

Возможности применения адаптивного дизайна в клинических исследованиях препаратов «next-in-class»

Н. В. Востокова^{1,2}, Ю. А. Трахтенберг¹, Е. А. Смолярчук², А. А. Свистунов²

¹ ООО «ИФАРМА», 143026, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 11.10.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Изучена возможность оптимизации методологии клинических исследований лекарственных препаратов «next-in-class» путем внедрения адаптивного дизайна. Препараты «next-in-class» — это оригинальные защищенные патентом препараты, действующие на известные биомешины и по структуре и механизму действия напоминающие уже существующие успешно зарекомендовавшие себя препараты. Результаты клинических исследований II–III фазы представлены на примере трех лекарственных препаратов различных фармакологических классов: ингибитор ДПП-4 (сахарный диабет 2 типа), ингибитор Ха фактора (профилактика ВТЭ) и ННИОТ (ВИЧ-инфекция). В исследованиях был применен адаптивный «бесшовный» двухэтапный дизайн. Во всех исследованиях тестировалась гипотеза неуступающей эффективности (non-inferiority) по сравнению с препаратами стандартной терапии. Благодаря применению адаптивного дизайна для ингибитора ДПП-4 в рамках одного исследования последовательно изучены эффективность и безопасность двух режимов лечения (моно- и комбинированная терапии); для ингибитора Ха фактора и ННИОТ на первом этапе исследования подобрана оптимальная доза, а на втором — оценены ее эффективность и безопасность. Для всех исследуемых препаратов была успешно доказана неуступающая эффективность по сравнению с существующими стандартами терапии. Путем внедрения адаптивного дизайна оптимизирована программа клинических исследований препаратов «next-in-class».

Ключевые слова: адаптивный дизайн; лекарственные препараты; препараты «next-in-class»; гипотеза неуступающей эффективности (non-inferiority); клинические исследования II–III фазы.

Библиографическое описание: Востокова НВ, Трахтенберг ЮА, Смолярчук ЕА, Свистунов АА. Возможности применения адаптивного дизайна в клинических исследованиях препаратов «next-in-class». Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 36–41.

Одним из целевых направлений развития российской фармацевтической промышленности на 2013–2020 годы является разработка следующих в классе препаратов (препараты «next-in-class» или «me-too») [1, 2]. Это оригинальные защищенные патентом препараты, действующие на известные биомешины и по структуре и механизму действия напоминающие уже существующие успешно зарекомендовавшие себя препараты. В отличие от разработки инновационных лекарственных средств с новым механизмом действия, разработку препарата «next-in-class» можно отнести к малорисковым R&D стратегиям, в первую очередь благодаря более высокой предсказуемости его эффектов у человека (по аналогии с препаратами той же группы), а также в связи с возможностью достижения большей эффективности и/или безопасности путем «доработки» оригинальной молекулы на этапе синтеза кандидата. Кроме того, данные проекты менее затратны и могут быть проведены в более сжатые сроки. Тем не менее, классическим подходом к разработке препаратов «next-in-class» является повторение клинической программы инновационного лекарства, что зачастую требует не меньших инвестиционных вложений и не позволяет значительно снизить стоимость выводимых на рынок препаратов-аналогов [3].

Таким образом, перед фармразработчиками стоит задача эффективного планирования программы клинических исследований препаратов «next-in-class» с целью обеспечения их приемлемой стоимости и скорейшего вывода на рынок.

АДАПТИВНЫЙ ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Внедрение адаптивного дизайна является одним из инновационных подходов, который позволяет проводить клинические исследования более эффективно (в более короткие сроки, с включением меньшего числа пациентов и т.п.) или повышать вероятность демонстрации эффекта препарата. В таких исследованиях предварительно запланирована возможность модифицировать какой-либо аспект дизайна или гипотезы на основании промежуточного анализа полученных данных [4–6].

