

Использование Централизованной Оценки в клинических исследованиях

Соляник М.А. к.м.н.
Ведущий медицинский советник
Medavante

Централизация оценки в непсихиатрических исследованиях

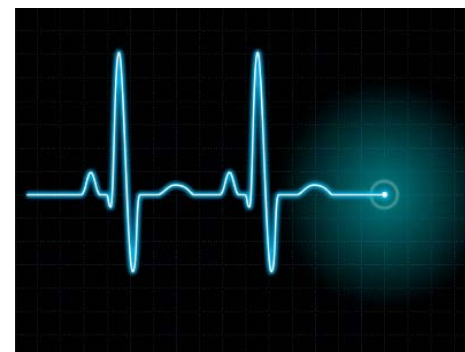
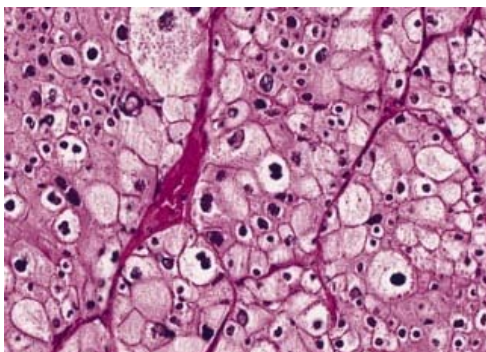
FDA и EMA в руководствах по клиническим испытаниям подчеркивают ценность централизованной оценки:

«Централизованная заслепленная оценка необходима для прогресса в отрасли».

(из приложения 2 к Руководству по оценке эффективности противоопухолевых препаратов у людей (CPMP/EWP/205/95 Rev. 3) on Confirmatory studies in Haematological Malignancies, EMA)

«Мы рекомендуем, чтобы на 3-й фазе клинических испытаний, заслепленная оценка снимков проводилась группой независимых специалистов».

(из Руководства по проведению клинических испытаний лекарственных средств и биологических продуктов с использованием методов визуализации. Часть 3: дизайн, анализ и интерпретация данных клинических исследований, FDA)



Высокие риски неудавшихся исследований (анксиолитики и антидепрессанты)

Неудавшиеся исследования
антидепрессантов и анксиолитиков
1985 – 2000 гг¹

Trials with FDA APPROVED Drugs	# of Trials	# of Arms	% Failure vs Placebo
Antidepressants	52	93	51.6
Anxiolytics	40	75	52.0

Количество неудавшихся
исследований антидепрессантов
1983 – 2008 гг²

MDD Trials	US Trials	Non-US Trials	Overall Failure Rate
1983-1994	38%	70%	45%
1995-2008	48%	60%	50%

Исследования являются успешными, если лекарственный препарат отделяется от плацебо в 80-90% случаев

