



Γ΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

Ανάπτυξη νέων ογκολογικών φαρμάκων- Βασικές Αρχές Κλινικών Μελετών

Ανδριανή Χαρπίδου MD, Ph.D, FCCP

Πνευμονολόγος

Αν. Καθηγήτρια ΕΚΠΑ

Υπεύθυνη Τμήματος Κλινικών Μελετών Γ΄ Παθολογική Κλινική
και Ομώνυμο Εργαστήριο ΕΚΠΑ
dcharpidou@yahoo.gr



Γ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

Πεδία συζήτησης:

- ***Τι είναι κλινικές δοκιμές***
- ***Τα είδη των κλινικών δοκιμών ανάλογα με το κλινικό και επιστημονικό τους στόχο***
- ***Βασικές αρχές σχεδιασμού κλινικών δοκιμών***
- ***Πρακτικά παραδείγματα για την ερμηνεία, την χρήση και την αξιοποίηση των κλινικών μελετών***



EVIDENCE BASED MEDICINE

Levels of Evidence

Level	Description
Ia	Evidence from meta-analysis of randomized clinical trials
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trials
IIa	Evidence from at least one well designed controlled study without randomization
IIb	Evidence from at least one well designed quasi-experimental study
III	Evidence from well designed non-experimental descriptive studies such as comparative studies, correlation studies or case studies
IV	“Eminence based” opinion



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Στόχος

Σκοπός

Τι, Γιατί;

Πώς



Κλινικές Δοκιμές

- Επιπλέον Επιστημονική Γνώση
- Αποτελεσματικότερες Θεραπείες με λιγότερες παρενέργειες
- Θεραπεία των ασθενών μας γρήγορα και σωστά
- Ακαδημαϊκή καταξίωση για εμάς και τα Επιστημονικά μας Ιδρύματα
- Φαρμακοβιομηχανίες: Έγκριση των φαρμάκων τους από τις ελεγκτικές αρχές



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ



Κλινικές Δοκιμές

- Επιπλέον Επιστημονική Γνώση
- Αποτελεσματικότερες Θεραπείες με λιγότερες παρενέργειες
- Θεραπεία των ασθενών μας γρήγορα και σωστά
- Ακαδημαϊκή καταξίωση για εμάς και τα Επιστημονικά μας Ιδρύματα
- Φαρμακοβιομηχανίες: Έγκριση των φαρμάκων τους από τις ελεγκτικές αρχές

Όφελος και για το κράτος: Εισροή εσόδων,
Υψηλού επιπέδου επιμόρφωση και στελέχωση
Εξοπλισμός νοσοκομείων,
Εξαφάνιση ανισοτήτων στην περίθαλψη.



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

ΑΦΟΡΟΥΝ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Μη Παρεμβατικές *Επιδημιολογία, Αιτιολογία, Πρόγνωση*

- Cohort Trials (Ομάδες Συνοχής)
- Case-Control Studies (Συγκριτικές Μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση)

Παρεμβατικές

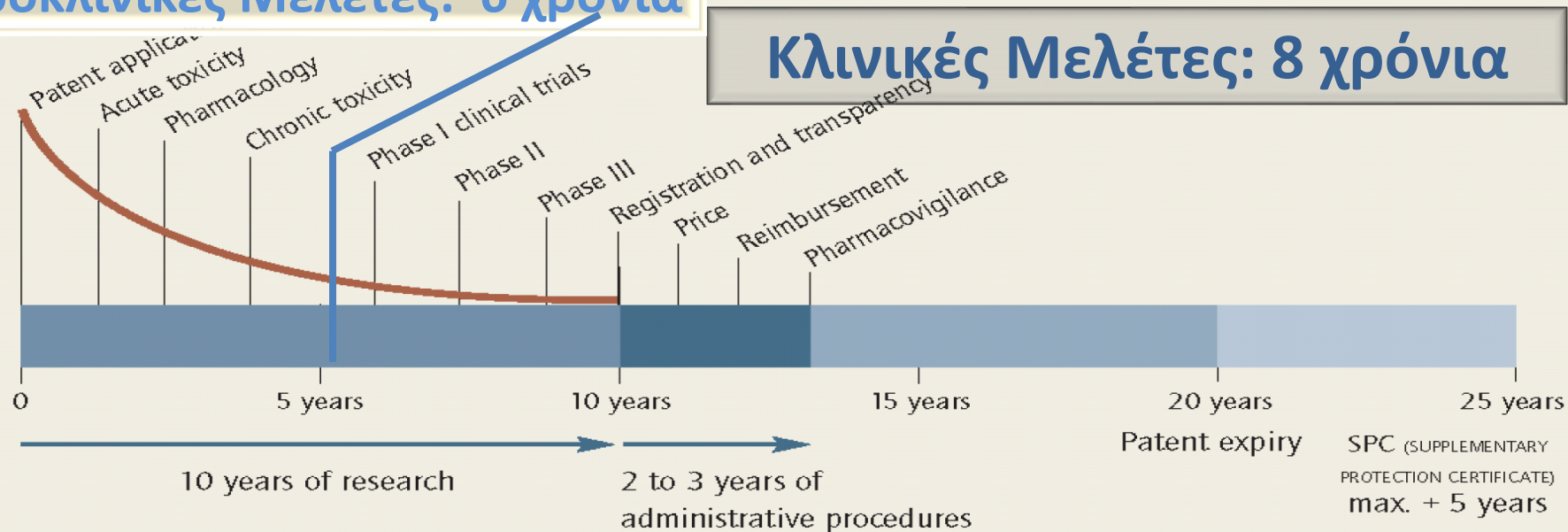
- Phase 0
- Phase I
- Phase II
- Phase III
- Phase IV