Существующий в мире интерес к методологии адаптивного дизайна со стороны индустрии обусловлен в первую очередь потенциальной возможностью оптимизировать разработку препаратов по сравнению с классическим неадаптивным подходом [7]. Адаптивный инновационный подход может привести к более эффективному получению данных, повышению вероятности успеха в достижении целей исследования и улучшению понимания эффектов исследуемого препарата. Регуляторные органы разных стран также разделяют интерес к преимуществам адаптивного дизайна, однако выражают беспокойство по поводу некоторых аспектов такого подхода, в первую очередь в отношении возможного увеличения риска искажений и системных ошибок (bias) и, как следствие, неправильной интерпретации результатов исследований. Кроме того, определенную сложность вызывает выбор статистических методик для обеспечения целостности и достоверности данных в таких исследованиях [5, 6]. Тем не менее, тща-

тельно спланированные клинические исследования, включающие элементы адаптивного дизайна с предварительно запланированной модификацией изучаемых параметров на основании промежуточного анализа данных, могут повысить эффективность самих исследований и минимизировать риск получения ошибочных результатов. Адаптивный дизайн может стать ключом для решения проблемы оптимизации сроков и ресурсов, затрачиваемых при разработке препаратов «next-in-class».

Целью работы была оптимизация методологии клинических исследований лекарственных препаратов «next-in-class» путем внедрения адаптивного дизайна. В задачи работы входила разработка адаптивных дизайнов и проведение исследований II–III фазы в различных терапевтических областях в рамках программы клинической разработки данных ЛП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2012–2016 гг. в рамках программы трансфера технологий при финансировании Министерством промышленности и торговли были проведены клинические исследования трех лекарственных препаратов (ЛП):

- Госоглиптин — ингибитор ДПП-4 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа;
- Тиарексабан — прямой ингибитор Ха фактора свертывания с целью профилактики венозной тромбозии (ВТЭ) в ортопедии;
- Элпивири́н — нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Указанные ЛП являются следующими представителями в своих фармакологических классах. Для каждого препарата было разработано и проведено многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II–III фазы с целью регистрации в Российской Федерации.

Во всех трех клинических исследованиях был применен адаптивный «бесшовный» двухэтапный дизайн. В исследовании ингибитора ДПП-4 с помощью двухстадийного анализа была оценена эффективность и безопасность сначала монотерапии исследуемым препаратом (этап 1), а затем комбинированной терапии с Метформином (этап 2). В исследованиях ингибитора Ха фактора и ННИОТ на первом этапе на основании предварительного анализа проводился подбор оптимальной дозы; далее в исследование были включены дополнительные пациенты для оценки эффективности и безопасности выбранной дозы исследуемого препарата.

В исследованиях Госоглиптина и Элпивирина в качестве контроля использовались зарегистрированные в Российской Федерации ЛП тех же фармакологических классов: Вилдаглиптин из группы ингибиторов ДПП-4, Эфавиренз из группы ННИОТ; в исследовании Тиарексабана использовался Эноксапарин — низкомолекулярный гепарин, применяемый для профилактики ВТЭ в ортопедии.

Для оценки эффективности исследуемых ЛП тестировалась гипотеза неуступающей эффективности (non-inferiority) по сравнению с препаратами сравнения. Анализ проводился в общей популяции пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого ЛП и имеющих хотя бы одну оценку первичной конечной точки после исходной (MITT); в данную популяцию входили пациенты обоих этапов исследования.

Промежуточный анализ был предусмотрен в исследованиях Тиарексабана и Элпивирина — с целью выбора оптимальной дозы, в исследовании Госоглиптина — для оценки режима монотерапии.

Основные особенности дизайна и статистические параметры исследований представлены в таблице 1, а также на рисунках 1 и 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

SRX-1374-02 — «Многоцентровое открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности Госоглиптина в качестве монотерапии и в комбинации с Метформином по сравнению с Вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с Метформином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ранее не получавших лекарственной терапии» [8].

В исследование было включено 299 пациентов, подписавших информированное согласие: 149 пациентов в группу Госоглиптина и 150 пациентов в группу Вилдаглиптина. Промежуточный анализ данных, полученных от пациентов на неделе 12 исследования (этап монотерапии), показал, что в группе Госоглиптина снижение HbA1c составило минус 0,93 %, а в группе Вилдаглиптина минус 1,03 %. Разница между группами была минимальная (0,1 %), и Госоглиптин не уступал по эффективности препарату сравнения (правая граница 95 % ДИ левее 0,4 %), что было ожидаемо для препаратов с одинаковым механизмом действия.