Допускается 10-20% неудач

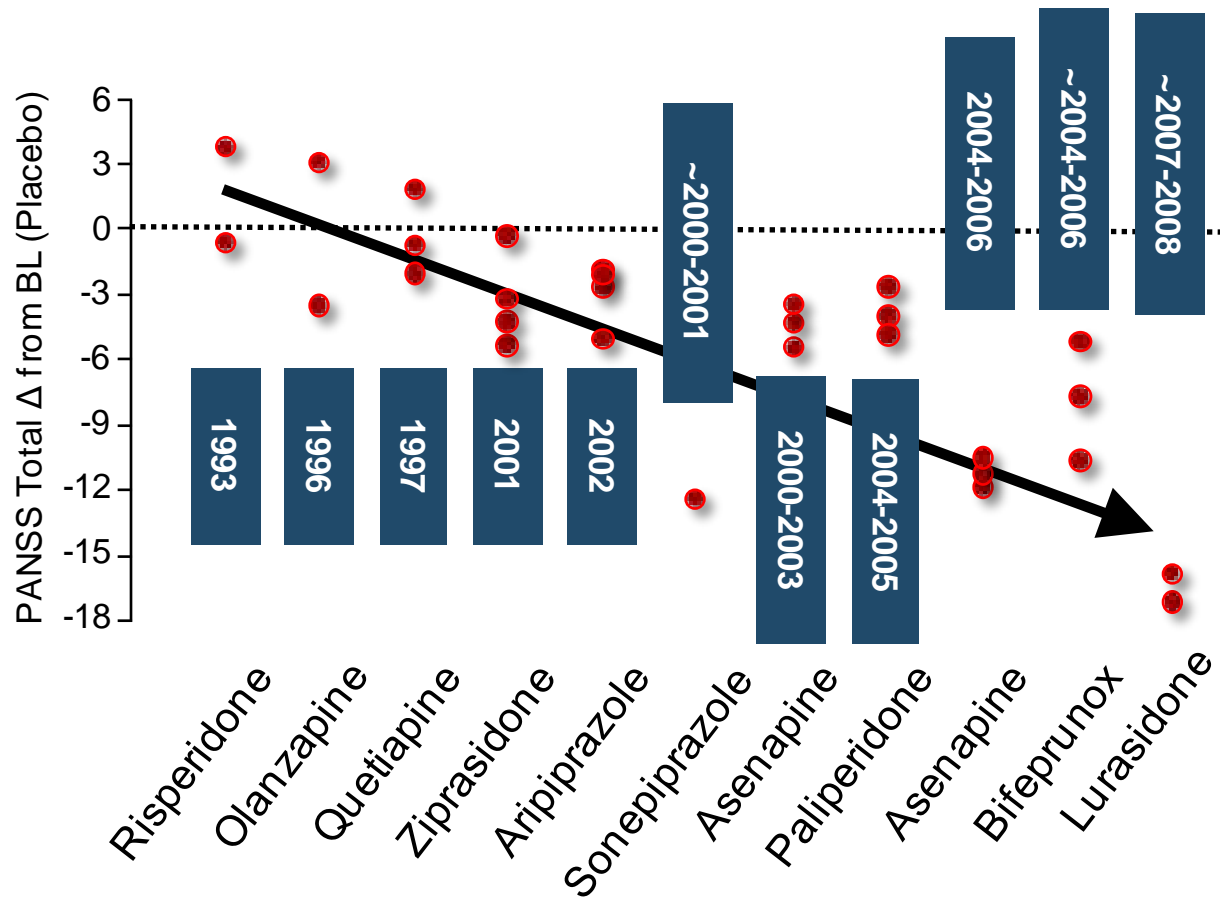
¹ FDA Trial Database

² Khin Ni A., et al. (2011) Exploratory Analyses of Efficacy Data From Major Depressive Disorder Trials Submitted to the US Food and Drug Administration in Support of New Drug Applications. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 72:4, 464-472.

³ Khan A., et al. (2002) Severity of Depression and Response to Antidepressants and Placebo: An analysis of the Food and Drug Administration Database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 22,40-45.

Высокие риски неудавшихся исследований (антипсихотики)

Шизофрения: увеличение плацебо-ответа 1993 – 2008¹



¹ Kemp. A. et al. (2010) What Is Causing the Reduced Drug-Placebo Difference in Recent Schizophrenia Clinical Trials and What Can be Done About It? *Schizophrenia Bulletin*. 36(3): 504-509