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Προκλινικές Μελέτες: 6 χρόνια

Κλινικές Μελέτες: 8 χρόνια



Source: Recherche & Vie, LIM (AGIM)



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

**Never
randomized**

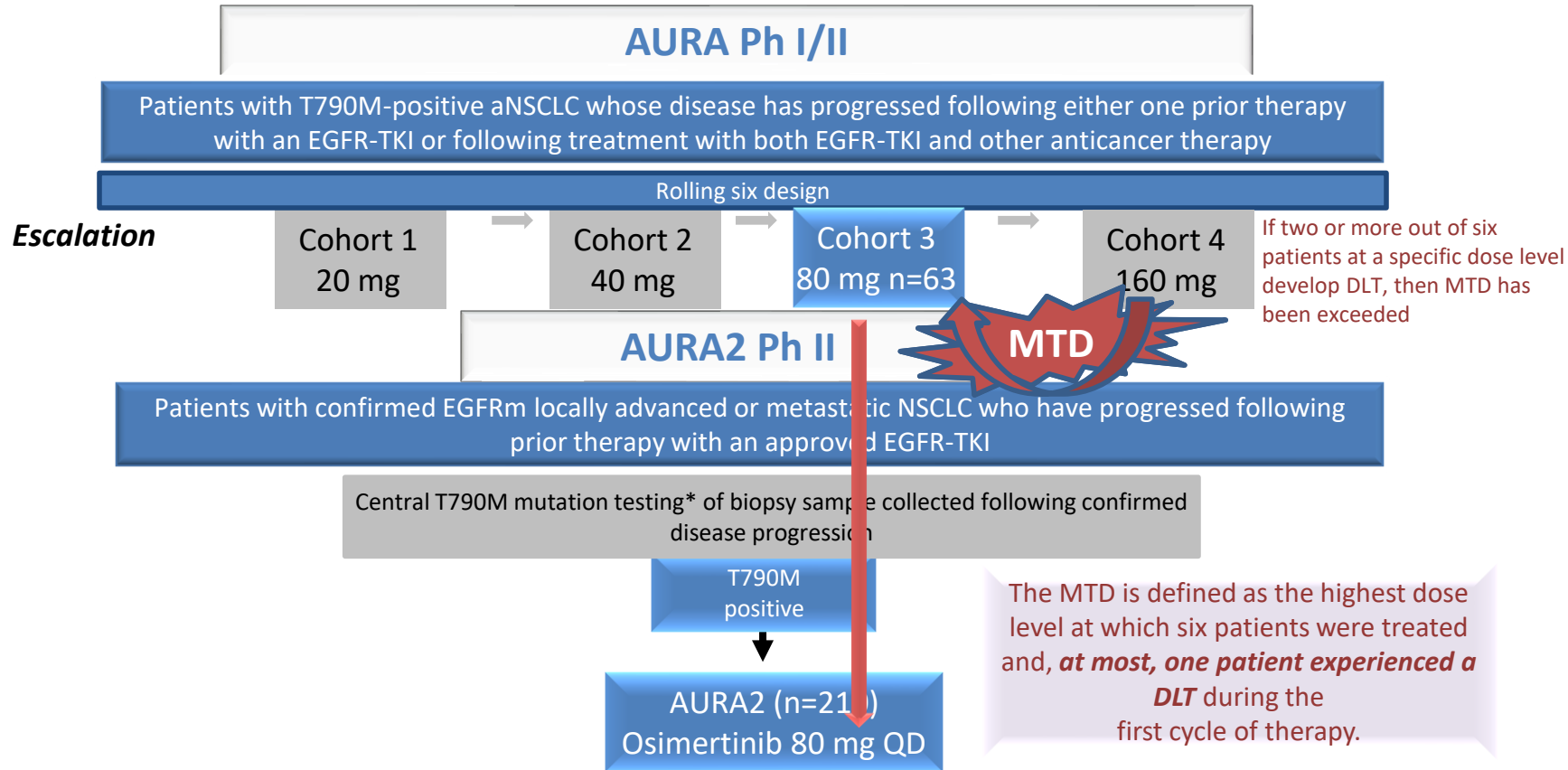
**In healthy or
non-healthy volunteers
(disease under investigation)**

Phase I	<u>Dose</u>	--Pharmacokinetics -Metabolism - Toxicity and dose-limited toxicity -Maximum tolerated dose (MTD) -Schedule -Pharmacogenomics/Biomarkers
Phase 0	Exploratory	PK, Distribution in tissue

Phase 0 studies usually only involve a small number of people and they only have a very small dose of a drug. The dose of the drug is too small to treat, but it's also less likely to have side effects.



