маркер – скорость инфузии глюкозы после введения ИП

Длительность клэмпа – до 24 часов



Подтверждение биоаналогичности

Клэмп-исследование
GP40201 vs Туджео Солостар (300 ЕД/мл)



| Параметр | Отношение геом. средних T/R | 90% доверительный интервал | | Допустимые значения для 90% ДИ | CV |
|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------|--------------------------------|--------|
| | | Нижняя граница | Верхняя граница | | |
| AUC_{ins,0-T} | 1.08 | 99.90% | 116.40% | 80% - 125% | 25.45% |



Спасибо за внимание!



Адаптивные дизайны в КИ

Состояние дел в РФ

- Запрос по реестру РКИ «адаптивным» показал 69 записей
- II-III фазы: 21 запись
- Ранние фазы (только биоэквивалентность): 48 записей

Центры исследования

Клинические центры



Майоров Александр Юрьевич
д.м.н., доцент, эндокринолог

ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" МЗ
РФ, Москва



Клэмп-исследование 2



Каронова Татьяна Леонидовна
д.м.н., доцент, эндокринолог

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург



Клэмп-исследование 2



Носков Сергей Михайлович
д.м.н., профессор, терапевт/ревматолог

ГБУЗ ЯО «Клиническая Больница №3»,
Ярославль



Клэмп-исследование 1
Клэмп-исследование 2

Аналитическая лаборатория



«Квинта-Аналитика Ярославль»,
Ярославль



Клэмп-исследование 1
Клэмп-исследование 2

Качество проведенных клэмп-исследований

Клэмп-исследование 1 GP40191 vs Хумалог (200 МЕ/мл)

| Параметр | Статистика | GP40191 | Хумалог® |
|---|------------|---------|----------|
| CV, % | Mean | 5.75 | 5.94 |
| | SD | 0.74 | 1.01 |
| Средний уровень глюкозы в плазме, ммоль/л | Mean | 5.06 | 5.05 |
| | SD | 0.07 | 0.06 |
| Разница от цели, ммоль/л | Mean | 0.26 | 0.26 |
| | SD | 0.03 | 0.05 |
| Разница от допустимых границ, ммоль/л | Mean | 0.00 | 0.00 |
| | SD | 0.00 | 0.00 |

Клэмп-исследование 2 GP40201 vs Туджео Солостар (300 ЕД/мл)

| Параметр | Статистика | GP40201 | Туджео СолоСтар® |
|---|------------|---------|------------------|
| CV, % | Mean | 6.58 | 6.24 |
| | SD | 2.61 | 2.72 |
| Средний уровень глюкозы в плазме, ммоль/л | Mean | 5.55 | 5.73 |
| | SD | 0.21 | 0.94 |
| Разница от цели, ммоль/л | Mean | 0.34 | 0.46 |
| | SD | 0.14 | 0.87 |
| Разница от допустимых границ, ммоль/л | Mean | 0.04 | 0.18 |
| | SD | 0.11 | 0.82 |

Качество проведенного клэмп-исследования признано удовлетворительным и сопоставимым между группами.



Оценка безопасности исследуемых препаратов

Клэмп-исследование 1 GP40191 vs Хумалог (200 МЕ/мл)

На всем протяжении исследования СНЯ и НЯ выявлены не были.
Введение ИП субъектами не оказало влияние на оцениваемые показатели безопасности.

Все определяемые показатели безопасности были в пределах физиологических норм.

Клэмп-исследование 2 GP40201 vs Туджео Солостар (300 ЕД/мл)

| Нежелательные явления | GP40201 (N=68) | | | Туджео Солостар® (N=68) | | | p-value | |
|-----------------------|--------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------|-----------------|--------------------|----------------------|--------------------|
| | Количество субъектов (%) | Степень тяжести | Количество случаев | Количество субъектов (%) | Степень тяжести | Количество случаев | Количество субъектов | Количество случаев |
| 3 (4.4) | Легкое | 3 | 2 (2.9) | Легкое | 2 | 1.000f | 1.000f | |
| | Среднее | 0 | | Среднее | 0 | | | |
| | Тяжелое | 0 | | Тяжелое | 0 | | | |
| | Всего | 3 | | Всего | 2 | | | |

Все выявленные НЯ были оценены, как легкой степени тяжести:

- Iron deficiency anaemia (группа Т – 1 случай; группа R – 1)
- Hypoglycaemia (группа Т – 1; группа R – 1)
- Hypertension (группа Т – 1)

Показана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов