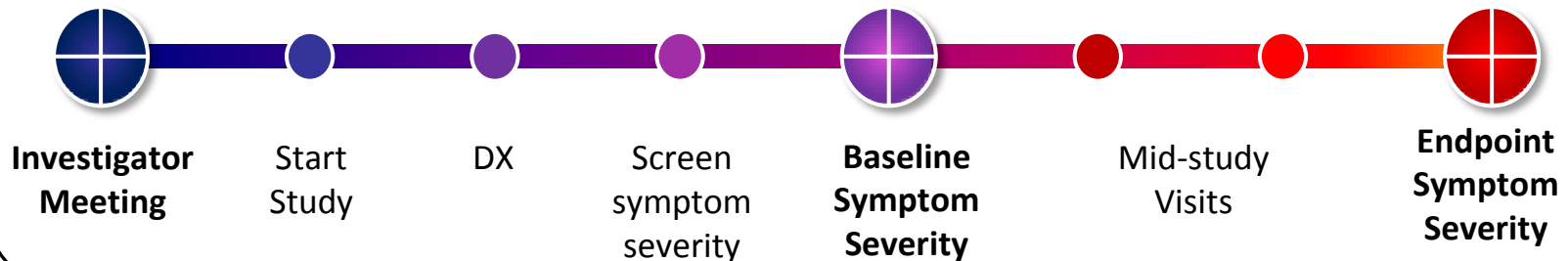
Источники риска

Необъективность и Несогласованность

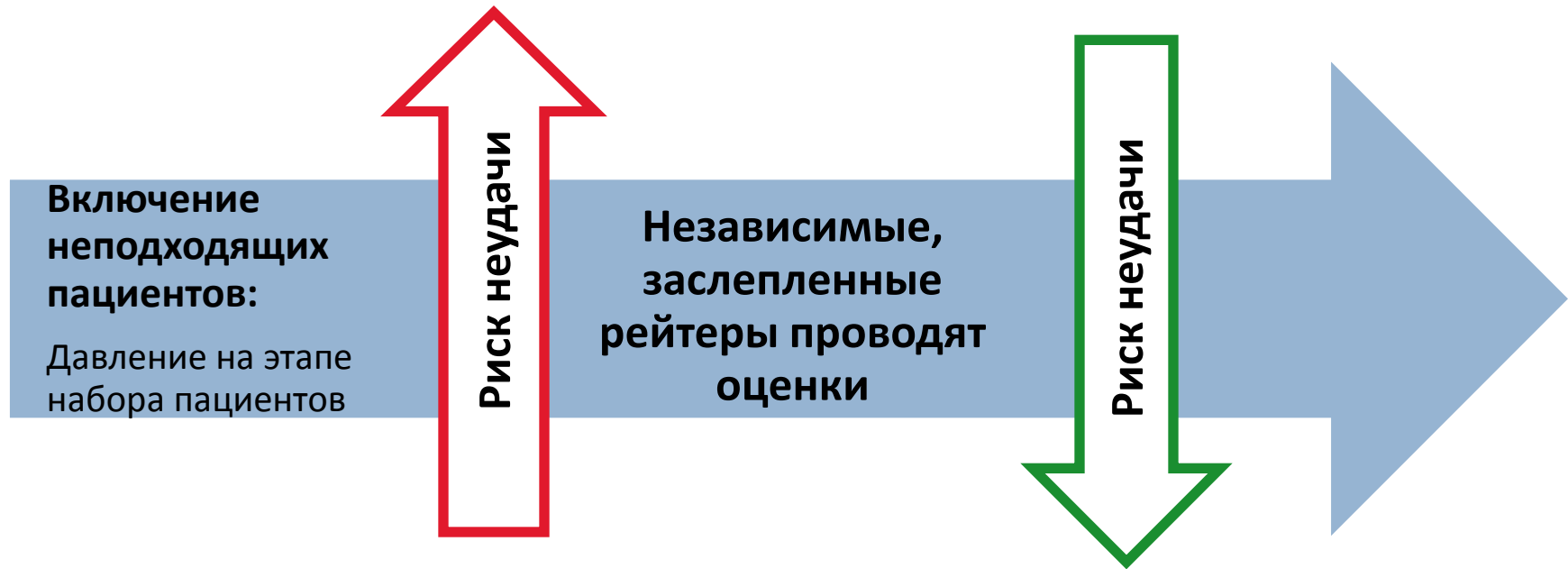
Включение неподходящих пациентов

Неточные/вариабельные результаты

Влияние на оценки в критически значимые моменты



Источники риска: Отбор пациентов



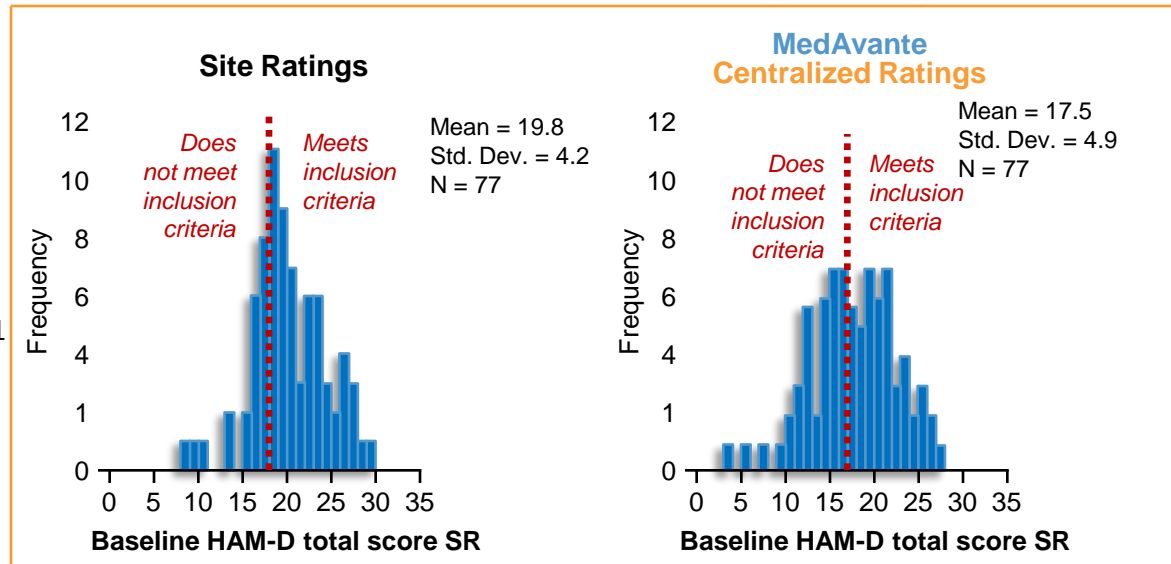
! Изменения в работе исследовательских центров не устраняют основных причин этих проблем

! Независимые, «заслепленные» эксперты проводят обследование, не испытывая давления на этапе отбора пациентов