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ





ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

**Can be randomized
or not**

Phase II	Therapeutic Activity (<u>δραστηκότητα</u>) In a small group of patients, 10- 100pts	-Response Rate -Toxicity Biomarkers
Phase I	<u>Dose</u>	--Pharmacokinetics -Metabolism Toxicity and dose-limited toxicity -Maximum tolerated dose (MTD) -Schedule -Pharmacogenomics/Biomarkers
Phase 0	Exploratory	PK, Distribution in tissue



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

**Always
randomized**

↗ Compared IP with placebo/standard drug

↗ Multicentric

↗ Initiate approvals from authorities

Phase III

Clinically important activity
(αποτελεσματικότητα)

-Primary end point (OS, COPD exacerbation, CRP,
-QoL
-Cost-benefit analysis

Phase II

Therapeutic Activity
(δραστικότητα)

-Response
-Toxicity

Phase I

Dose

--Pharmacokinetics
-Metabolism
Toxicity and dose-limited toxicity
-Maximum tolerated dose (MTD)
-Schedule
-Pharmacogenomics/Biomarkers

Phase 0

Exploratory

PK, Distribution in tissue



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Phase IV
Post
marketing

Pharmacovigilance
Φαρμακοεπαγρύπνηση

- Late toxicity
- Cross-over reactions
- New actions

Phase III

Clinically important activity

- Primary end point (OS, COPD exacerbation, CRP,
- QoL
- Cost-benefit analysis

Phase II

Therapeutic Activity

- Response Rate
- Toxicity

Phase I

Dose

- Pharmacokinetics
- Metabolism
- Toxicity and dose-limited toxicity
- Maximum tolerated dose (MTD)
- Schedule
- Pharmacogenomics/Biomarkers**

Phase 0

Exploratory

PK, Distribution in tissue



Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK



Merryn Voysey*, Sue Ann Costa Clemens*, Shabir A Madhi*, Lily Y Weckx*, Pedro M Folegatti*, Parvinder K Aley, Brian Angus, Vicky L Baillie, Shaun L Barnabas, Qasim E Bhorat, Sagida Bibi, Carmen Briner, Paola Cicconi, Andrea M Collins, Rachel Colin-Jones, Clare L Cutland, Thomas C Darton, Keertan Dheda, Christopher J A Duncan, Katherine R W Emary, Katie J Ewer, Lee Fairlie, Saul N Faust, Shuo Feng, Daniela M Ferreira, Adam Finn, Anna L Goodman, Catherine M Green, Christopher A Green, Paul T Heath, Catherine Hill, Helen Hill, Ian Hirsch, Susanne H C Hodgson, Alane Izu, Susan Jackson, Daniel Jenkin, Carina C D Joe, Simon Kerridge, Anthonet Koen, Gaurav Kwatra, Rajeka Lazarus, Alison M Lawrie, Alice Lelliott, Vincenzo Libri, Patrick J Lillie, Raburn Mallory, Ana V A Mendes, Eveline P Milan, Angela M Minassian, Alastair McGregor, Hazel Morrison, Yama F Mujadidi, Anusha Nana, Peter J O'Reilly, Sherman D Padayachee, Ana Pittella, Emma Plested, Katrina M Pollock, Maheshi N Ramasamy, Sarah Rhead, Alexandre V Schwarzbald, Nisha Singh, Andrew Smith, Rinn Song, Matthew D Snape, Eduardo Sprinz, Rebecca K Sutherland, Richard Tarrant, Emma C Thomson, M Estée Török, Mark Toshner, David P J Turner, Johan Vekemans, Tonya L Villafana, Marion E E Watson, Christopher J Williams, Alexander D Douglas*, Adrian V S Hill*, Teresa Lambe*, Sarah C Gilbert*, Andrew J Pollard* on behalf of the Oxford COVID Vaccine Trial Group†



Summary

Background A safe and efficacious vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), if deployed with high coverage, could contribute to the control of the COVID-19 pandemic. We evaluated the safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine in a pooled interim analysis of four trials.

Methods This analysis includes data from four ongoing blinded, randomised, controlled trials done across the UK, Brazil, and South Africa. Participants aged 18 years and older were randomly assigned (1:1) to ChAdOx1 nCoV-19 vaccine or control (meningococcal group A, C, W, and Y conjugate vaccine or saline). Participants in the ChAdOx1 nCoV-19 group received two doses containing 5×10^{10} viral particles (standard dose; SD/SD cohort); a subset in the UK

Lancet 2021; 397: 99–111

Published Online

December 8, 2020

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at thelancet.com on January 7, 2021



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Phase IV - Post marketing

 An official website of the European Union [How do you know?](#) ▼



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Search[Medicines](#) ▼[Human regulatory](#) ▼[Veterinary regulatory](#) ▼[Committees](#) ▼[News & events](#) ▼[Partners & networks](#) ▼[About us](#) ▼

AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets

[◀ Share](#)

News 07/04/2021

EMA confirms overall benefit-risk remains positive

EMA's safety committee ([PRAC](#)) has concluded today that unusual blood clots with low blood platelets should be listed as very rare side effects of Vaxzevria (formerly COVID-19 Vaccine AstraZeneca).

In reaching its conclusion, the committee took into consideration all currently available evidence, including the advice from an ad hoc expert group.

