

## Disegni Adattativi: una sfida per il futuro della ricerca clinica

Lisa Comarella, Luca Girardello and Stefano Vezzoli – Dipartimento di Statistica Metodologica, CROS NT

In questi ultimi anni stiamo assistendo ad un aumento esponenziale dei costi per la ricerca e sviluppo dei farmaci: è stato stimato che la spesa media in R&D per un nuovo farmaco è duplicata nell'ultimo decennio. Questo incremento nei costi, unito ad una maggiore lentezza nel processo di approvazione, ha condotto ad una drastica riduzione nella percentuale di nuovi farmaci introdotti con successo nel mercato.

Dal punto di vista delle aziende farmaceutiche, i due aspetti più problematici degli studi clinici sono l'eccessiva durata e l'elevata probabilità di insuccesso. Spesso, nei casi di studi falliti, la convinzione delle parti coinvolte è che, se qualche aspetto fosse stato gestito in modo diverso, il programma avrebbe potuto essere salvato e le potenzialità della terapia dimostrate.

Di conseguenza, la domanda che sempre più si pongono le aziende farmaceutiche è: *“Come possiamo rendere più efficiente uno studio conservandone allo stesso tempo la validità e l'integrità?”*. L'interesse degli sponsor, dei clinici e dei biostatistici è perciò venuto orientandosi verso disegni caratterizzati da una maggiore flessibilità rispetto a quelli standard e verso procedure che consentano di anticipare le decisioni 'go/no-go'. Alla luce di questi obiettivi, è di estrema importanza la possibilità di apportare modifiche ad uno studio, mentre ancora in corso, sulla base delle nuove informazioni emerse dai dati accumulati. Proprio in questo aspetto risiede la caratteristica fondamentale dei disegni adattativi.

Sotto la definizione di 'disegno adattativo' rientrano diversi possibili approcci, alcuni semplici e di uso abbastanza comune, altri più sofisticati e, per certi aspetti, controversi. Tutti questi disegni sono comunque accomunati dall'utilizzo dei dati raccolti per modificare alcuni aspetti dello studio ancora in corso, senza comprometterne la validità e l'integrità. Va sottolineato che le modifiche non possono essere un rimedio per una inadeguata pianificazione, ma devono essere predefinite e giustificate nel protocollo dello studio. Le modifiche includono cambiamenti nella dimensione del campione, nei criteri di inclusione/esclusione, nelle dosi o regimi di trattamento, negli endpoint dello studio, nella eliminazione o aggiunta di gruppi di trattamento, nella chiusura anticipata dello studio per efficacia/futilità.

Le metodologie statistiche sviluppate permettono di applicare queste modifiche ad uno studio in corso, tenendo sotto controllo le probabilità di errore associate ai test d'ipotesi. Anche l'autorità regolatoria europea (EMA) ha affrontato l'argomento dei disegni adattativi con un documento *'Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design'* (18 Ottobre 2007).

In base al tipo di modifiche previste, i disegni adattativi si distinguono in 'disegni a gruppi sequenziali' (group sequential design), 'disegni con aggiustamento della numerosità' (N-adjustable design), 'disegni di fase II/III' (adaptive seamless Phase II/III design), 'disegni con randomizzazione adattativa' (adaptive randomization design), e altri ancora.

Mentre è nota la possibilità di ri-stimare il numero di pazienti necessari per uno studio sulla base dei dati osservati in una analisi ad interim, meno conosciuto ma di grande interesse è il disegno che consente di perseguire in un unico studio gli obiettivi che normalmente richiederebbero la pianificazione di due studi distinti di fase IIb e III. Uno studio adattativo di fase II/III unisce due studi sequenziali separati in un unico studio e permette di utilizzare le informazioni raccolte nel primo stadio per adattare il disegno nel secondo stadio (Figura 1). I vantaggi di questo disegno sono innanzitutto una riduzione del tempo globale per lo sviluppo del farmaco, un minor numero di pazienti richiesto e una disponibilità anticipata dei dati di sicurezza di lungo periodo.

Quale esempio di applicazione dei disegni di fase II/III, consideriamo uno studio che recentemente siamo stati incaricati di pianificare. Nel primo stadio, corrispondente alla fase II, sono previsti tre bracci di trattamento: due diverse dosi del trattamento sperimentale (indicate con A e B nella figura 2) ed il trattamento standard. Nel secondo stadio, corrispondente alla fase III, sono invece previsti due soli bracci di trattamento: la dose del trattamento sperimentale selezionata sulla base dei risultati osservati nel primo stadio ed il trattamento standard. La selezione della dose dipende dalle percentuali di successo osservate nei

gruppi di trattamento al termine della fase II, secondo la regola decisionale definita nella figura 2. Possiamo notare come, in caso di scarsa efficacia di entrambe le dosi del trattamento sperimentale, sia prevista anche la possibilità di interrompere lo studio. Emerge chiaramente da questo esempio la flessibilità caratteristica dei disegni adattativi.

