

## 7. poglavje

# SODOBNI DIZAJNI KLINIČNEGA PRESKUŠANJA

**Boštjan Šeruga**

## Uvod

Standardni pristop v razvoju novih protirakavih zdravil temelji na stopenjskem kliničnem preskušanju od zgodnjih faz kliničnega preskušanja do registracijskih kliničnih raziskav faze III, kot je opisano v poglavju 6. Žal delež negativnih kliničnih raziskav faze III, ki naj bi sicer vodile v odobritev novih protirakavih zdravil, znaša približno 50 %. Očitno imajo s sedanjim pristopom zgodnje faze kliničnega preskušanja slabo specifičnost za napoved klinično pomembnih koristi novih protirakavih zdravil. Zaradi visokega deleža negativnih kliničnih raziskav faze III so številni bolniki, ki v takih raziskavah sodelujejo, izpostavljeni neučinkovitim (ali celo škodljivim) oblikam zdravljenja, neustrezno pa so v takih raziskavah uporabljeni tudi številni drugi viri, npr. finančni. Boljše razumevanje biologije raka je nedavno vodilo v razmah številnih bioznačevalcev in terapevtskih možnosti, ki učinkujejo na različne

načine in na različne tarče v rakavi celici. Standardni pristop v razvoju novih zdravil, ki običajno temelji na histološkem podtipu raka, ni optimalen v dobi molekularne fenotipizacije raka. V nadaljevanju so predstavljeni sodobni dizajni kliničnega preskušanja, katerih glavna cilja sta hitrejši in učinkovitejši klinični razvoj novih protirakavih zdravil.

## Prilagodljiv dizajn

Po opredelitvi je **prilagodljiv dizajn** (angl. adaptive design) kliničnega preskušanja tisti, ki v neki časovni točki kliničnega preskušanja na osnovi do tedaj zbranih podatkov v raziskavi omogoča vnaprej opredeljeno spremembo enega ali več vidikov dizajna raziskave in pri tem ne ogroža integritete in veljavnosti (validnosti) raziskave. V raziskavi I-SPY2 pri bolnicah z različnimi biološkimi podtipi zgodnjega raka dojke na primer preskušajo različne oblike novih predoperativnih sistemskih zdravljenj. Prilagodljiv dizajn te raziskave omogoča, da so na novo vključene bolnice z večjo verjetnostjo randomizirane v tisto skupino z intervencijo, ki jim omogoča večjo verjetnost odgovora na zdravljenje. Prilagodljiv dizajn omogoča fleksibilen in učinkovit način izvedbe klinične raziskave.

Prednosti takega dizajna so naslednje:

- izboljšana statistična moč,
- potreba po manjšem vzorcu preiskovancev in posledično nižji stroški raziskave,
- več preiskovancev je možno zdraviti z učinkovitejšim zdravljenjem,
- možno je prepoznati učinkovita zdravila za posamezne podskupine bolnikov z določenim molekularnim fenotipom in
- skrajšan čas kliničnega razvoja novih zdravil.

## Glavni protokol

**Glavni protokol** (angl. main protocol), znan tudi kot **master protokol**, se nanaša na raziskave, ki sočasno preskušajo različne vrste zdravljenj bodisi samostojno bodisi v kombinacijah pri bolnikih z eno ali različnimi vrstami raka. Takšen protokol je vseobsegajoč, z njim pa se prav tako izognemo potrebi po razvoju več posameznih, ločenih protokolov za različna klinična preskušanja. Glavni protokol ima tako pred posameznimi protokoli kliničnih raziskav dve pomembni prednosti:

- povečana je operativna učinkovitost raziskav, saj z glavnim protokolom vzpostavimo enotno raziskovalno infrastrukturo (npr. enotno izbiro centrov, v katerih preskušanja potekajo, poenotimo postopke presejanja bolnikov in upravljanja raziskovalnih podatkov, administrativne postopke, vključno z etičnim presojanjem);
- enotna (skupna) kontrolna skupina bolnikov znotraj glavnega protokola omogoči, da so bolniki z večjo verjetnostjo randomizirani v eno od skupin, ki prejema novo zdravljenje v preskušanju.