Важность «заслепления» для объективного скрининга

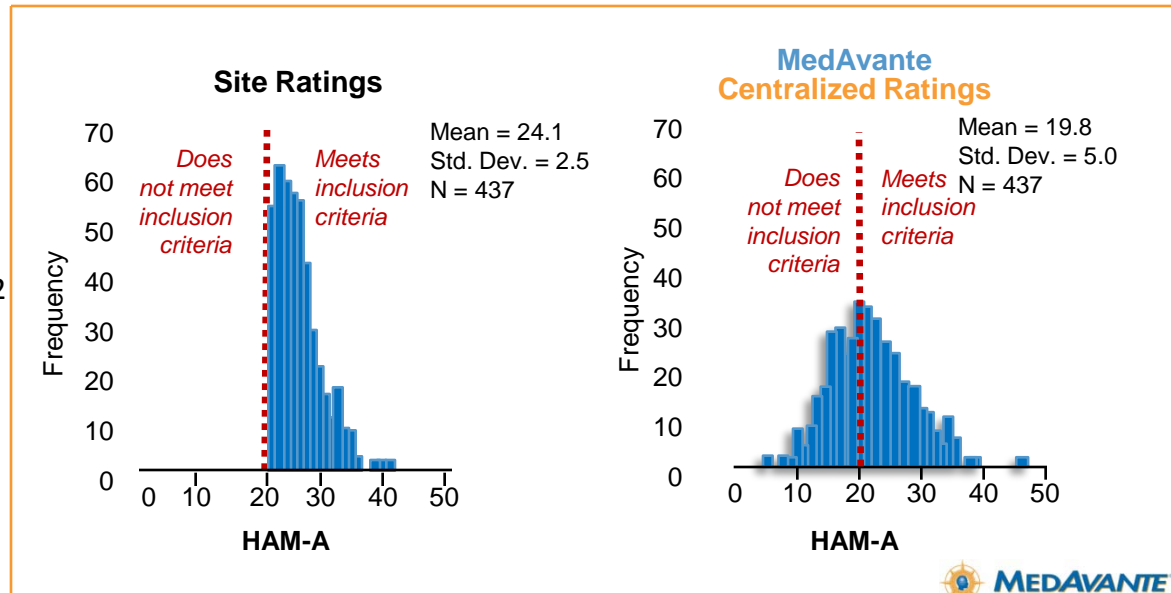
**Распределение оценки по
НАМ-D на базовом визите,
проведенной
централизованными
рейтерами и рейтерами сайта¹**

¹ Detke, M et al. (2010). The Challenge of Subject Selection in Clinical Trials: New Data. Presented at NCDEU Annual Meeting, Boca Raton, FL



**Распределение оценки по
НАМ-A на базовом визите,
проведенной
централизованными
рейтерами и рейтерами сайта²**

² Williams, JBW et al. (2010). Placebo Response Assessed by Site and Remote Blinded Centralized Raters in a GAD Trial. Presented at NCDEU Annual Meeting, Boca Raton, FL