EMA is reminding healthcare professionals and people receiving the vaccine to remain aware of the possibility of very rare cases of blood clots combined with low levels of blood platelets occurring within 2 weeks of



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Phase IV - Post marketing

THE LANCET

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

- ☀️ Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III
- ☀️ 23.848 συμμετέχοντες
- ☀️ Γεωγραφικοί περιορισμοί

 An official website of the European Union How do you know? ▾



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

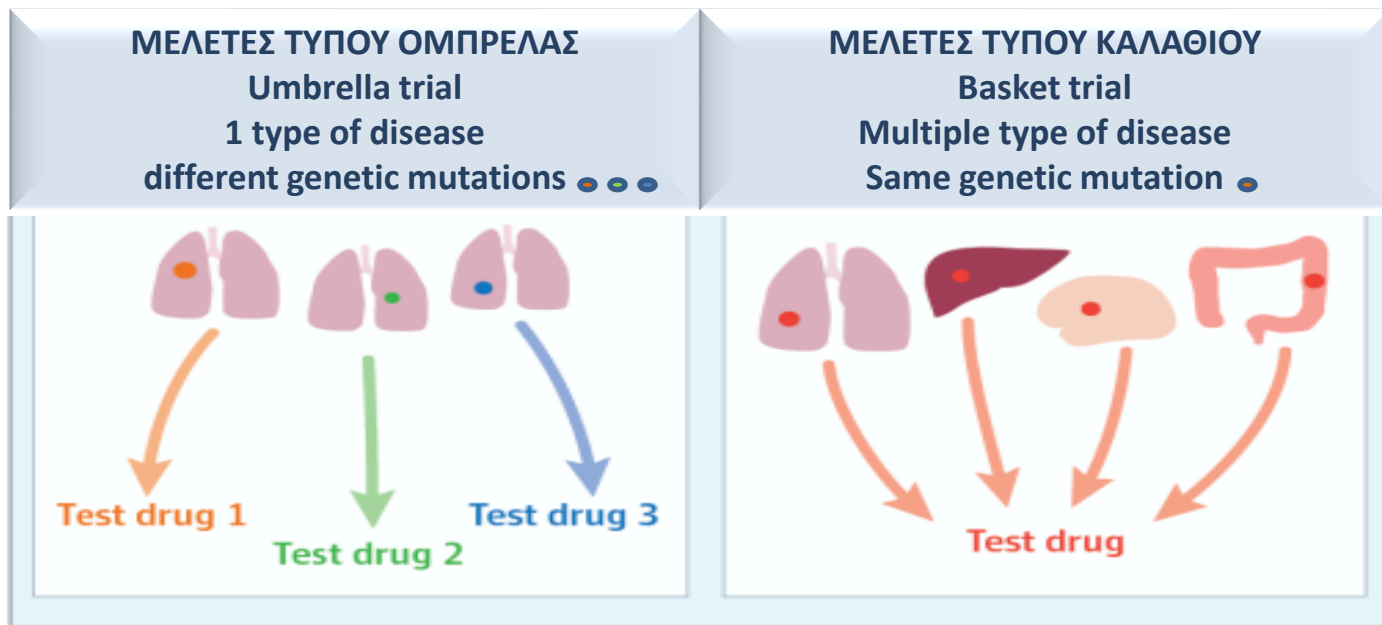
The Committee carried out an in-depth review of 62 cases of cerebral venous sinus thrombosis and 24 cases of splanchnic vein thrombosis reported in the EU drug safety database ([EudraVigilance](#)) as of 22 March 2021, 18 of which were fatal.¹ The cases came mainly from spontaneous reporting systems of the EEA and the UK, where around 25 million people had received the vaccine.

COVID-19 is associated with a risk of hospitalisation and death. The reported combination of blood clots and low blood platelets is very rare, and the overall benefits of the vaccine in preventing COVID-19 outweigh the risks of side effects.

- 🌐 Real world data
- 🌐 25.000.000 εμβολιασμοί
- 🌐 Χωρίς γεωγραφικούς περιορισμούς

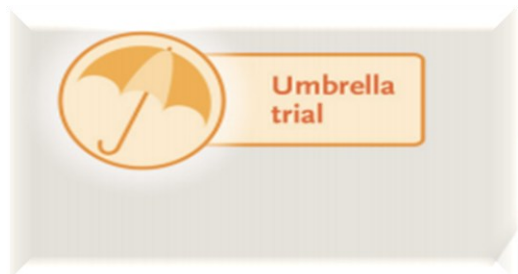


ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΔΟΚΙΜΩΝ





ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΔΟΚΙΜΩΝ



Relatively improved prognostic homogeneity
(all patients from same tumor group)



- Larger size
- Longer duration
- Difficulty enrolling rare molecular subtypes
- Susceptibility to changes in the “treatment landscape” during the trial

- Usually early phase, single-arm sub-studies
- Design: often single stage or Simon two-stage with futility stopping
- Preliminary target-treatment hypotheses
- Objective: identify large, unambiguous signals of activity based on molecular features (rather than tumor type)
- “Success” within a sub-study may lead to larger confirmatory study
- Usually 20-30 patients per “basket” or molecular sub-study

Research Area:

Solid Tumors



Amgen Study ID Number: 20210104
NCT Number: 05325866

Bemarituzumab

FORTITUDE-301: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Basket Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bemarituzumab Monotherapy in Solid Tumors With FGFR2b Overexpression

Key Summary Point:

This is a phase 1b/2 study to evaluate the safety and efficacy of bemarituzumab monotherapy in solid tumors with FGFR2b overexpression.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΑΛΑΘΙΟΥ

Basket trial

Multiple type of disease

Same genetic mutation

Bemarituzumab

Key Inclusion Criteria:

- Age ≥ 18 years with histologically or cytologically confirmed cancer of one of the following types, relapsed or refractory after at least 1 prior therapeutic regimen in advanced/metastatic setting, as specified below:
 - ≥ 1 line of therapy for HNSCC, intrahepatic cholangiocarcinoma, platinum-resistant ovarian epithelial cell carcinoma (including fallopian tube cancers and primary peritoneal cancers), endometrial adenocarcinoma, cervical carcinoma, and other solid tumors
 - ≥ 2 lines of therapy for TNBC
 - Lung adenocarcinoma: at least platinum-based chemotherapy, checkpoint inhibitor, and targeted therapy
- Disease that is unresectable, locally advanced, or metastatic (not amenable to curative therapy)
- FGFR2b overexpression as determined by centrally performed IHC testing
- Measurable disease by RECIST v1.1
- ECOG PS ≤ 1

NEA ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΔΟΚΙΜΩΝ



HUDSON: AN OPEN-LABEL, MULTI-DRUG, BIOMARKER-DIRECTED PHASE 2 STUDY IN NSCLC PATIENTS WHO PROGRESSED ON ANTI-PD-(L)1 THERAPY

Benjamin Besse¹, Mark M. Awad², Patrick M. Forde³, Michael Thomas⁴, Glenwood Goss⁵, Boaz Aronson⁶, Rosalind Hobson⁷, Emma Dean⁷, Jane Peters⁷, Sonia Iyer⁸, James Conway⁶, J. Carl Barrett⁸, Jan Cosaert⁷, Marlene Dressman⁶, Simon T. Barry⁷, John V. Heymach⁹

HUDSON: Phase II multi-arm umbrella study

- Locally advanced or metastatic NSCLC
- Previous platinum-based chemotherapy
- Failure of prior anti-PD-(L)1 immunotherapy
- Suitable for new tumor biopsy / biopsy post-progression on anti-PD-(L)1 therapy
- No targetable alterations in *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *MET*, or *RET*

Central molecular screen,[‡] **n = 255** (Jan 26, 2018–Apr 14, 2021)

Primary endpoint: ORR
Secondary endpoints:
DCR, PFS, OS, safety and tolerability

Group A: biomarker-matched, **n = 86**

HRRm Durvalumab + olaparib (PARPi), **n = 21**

LKB1 Durvalumab + olaparib (PARPi), **n = 21**

ATM Durvalumab + ceralasertib (ATRi), **n = 21***

ATM Single-agent ceralasertib (ATRi)*

CD73h Durvalumab + oleclumab (CD73 mAb), **n = 23**

HER2e Durvalumab plus trastuzumab deruxtecan (HER2i)[†]

HER2m

Group B: biomarker-non-matched, **n = 169**

Primary resistance (disease progression ≤ 24 weeks)[§]

Durvalumab + olaparib (PARPi), **n = 22**

Durvalumab + danvatirsen (STAT3i), **n = 23**

Durvalumab + ceralasertib (ATRi), **n = 20**

Durvalumab + oleclumab (CD73 mAb), **n = 9**

Acquired resistance (disease progression > 24 weeks)[§]

Durvalumab + olaparib (PARPi), **n = 23**

Durvalumab + danvatirsen (STAT3i), **n = 22**

Durvalumab + ceralasertib (ATRi), **n = 25**

Durvalumab + oleclumab (CD73 mAb), **n = 25**

Durvalumab + cediranib (VEGFi)[†]



Σχεδιασμός – Εκτέλεση Κλινικών Δοκιμών

Αρχές Ορθής Κλινικής Πρακτικής

Good Clinical Practice Guidelines

International Conference of Harmonization Harmonised Tripartite Guideline

Step 4, 1 May 1996 by ICH Steering Committee

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.



Σχεδιασμός – Εκτέλεση Κλινικών Δοκιμών

Αρχές Ορθής Κλινικής Πρακτικής

Good Clinical Practice Guidelines

International Conference of Harmonization Harmonised Tripartite Guideline
Step 4, 1 May 1996 by ICH Steering Committee

ICH-GCP 1996 καθόρισε:

Υποχρεώσεις του sponsor

Υποχρεώσεις του ερευνητή

*Υποχρεώσεις των επιτροπών δεοντολογίας και επιστημονικών
συμβουλίων*

Θέσπισε ελέγχους και τον τρόπο που πρέπει να γίνονται



Σχεδιασμός – Εκτέλεση Κλινικών Δοκιμών

Αρχές Ορθής Κλινικής Πρακτικής Good Clinical Practice Guidelines

International Conference of Harmonization Harmonised Tripartite Guideline
Step 4, 1 May 1996 by ICH Steering Committee

Voluntary

The Informed Consent Form (ICF) is the main source of information to those considering participation in a clinical research study and is used to document a participant's informed consent.





ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Good Clinical Practice Guidelines

6.	CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S).
6.1	General Information
6.2	Background Information
6.3	Trial Objectives and Purpose <i>Increase survival in resectable NSCLC</i>
6.4	Trial Design <i>Phase, endpoints, measurements to avoid bias, controlled, study population</i> ..
6.5	Selection and Withdrawal of Subjects <i>Inclusion exclusion, pts selection</i>
6.6	Treatment of Subjects <i>Doses, schedule, dose modification</i>
6.7	Assessment of Efficacy <i>Methods and intervals</i>
6.8	Assessment of Safety
6.9	Statistics



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

- **Στόχος (ENDPOINT)**
- **Είδος της μελέτης (φάση I, φάσης II, φάσης III)**
- **Από το επιστημονικό ενδιαφέρον**
 - (Ογκολογική → Overall Survival, Progression Free Survival
 - COPD → Αναπνευστικές δοκιμασίες, εξάρσεις της νόσου, νοσηλείες
 - Χειρουργική → Επιβίωση στις 30 ή 90 ημέρες μετά το χειρουργείο
 - Λοιμωξιολογική → Δείκτες φλεγμονής, ...επιβίωση...)
- **Από τις αρχές (ΕΜΕΑ, FDA)**

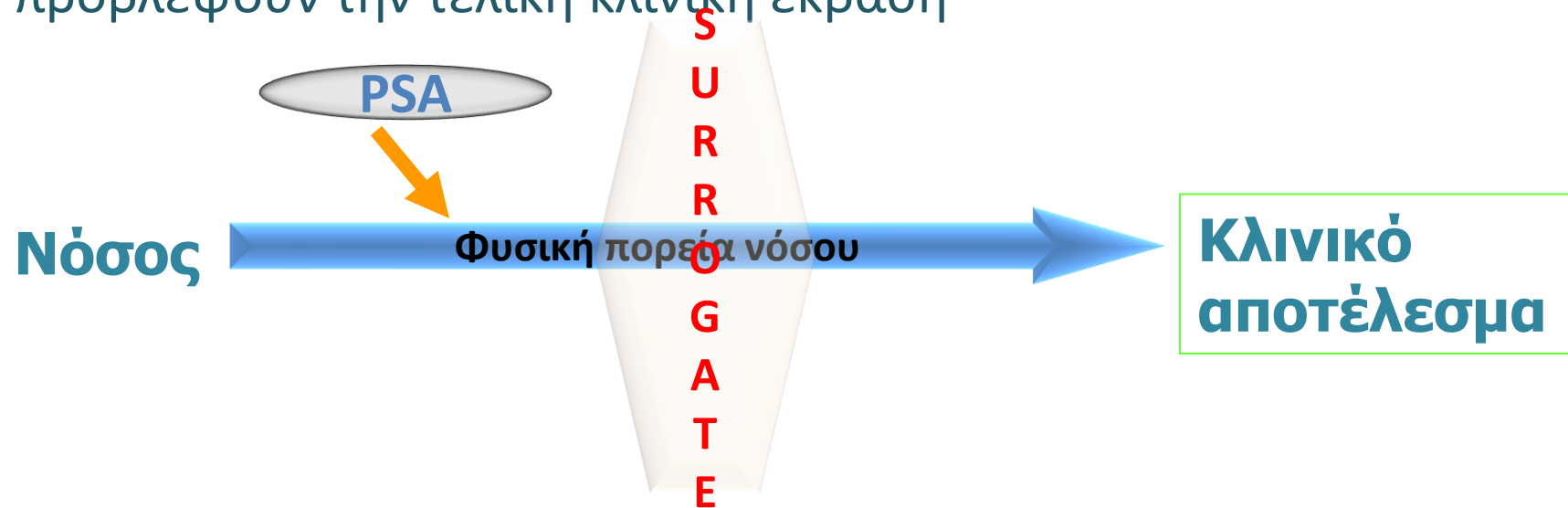




ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Surrogate endpoints

Υποκαταστάτες (ή αντικαταστάτες) που μπορούν να προβλέψουν την τελική κλινική έκβαση





ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Surrogate endpoints

Γιατί να χρησιμοποιήσουμε
Surrogate endpoints?



Μπορούν να μετρηθούν νωρίτερα
Πιο «βολικός» ή λιγότερο επεμβατική μέθοδος
Αποδεκτός για επιταχυνόμενη έγκριση «*accelerated approval*»

Πλεονεκτήματα ενός
surrogate endpoint?

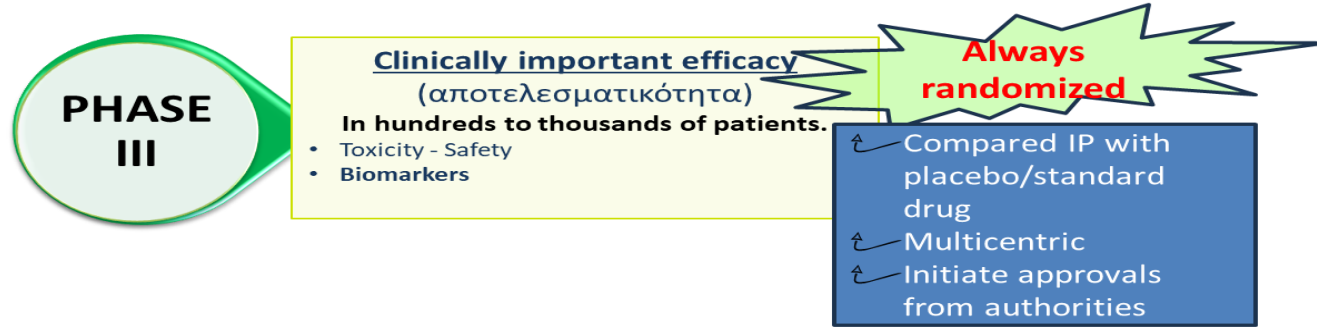


Μπορεί να μειώσει το μέγεθος του δείγματος
Μπορεί να μειώσει τη διάρκεια της μελέτης
Μπορεί να μειώσει το κόστος