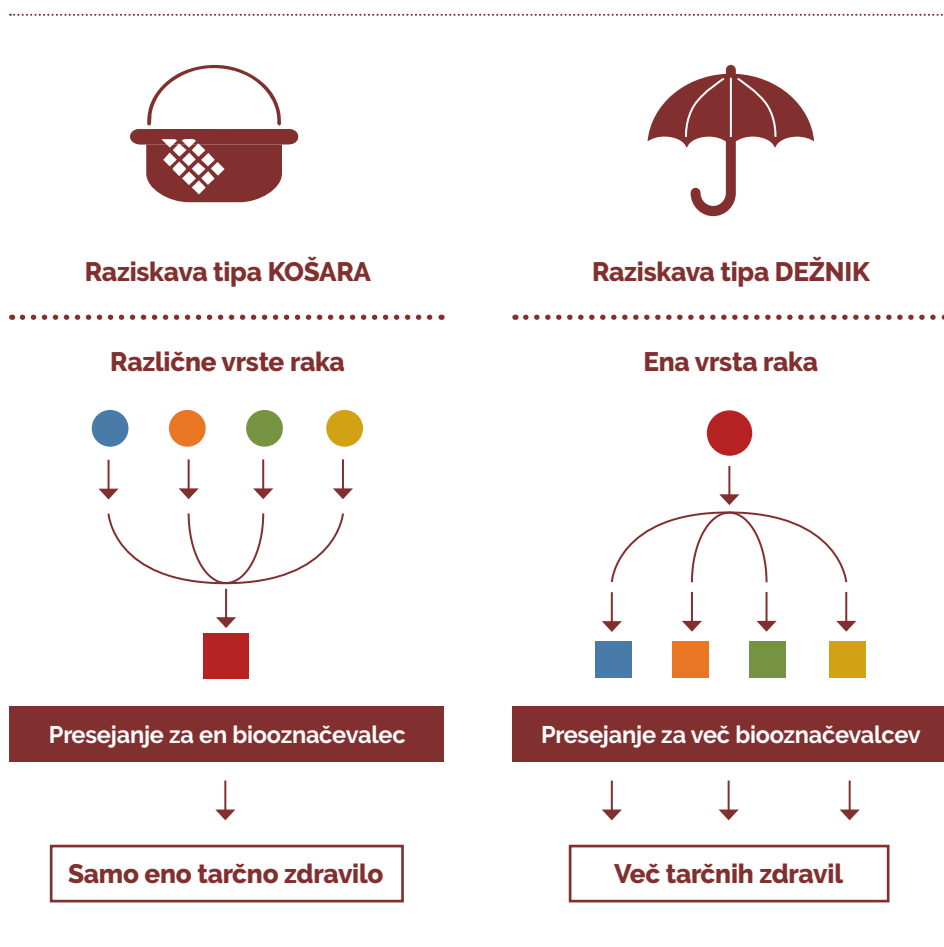
Pogosti dizajni glavnega protokola vključujejo **raziskave tipa košare** (angl. basket trial), **dežnika** (angl. umbrella trial) in **platforme** (angl. platform trial).

## Raziskave tipa košara

Raziskava tipa košara preskuša **eno protirakavo zdravilo ali eno kombinacijo protirakavih zdravil** pri bolnikih z **različnimi vrstami raka**. Raziskava tipa košara preverja hipotezo, da prisotnost specifične molekularne tarče (bioznačevalca) napoveduje odgovor na ustrezno zdravilo ali kombinacijo zdravil, usmerjeno proti tej tarči (Slika 1). Ta dizajn je idealen za preskušanje protirakavih zdravil, za katere so tarče v populaciji bolnikov redke. Klinična raziskava VE-BASKET je na primer preskušala učinkovitost tarčnega zdravila vemurafenib, ki se sicer uporablja pri bolnikih z malignim melanomom, pri 122 bolnikih z BRAF V600 pozitivnimi raki, ki niso imeli malignega melanoma. Na osnovi te raziskave je bil vemurafenib odobren za uporabo pri redki bolezni Erdheim-Chester (oblika histiocitoze), kar je bila prva odobritev nekega zdravila na osnovi raziskave tipa košara. Na osnovi pozitivnih rezultatov

raziskave tipa košara sta bila odobrena tudi pembrolizumab pri bolnikih z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo oziroma pomanjkanjem beljakovin za popraviljanje neujemanja DNK (angl. mismatch repair deficiency, MMRd) (raziskava KEYNOTE 158) in larotrectinib pri bolnikih s fuzijo v genu za nevrotropno tirozinsko receptorsko kinazo tipa 1 – 3 (angl. Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase, NTRK) (raziskava NAVIGATE), in to neodvisno od histološkega podtipa raka. Protirakavo zdravljenje, ki temelji na določeni genski aberaciji v tumorskem tkivu, in ne na mestu izvora ali histološkem podtipu raka, imenujemo **za tumor agnostično zdravljenje** (angl. tumor-agnostic therapy).