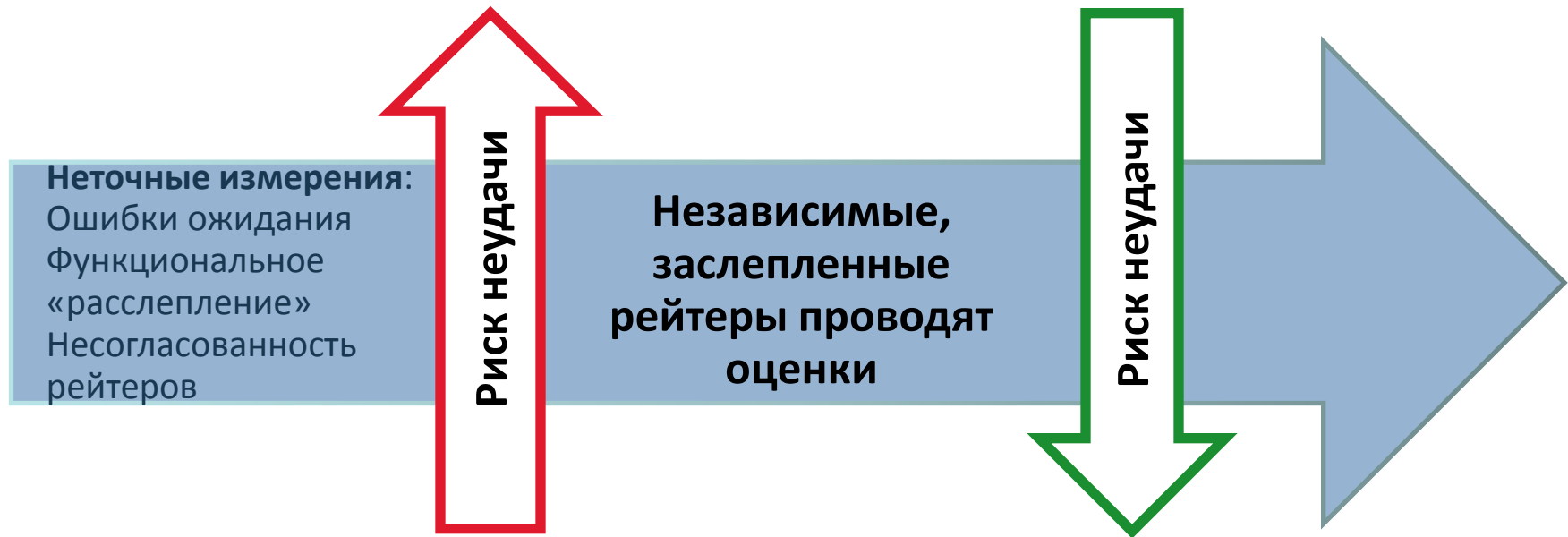


Что хуже: невключенный пациент или включенный «неправильный» пациент?

Нозология	Включенные в исследование неподходящие пациенты (с недостаточной выраженностью симптоматики)
Генерализованное тревожное расстройство	Исследование 1: 43% Исследование 2: 52%
Большое депрессивное расстройство	Исследование 1: 26% Исследование 2: 35%
Шизофрения	Исследование 1: 32% Исследование 2: 56%
Всего	Среднее значение: 39% (811 из 2054)

Каждые двое из пяти пациентов, включенных в исследование локальными рецензентами, не соответствуют критериям включения.

Источники риска: Неточные измерения

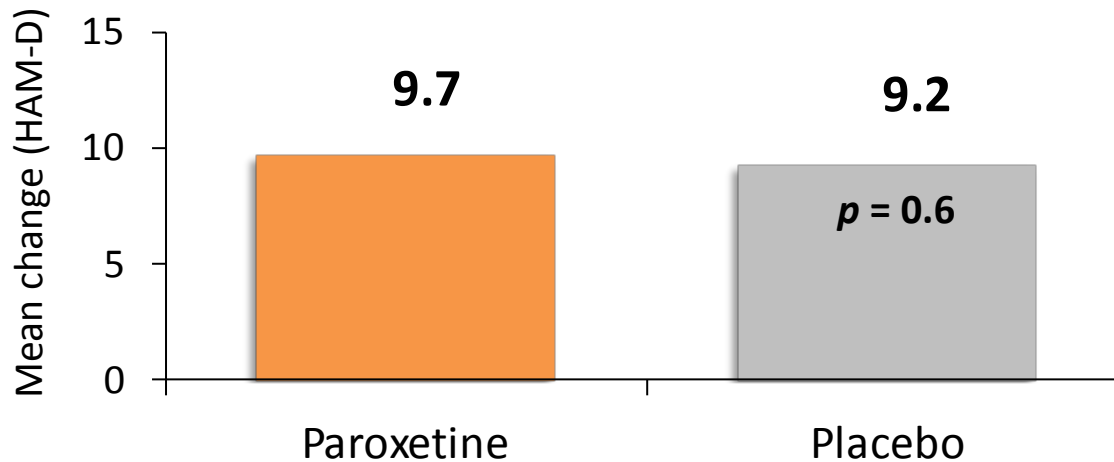


- ! Изменения в работе исследовательских центров не устраняют основных причин этих проблем
- ! Калиброванные и независимые эксперты обеспечивают более точные результаты

Экспертиза неудавшегося исследования (исследование БДР)

Проанализировано влияние качества оценок на обнаружение статистического сигнала¹

Все оценки: Paroxetine and Placebo (N = 216)

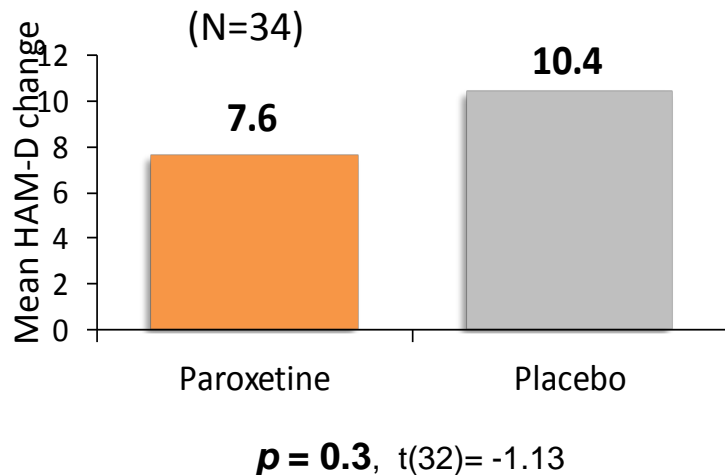


- 25% интервью на базовых визитах были отобраны случайным образом;
- Заслепленные эксперты делили их на 2 группы: «хорошее/отличное» интервью (39%) и «плохое/неудовлетворительное» интервью (61%).