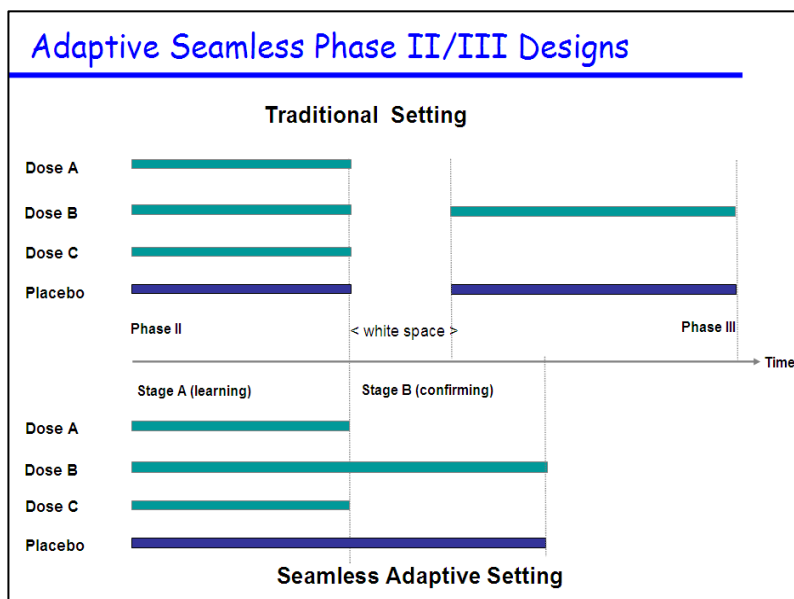


Figure 1

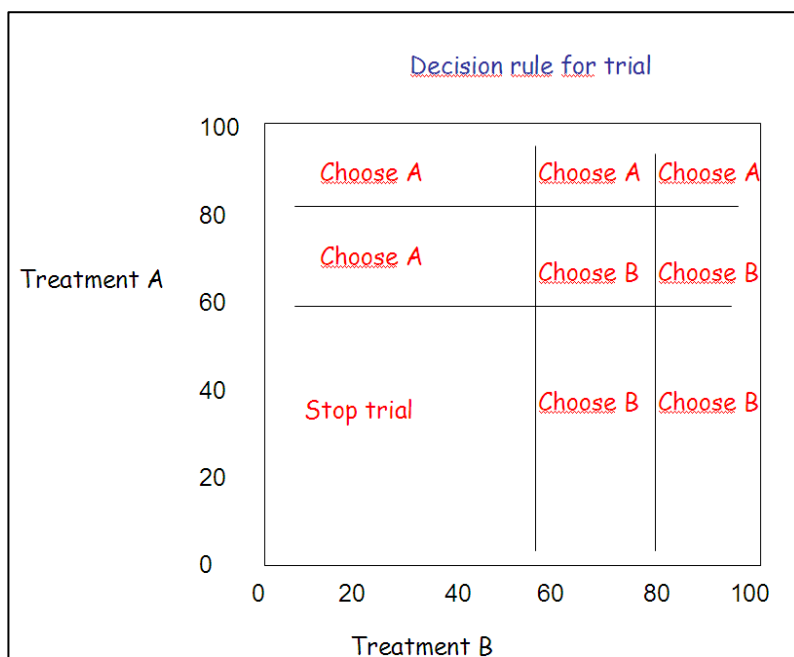


Figure 2

Basandoci sulla nostra esperienza, i consigli che ci sentiamo di dare ad una azienda farmaceutica che volesse considerare questo tipo di disegno sono i seguenti:

- Preventivare un tempo maggiore per la pianificazione di un disegno adattativo rispetto ad un disegno tradizionale
- Interagire con le autorità regolatorie già nella fase di pianificazione, soprattutto per gli studi di fase II/III
- Definire le regole decisionali per le analisi ad interim e fornire giustificazioni statistiche a supporto del disegno dello studio

- Utilizzare simulazioni per il calcolo della potenza, del campione e delle probabilità di successo dello studio
- Valutare se interrompere l'arruolamento o meno per l'analisi ad interim
- Prendere in considerazione l'utilizzo della cartella elettronica per rendere più efficiente e rapida la gestione dei dati per l'analisi ad interim
- Utilizzare statistici indipendenti per effettuare le analisi ad interim e Comitati Indipendenti per la revisione dei risultati delle analisi
- Pianificare frequenti visite di monitoraggio in modo da disporre di quanti più dati possibile per l'analisi ad interim
- Informare anticipatamente chi si occupa della fornitura del farmaco sulla tipologia del disegno e considerare per la randomizzazione la possibilità di un sistema interattivo centralizzato (IVRS).

In conclusione, i disegni adattativi hanno la potenzialità di cambiare il modo di condurre una ricerca clinica, bisogna però tenere in considerazione che la maggiore flessibilità consentita rispetto ai disegni tradizionali richiede un maggiore sforzo in fase di pianificazione iniziale dello studio.

### **CROS NT Group**

**CROS NT Group** è una Contract Research Organization nata nel 1992 e dedicata alla statistica e al data management nell'area della ricerca clinica. Seguiamo una strategia d'internazionalizzazione ponendo costante attenzione alla qualità dei processi operativi che vengono sottoposti ad audit interni ed esterni in conformità con i requisiti regolatori. Gli altri servizi offerti sono la tecnologia, la farmacovigilanza, la comunicazione medica e la consulenza.