**Slika 1. Raziskave tipa košara in dežnik**



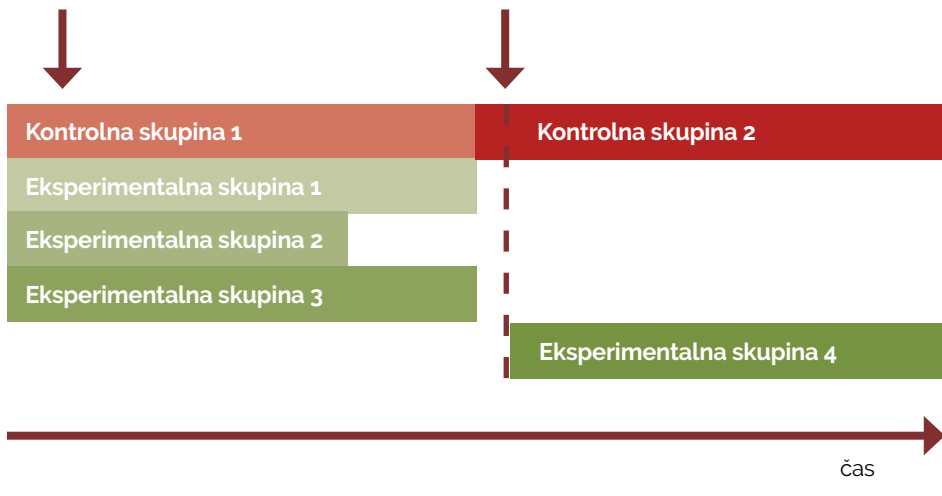
## Raziskave tipa dežnik

Za razliko od raziskave tipa košara raziskava tipa dežnik preskuša **več različnih protirakavih zdravil ali njihovih kombinacij** pri bolnikih z **enim histološkim podtipom raka**. Ta tip raziskave proučuje molekularno heterogenost znotraj določene vrste ali histološkega podtipa raka, na osnovi katere se potem preskušajo različne vrste zdravljenj (Slika 1). Primerne so predvsem za rake, pri katerih so znane številne molekularne terapevtske tarče, kot na primer pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (npr. protokol ALCHEMIST).

## Raziskave tipa platforma

Raziskava tipa platforma zagotavlja infrastrukturo, s pomočjo katere je mogoče preskušati **več različnih novih oblik zdravljenja ali njihovih kombinacij pri eni ali več vrstah raka**. Običajno gre za randomizirane raziskave, ki imajo eno kontrolno skupino in več skupin z intervencijo. Vsaka od skupin z intervencijo je v izidu, ki nas zanima (npr. celokupno preživetje), primerjana s kontrolno skupino. Pravzaprav gre za nadgradnjo prilagodljivih dizajnov z več skupinami (angl. multiarm) in različnimi stopnjami (angl. multistage). Primer tovrstne klinične raziskave predstavlja že omenjena klinična raziskava pri zgodnjem raku dojk, I – SPY2 in STAMPEDE, klinična raziskava pri napredovalnem, na kastracijo občutljivem raku prostate. V taki raziskavi je možno intervencije, ki po vmesnih analizah ne obetajo dobrobiti, predčasno zaključiti, hkrati pa je možno naknadno pričeti s preskušanjem novih terapevtskih intervencij. V takih raziskavah je treba tudi upoštevati, da se lahko standardno zdravljenje, ki ga običajno prejemajo bolniki v kontrolni skupini, čez čas spremeni. Ob pričetku raziskave STAMPEDE leta 2005 je bilo na primer standardno zdravljenje za bolnike z napredovalim rakom prostate zgolj odtegnitev androgena (kastracijsko zdravljenje), približno 10 let pozneje pa je tudi na osnovi izsledkov same raziskave STAMPEDE standardno zdravljenje postala kombinacija kastracijskega zdravljenja in kemoterapije docetaksela oziroma antiandrogena naslednje generacije. Načeloma velja, da je treba skupino kontrolnih bolnikov vključiti v raziskavo sočasno s skupino bolnikov, ki prejmejo preskušano zdravljenje (Slika 2).

**Slika 2. Primer raziskave tipa platforma**



Iz Slike 2 je razvidno, da so bila ob zasnovi raziskave tri nova zdravljenja (eksperimentalne skupine 1–3) primerjana s standardnim zdravljenjem (kontrolna skupina 1). Novo zdravljenje, ki je bilo preskušano pozneje (eksperimentalna skupina 4), je bilo že primerjano z novim standardnim zdravljenjem (kontrolna skupina 2).

## Zaključek

Čeprav imajo sodobni dizajni kliničnega preskušanja številne prednosti, je izvedba tovrstnih raziskav zapletena. Zahteva dobro razvito raziskovalno infrastrukturo, običajno pa je v takih raziskavah potrebno tudi sodelovanje partnerjev iz farmacevtske industrije. Pričakovati je, da bomo v prihodnje še bolje razumeli biologijo raka, kar bo narekovalo vzporeden razvoj novih dizajnov kliničnih raziskav. Ti bodo vključevali tudi novonastajajoče koncepte, kot so celovito molekularno profiliranje, strojno učenje in podatki iz rutinske klinične prakse.

---

## Viri

1. Šeruga B, Ocana A, Amir E, Tannock I. Failures in Phase III: Causes and Consequences. *Clin Cancer Res.* 2015 Oct;21(20):4552–60.
2. Berry DA. Adaptive clinical trials in oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Nov;9(4):199–207.
3. Woodcock J, LaVange LM. Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med.* 2017 Jul;377(1):62–70.
4. Park JJH, Harari O, Dron L, Leste RT, Thorlund K, Mills EJ. An overview of platform trials with a checklist for clinical readers. *J Clin Epidemiol.* 2020 Sep;125:1–8.