¹ Kobak, KA, Feiger, AD, & Lipsitz, JD (2005). Impact of interview quality on signal detection. *American Journal of Psychiatry*, 162 (3), 628.

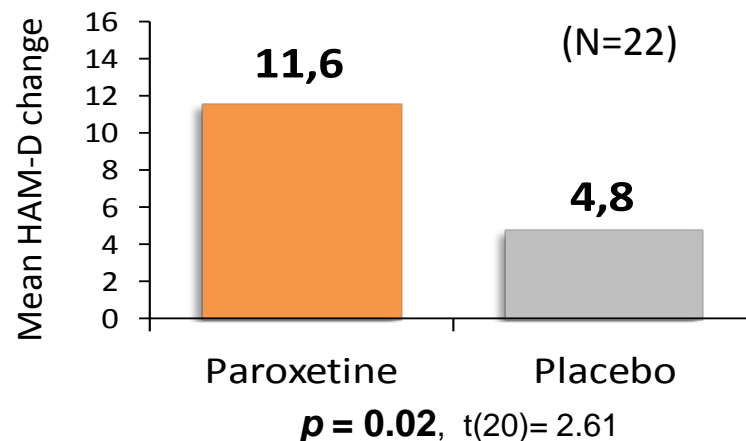
Экспертиза неудавшегося исследования

Оценки из группы интервью «плохое/неудовлетворительное»



Плацебо эффективнее Пароксетина (различия -2.8)

Оценки из группы «хорошее/отличное» интервью



Пароксетин эффективнее Плацебо статистически значимо (различия +6.8)

¹ Kobak, K.A., Feiger, A.D., & Lipsitz, J.D. (2005). Impact of interview quality on signal detection. *American Journal of Psychiatry*, 162 (3), 628

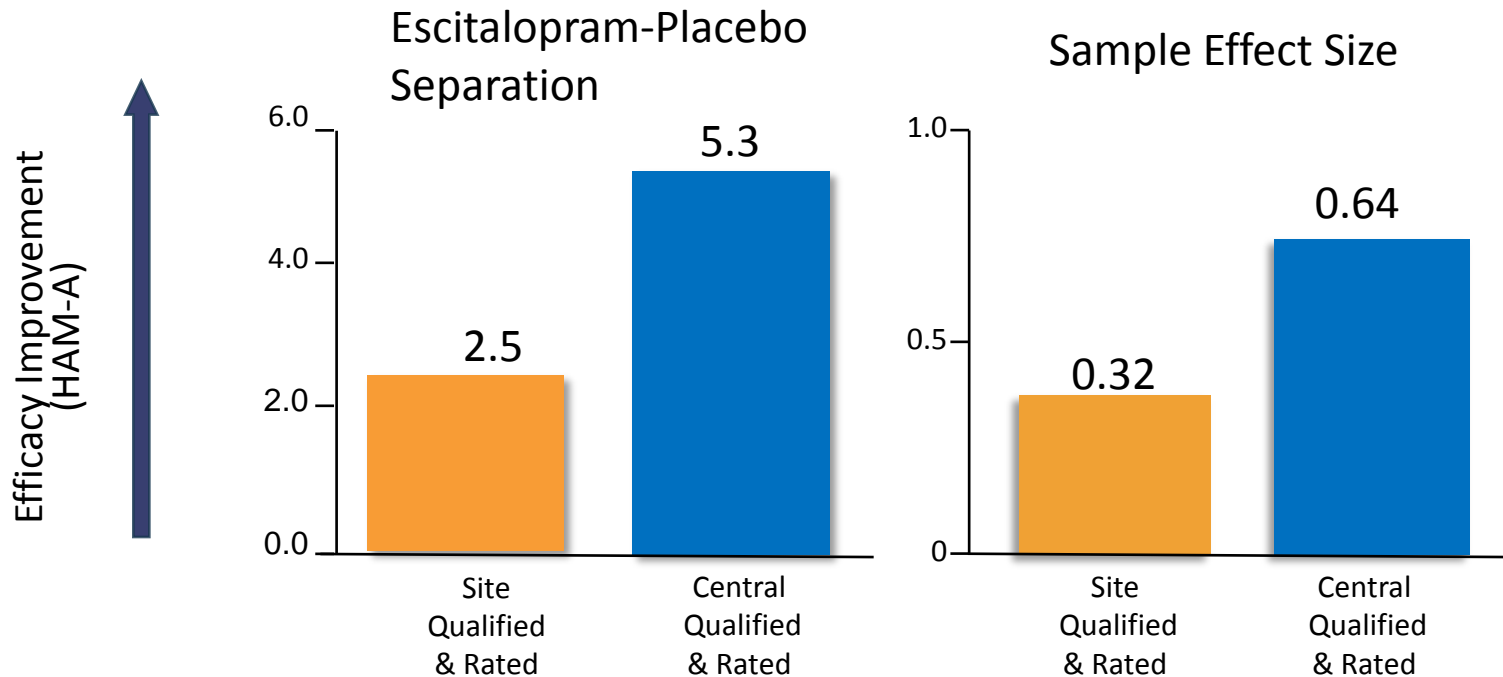
Централизованная обследование

Заслепленные, независимые центральные реитеры проводят оценку пациентов удаленно, в режиме видео- и теле-конференций:

- Централизованные обследования проводятся на ключевых визитах;
- В ходе всего исследования поддерживается «заслепление» и независимость экспертов;
- Небольшая группа реитеров позволяет выполнять калибровку и достигать высокой степени стандартизации процедур.