Η διαφορά μεταξύ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ και
ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΟΥ σκοπού είναι όπως της επιταγής και
των μετρητών. Συχνά παίρνεις μία επιταγή νωρίτερα
και είσαι χαρούμενος αλλά μπορεί να είναι ακάλυπτη

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ



- Περιγραφή των μέτρων για ελαχιστοποίηση των bias
- Τυχαιοποίηση



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

- Περιγραφή των μέτρων για ελαχιστοποίηση των bias
 - Τυχαιοποίηση
 - **Blind (Τυφλοποίηση)**



*Unblinded
or Open Label*

All parties are aware of the treatment the participant receives

*Single blind
or single-masked*

Only the participant is unaware of the treatment they receive

*Double blind
or double-masked*

The participant and the clinicians / data collectors are unaware of the treatment the participant receives

Triple blind

Participant, clinicians / data collectors and outcome adjudicators / data analysts are all unaware of the treatment the participant receives

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

- Έλεγχος
...με
Καθιερωμένη Θεραπεία (αν υπάρχει)
ή
Εικονικό Φάρμακο (Placebo)

- Απομονώνουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα
- Ηθικές??

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Στατιστική

Τι θέλουμε να αποδείξουμε???

- Υπεροχή
- Ισοδυναμία (Non-inferiority)

Stricter p-value (0.001, 0.0001etc)

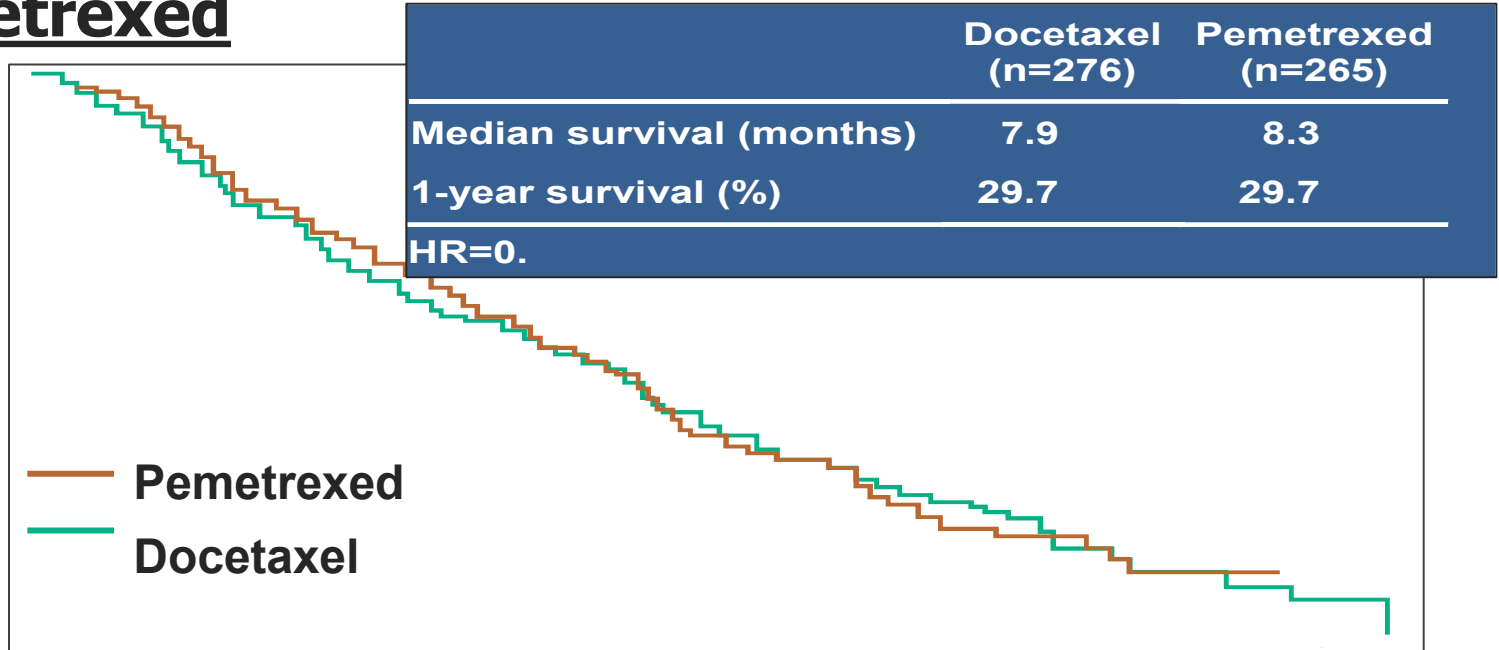
Απαιτείται πολύ μεγαλύτερο δείγμα

Έχουν νόημα όταν υποψιαζόμαστε ίδια δραστικότητα και μικρότερη τοξικότητα

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Non-Inferiority Trials (cont)

Pemetrexed



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Non-Inferiority Trials (cont)