После недели 12 тем пациентам, которые не достигли целевых показателей гликемии, был добавлен Метформин, и они продолжили лечение еще 24 недели (этап комбинированной терапии). После завершения исследования был проведен анализ первичной конечной точки. На неделе 36 снижение HbA1c в группе Госоглиптина составило минус 1,29 %, а в группе Вилдаглиптина минус 1,35 %. Разница между группами осталась минимальной (0,06 %), и Госоглиптин не уступал по эффективности препарату сравнения (правая граница 95 % ДИ левее 0,4 %). Таким образом, была установлена неуступающая эффективность Госоглиптина как в режиме монотерапии, так и в наиболее распространенной комбинации с Метформином.

CV-TRX-01 — «Многоцентровое рандомизированное пилотное клиническое исследование для подбора оптимальных дозировок и оценки безопасности и эффективности прямого ингибитора Ха фактора Тиарекса по сравнению с Эноксапарином в качестве средства профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при протезировании коленного сустава» [9].

На первом этапе в исследование было включено 92 пациента, подписавших информированное согласие, в том числе по 23 пациента в группы Тиарексабана, назначаемого в дозах 50 мг и 150 мг (соответственно), 22 пациента в группу Тиарексабана, назначаемого в дозе 100 мг, и 24 пациента в группу Эноксапарина, назначаемого в дозе 40 мг подкожно. По данным промежуточного анализа, в группах Тиарексабана 100 мг и 150 мг число ВТЭ не превышало максимально допустимый уровень, при этом Тиарексабан в дозе 100 мг продемонстрировал самый низкий риск кровотечений, что является важнейшим параметром безопасности у данной группы пациентов.

Таким образом, доза 100 мг была выбрана Комитетом по мониторингу данных для изучения на втором этапе.

После включения дополнительных 108 пациентов и завершения исследования был проведен анализ первичной конечной точки. Тиарексабан 100 мг не уступал по эффективности Эноксапарину, его преимущество составило 8,4 % (левая граница 95 % ДИ

правее минус 5 %). Данные эффективности Тиарексабана, полученные в этом исследовании, сопоставимы с данными других представителей группы прямых ингибиторов Ха фактора свертывания.

HIV-VM1500-04 — «Международное многоцентровое рандомизированное частично слепое клиническое исследование эффективности, безопасности и