Возрастание величины эффекта препарата (исследование ГТР)



С ростом величины эффекта препарата увеличивается статистическая сила исследования

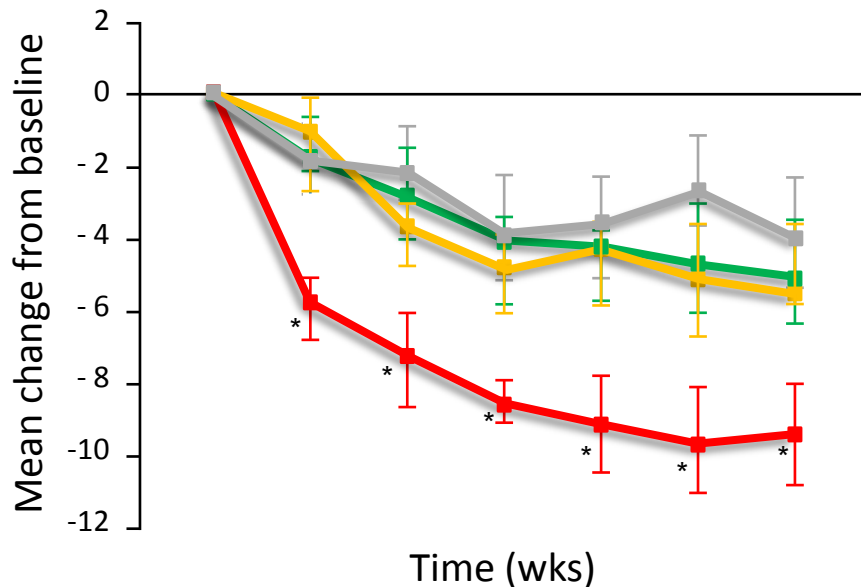
Coric, V., et al., 2008, ACNP annual meeting; Data on file.

50 sites, 8 weeks, site HAMA ≥ 18 at SCR & BL, BL $\leq 30\%$ lower than SCR, HAM-A anxiety & tension ≥ 2 and CGI-S ≥ 4 at SCR & BL; n= 98 pbo, n=97 pexacerfont, n= 47 escitalopram. Central rating by VTC.

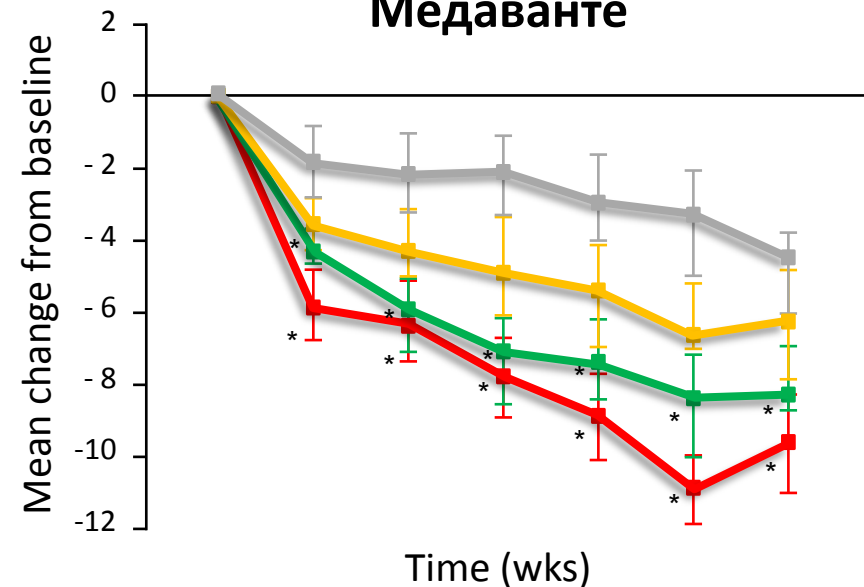
Возрастание величины эффекта препарата (исследование шизофрении)

- Отбор пациентов осуществлялся центральными рейтеерами;
- Центральные рейтеера определили сигнал для обеих доз исследуемого препарата, рейтеера центров – нет.