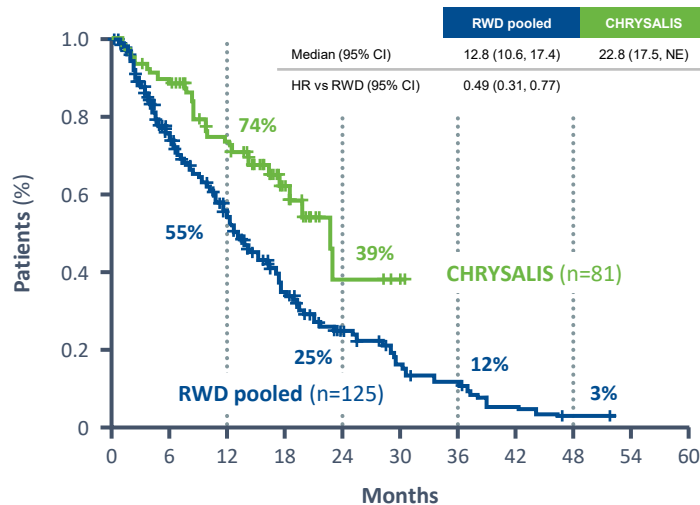
Grade 3 and 4 Hematologic Toxicity

	% of Pemetrexed Patients (n = 265)	% of Docetaxel Patients (n = 276)	<i>P</i> *
Neutropenia	5.3	40.2	< .001
Febrile Neutropenia	1.9	12.7	< .001
Neutropenia with infection	0.0	3.3	.004
Anemia	4.2	4.3	.99
Thrombocytopenia	1.9	0.4	.116

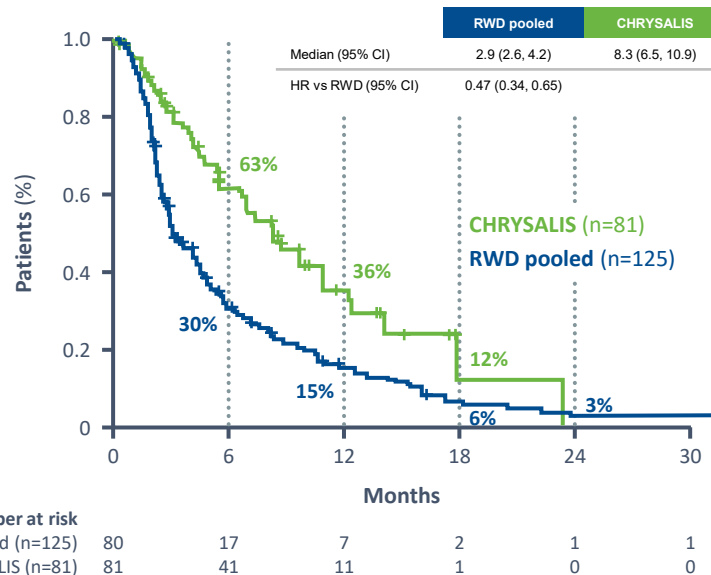
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Amivantamab compared with real-world therapies in patients with EGFR exon20ins+ NSCLC who have progressed after platinum doublet chemotherapy

OS – CHRYSALIS vs pooled RWD



PFS – CHRYSALIS vs pooled RWD



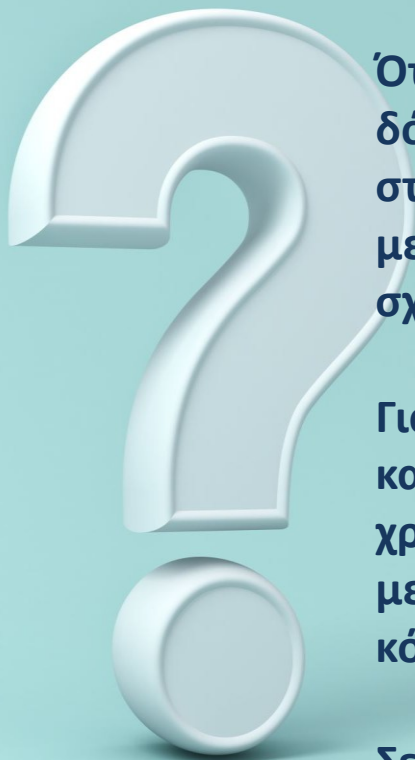
Patients treated with amivantamab had a 51% risk reduction in death (OS, HR [95% CI]: 0.49 [0.31, 0.77]) and a 53% risk reduction in progression or death (PFS, HR [95% CI]: 0.47 [0.34, 0.65]) vs pooled RWD



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

- Τι σημαίνουν με σειρά:
 - Μελέτη φάσης 0
 - Μελέτη φάσης I
 - Μελέτη φάσης II
 - Μελέτη φάσης III
 - Μελέτη φάσης IV
- Μελέτες Basket
- Μελέτες Umbrella- Platform Umbrella
- Μία γεύση από την χρήση των BD & RWD στην κλινικές μελέτες





Ποια(ες) είναι
τυχαιοποιημένες;

Όταν θέλω να βρω την
δόση ενός φαρμάκου
στον άνθρωπο, τι
μελέτη πρέπει να
σχεδιάσω;

Για να γραφτούν οι
κατευθυντήριες οδηγίες
χρησιμοποιούμε
μελέτες πραγματικού
κόσμου. Σωστό
Λάθος

Σε ποιες μελέτες
συναντάμε τον κανόνα
του rolling six;



Τι σημαίνουν με σειρά:

Μελέτη φάσης 0

Μελέτη φάσης I

Μελέτη φάσης II

Μελέτη φάσης III

Μελέτη φάσης IV

Μελέτες Basket

Μελέτες Umbrella- Platform Umbrella

Μία γεύση από την χρήση των BD
&RWD στην κλινικές μελέτες