Таблица 1

ОСОБЕННОСТИ ДИЗАЙНА И СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

	Госоглиптин	Тиарексабан	Элпивирин
Номер протокола	SRX-1374-02	CV-TRX-01	HIV-VM1500-04
Фаза	III	II	II–III
Номер и дата РКИ	№ 136 от 01 марта 2013 г.	№ 485 от 01 августа 2013 г.	№ 219 от 21 апреля 2014 г.
Дизайн	Многоцентровое открытое рандомизированное	Многоцентровое частично заслепленное (по дозам) рандомизированное	Многоцентровое частично заслепленное (по дозам) рандомизированное
Вид адаптации	Бесшовный дизайн для двух схем лечения	Бесшовный дизайн II–III фазы	Бесшовный дизайн II–III фазы
Этап 1	- Цель — оценка эффективности и безопасности монотерапии - Группы: Госоглиптин/Вилдаглиптин - ПКТ ΔHbA1c (H12-H0) $\alpha = 0,025$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $\text{CO} = 1,1$, $\delta = 0,4$ % (95 % ДИ) $n = 300$ (1:1)	- Цель — подбор дозы по предварительным данным эффективности и безопасности - Группы: Тиарексабан 50, 100 и 150 мг / Эноксапарин - ПКТ % ВТЭ (H6) $\alpha = 0,05$ % (двусторонняя), мощность 80 % - MiniMax модель Саймона, $p_0 = 60$ %, $p_1 = 85$ %, $r \leq 4/20$ $n = 80$ (1:1:1:1)	- Цель — подбор дозы по предварительным данным эффективности и безопасности - Группы: Элпивирин 20 и 40 мг / Эфавиренз - ПКТ % <400 копий/мл (H12) $\alpha = 0,05$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $p_0 = 80$ %, $p_1 = 90$ %, $\delta = 15$ % (95 % ДИ)
Промежуточный анализ и адаптация	- Открытый - Возможность досрочного прекращения исследования при неудаче промежуточного анализа - Изменение исходного дизайна или статистических параметров по результатам промежуточного анализа не предусмотрено	- Расслепленный - Выбор дозы по решению КМД - Изменение исходного дизайна или статистических параметров по результатам промежуточного анализа не предусмотрено	- Расслепленный - Выбор дозы по решению КМД - Изменение исходного дизайна или статистических параметров по результатам промежуточного анализа не предусмотрено
Этап 2	- Цель — оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии - Госоглиптин + Метформин / Вилдаглиптин + Метформин - ПКТ ΔHbA1c (H36-H0) $\alpha = 0,025$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $\text{CO} = 1,1$, $\delta = 0,4$ % (95 % ДИ)	- Цель — оценка эффективности и безопасности выбранной дозы - Группы: Тиарексабан 100 мг / Эноксапарин - ПКТ % ВТЭ (H6) $\alpha = 0,025$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $\delta = 5$ % (95 % ДИ)	- Цель — оценка эффективности и безопасности выбранной дозы - Группы: Элпивирин 20 мг / Эфавиренз - ПКТ % <50 копий/мл (H24) $\alpha = 0,025$ % (односторонняя), мощность 80 % - неуступающая эффективность, $p_0 = 67$ %, $p_1 = 77$ %, $\delta = 15$ % (95 % ДИ)
Дополнительный комментарий	Для контроля статистических параметров на втором этапе исследования в расчет выборки заложен увеличенный % досрочного выбывания	В качестве препарата сравнения выбран представитель другого фармацевтического класса, который в настоящее время является стандартом лечения в данной нозологии	Для промежуточного анализа выбрана суррогатная точка, позволяющая предварительно оценить ожидаемую эффективность в группах сравнения

Примечание: РКИ — разрешение Министерства здравоохранения Российской Федерации на проведение клинического исследования, ПКТ — первичная конечная точка, КМД — комитет по мониторингу данных, Н — неделя, HbA1c — гликированный гемоглобин, ВТЭ — венозное тромбоэмболическое осложнение, ДИ — доверительный интервал, CO — стандартное отклонение, p_0 — частота в группе контроля, p_1 — частота в исследуемой группе, α — уровень значимости ошибки, δ — граница неуступающей эффективности, r — максимально допустимое число случаев, n — число пациентов.