BPRS Total (ANCOVA-mITT-LOCF)
Локальные рейтеера



BPRS Total (ANCOVA-mITT-LOCF)
Централизованные рейтеера
Медаванте

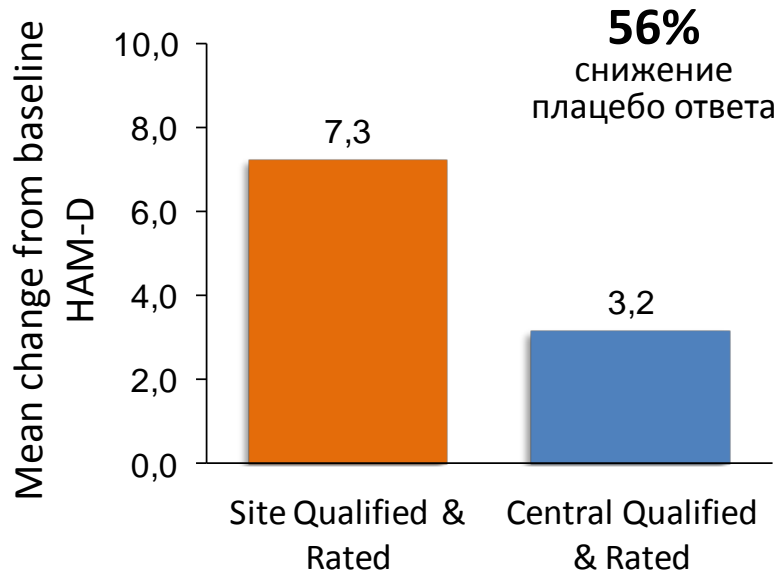


■ Placebo
 ■ Test Drug 1
 ■ Test Drug 2
 ■ Olanzapine (Active Comparator Arm)

Williams, JBW et al. (2010). The Importance of Quality in Post-baseline Assessments in CNS Trials. Presented at ISCTM Autumn Conference 2010, Baltimore, MD N=313 with equal randomization; 6 weeks; inclusion PANSS ≥ 70 and ≤ 120 by Central raters; 35 sites, 18 central raters by VTC.

Уменьшение плацебо-ответа (исследования БДР и ГТР)

**PRECISE MDD Study¹
Placebo Response**

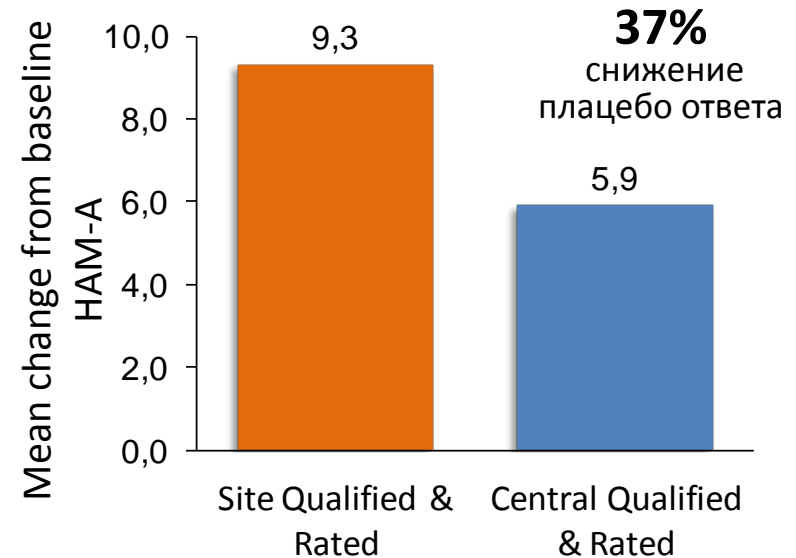


p = 0.001 **n = 51**

Standard Deviation:

Site Qualified & Rated (n = 13)	5.99
Central Qualified & Rated (n = 8)	6.60

**SEPRACOR GAD Study²
Placebo Response**



p < 0.001 **n = 220**

Standard Deviation:

Site Qualified & Rated (n = 122)	6.20
Central Qualified & Rated (n = 22)	5.60

¹ Kobak, KA et al. (2010). Site versus Centralized Raters in a Clinical Depression Trial: Impact on Patient Selection and Placebo Response. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 30 (2) 193-1972

² Williams, JBW et al. (2010). Placebo Response Assessed by Site and Remote Blinded Centralized Raters in a GAD Trial. Presented at NCDEU Annual Meeting, Boca Raton, FL

Независимость

- Отсутствие давления на этапе скрининга;
- Включение подходящих пациентов;
- Объективная оценка;

Заслепление

- Включение подходящих пациентов;
- Объективная оценка;
- Невозможность «Функционального расслепления»;

Согласованность процедур

- Высокая точность оценки;
- Высокая степень стандартизации;
- Высокая однородность.

Спасибо!