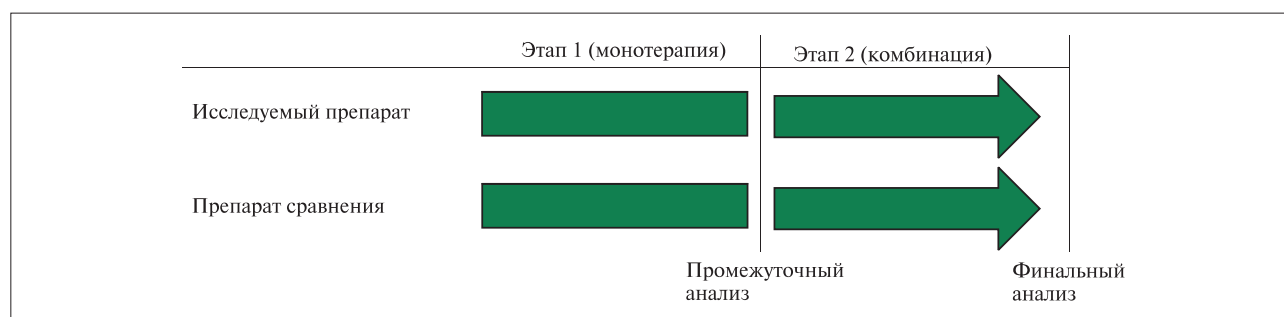


Рис. 1. Бесшовный дизайн для двух схем лечения

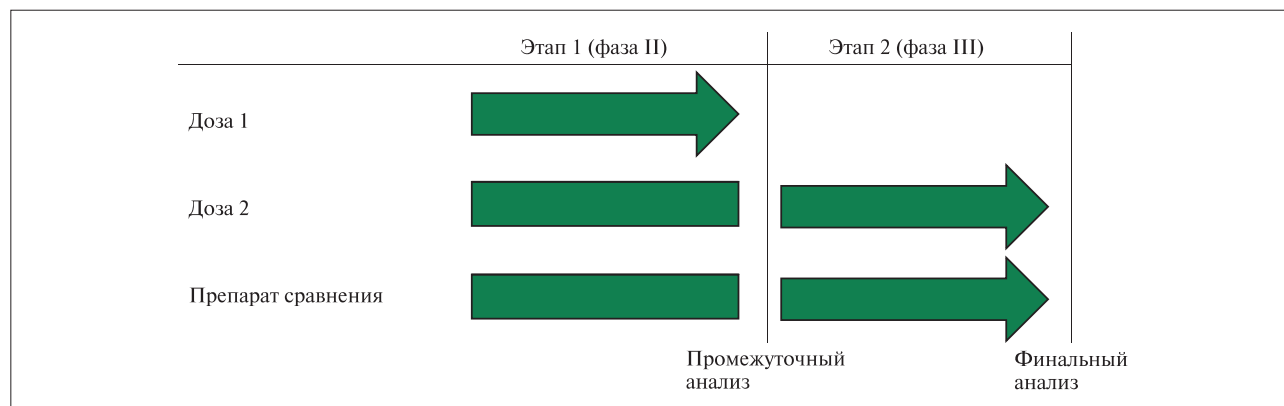


Рис. 2. Бесшовный дизайн II–III фазы

Таблица 2

SRX-1374-02, АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ НА ПЕРВОМ И ВТОРОМ ЭТАПЕ В ПОПУЛЯЦИИ МПТТ

	Параметр	Госоглиптин	Вилдаглиптин
Этап 1 Монотерапия (ингибитор ДПП-4)	n (МПТТ)	144	148
	HbA1c _{H12-H0} (CO), %	минус 0,93 (0,086)	минус 1,03 (0,084)
	ΔHbA1c [95 % ДИ], %	0,10 [минус 0, 133; 0, 342*]	
Этап 2 Комбинированная терапия (ингибитор ДПП-4 + Метформин)	n (МПТТ)	120	114
	HbA1c _{H12-H0} (CO), %	минус 1,29 (0,086)	минус 1,35 (0,089)
	ΔHbA1c [95ΔHbA1c% ДИ], %	0,06 [минус 0, 187; 0, 300*]	

* Правая граница 95 % ДИ < 0,4 — гипотеза неуступающей эффективности доказана для обоих этапов исследования.

подбора оптимальной дозировки препарата VM-1500 в сравнении с препаратом Эфавиренз на фоне стандартной базисной антиретровирусной терапии, состоящей из двух нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, у ВИЧ-1-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечения» [10].

На первом этапе в исследование было включено 90 пациентов, подписавших информированное согласие, — по 30 пациентов в группы Элпивирин 20 мг, 40 мг и в группу Эфавиренза 600 мг. Промежуточный анализ показал, что в группе Элпивирин 20 мг 93,3 % пациентов достигли целевого уровня вирусной нагрузки на неделе 12, в группе Элпивирин 40 мг — 86,2 %, в группе Эфавиренза — 81,5 %. Обе дозы Элпивирин не уступали по эффективности препарату сравнения (левая граница 95 % ДИ правее минус 15 %), при этом Элпивирин в дозе 20 мг превосходил Эфавиренз более чем на 10 %. Кроме того, в группе Элпивирин 20 мг наблюдалось минимальное

число нежелательных явлений (НЯ) со стороны ЦНС (частое побочное действие препаратов ННИОТ). Таким образом, доза 20 мг была выбрана Комитетом по мониторингу данных для изучения на втором этапе.

После включения в исследование дополнительных 60 пациентов и достижения всеми пациентами 24 недель лечения будет проведен анализ первичной конечной точки. Результаты исследования ожидаются до конца 2016 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В трех проведенных клинических исследованиях была доказана неуступающая эффективность исследуемых препаратов «next-in-class» по сравнению с зарегистрированными аналогами. Тщательное планирование с учетом известных данных об эффективности и безопасности препаратов тех же классов, а также привлечение независимой экспертизы обеспечило должный уровень контроля на всех этапах исследования.

Таблица 3

CV-TRX-01, АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ НА ПЕРВОМ И ВТОРОМ ЭТАПЕ В ПОПУЛЯЦИИ МИТТ

	Параметр	Тиарексабан 50 мг	Тиарексабан 100 мг	Тиарексабан 150 мг	Эноксапарин
Этап 1 — подбор дозы	n (МИТТ)	21	21	20	22
	ВТЭ, X/Y(%)	5/21 (23,8 %)	3/21 (14,3 %)	1/20 (5,0 %)	5/22 (22,7 %)
Промежуточный анализ	ВТЭ – r	>4/20 (20,0 %) (выше макс. допустимого значения ВТЭ)	<4/20 (20,0 %) (в пределах допустимого значения ВТЭ)	<4/20 (20,0 %) (в пределах допустимого значения ВТЭ)	>4/20 (20,0 %)
	Геморрагические осложнения	9,5–14,3 % (риск кровотечений повышен)	0,0–4,8 % (минимальный риск кровотечений)	4,8–19,0 % (риск кровотечений повышен)	4,5 %
	Решение КМД	Доза не выбрана	Доза выбрана для Этапа 2	Доза не выбрана	
Этап 2 — Эффективность и безопасность выбранной дозы	n (МИТТ)		73		76
	ВТЭ, %		14/73 (19,2 %)		21/76 (27,6 %)
	ΔВТЭ [95 % ДИ]		8,45 [минус 3,01*; 19, 59]		

* Левая граница 95 % ДИ > минус 5 % (гипотеза неуступающей эффективности доказана для выбранной дозы).

Таблица 4

HIV-VM1500-04, АНАЛИЗ ПЕРВИЧНОЙ КОНЕЧНОЙ ТОЧКИ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ В ПОПУЛЯЦИИ МИТТ

	Параметр	Элпивирин 20 мг	Элпивирин 40 мг	Эфавиренз
Этап 1 — подбор дозы	n (МИТТ)	30	29	27
	<400 копий/мл (Н12)	28/30 (93,3 %)	25/29 (86,2 %)	22/27 (81,5 %)
	P ₁ –P ₀ [95 % ДИ]	11,85 % [минус 2, 59; 26, 92]	4,73% [минус 11, 50; 20, 83]	
Промежуточный анализ	Левая граница 95 % ДИ	>минус 15 (неуступающая эффективность, максимальная)	>минус 15 (неуступающая эффективность)	
	НЯ особого интереса (ЦНС)	8/30 (26,7 %) / 35 (снижение доли пациентов с НЯ в 2 раза, НЯ в 4 раза)	13/29 (44,8 %) / 50 (снижение доли пациентов с НЯ в 1,3 раза, НЯ в 3 раза)	16/28 (57,1 %) / 145
	Решение КМД	Доза выбрана	Доза не выбрана	

Применение адаптивного дизайна позволило оптимизировать программу клинической разработки препаратов «next-in-class» путем объединения нескольких этапов в рамках одного исследования, тем самым сократив сроки ее проведения и стоимость.

Внедрение адаптивного дизайна и других эффективных инновационных подходов позволит более рационально расходовать средства, направленные на развитие фармацевтической промышленности Российской Федерации, а также значительно сократит сроки вывода на рынок препаратов «next-in-class».

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 17.02.2011 г. № 91 «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.12.2015 г. № 1503 «Об утверждении Правил предоставления субсидий из федерального бюджета российским организациям на возмещение части затрат на реализацию проектов по разработке схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов».
3. Gagne JJ, Choudhry NK. How many «me-too» drugs is too many? JAMA 2011; 305(7): 711–2.
4. Heike Fell, Adaptive Design Clinical Trials, Master of Drug Regulatory Affairs. Bonn; 2014.
5. Guidance for Industry Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics, Draft Guidance, U. S. Department of Health and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February 2010. P. 1–50.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. London, 18 October 2007 (Doc. Ref. CHMP/EWP/2459/02).
7. Food and Drug Administration. Innovative/stagnation: Challenge and opportunity in the critical path to new medical products. FDA report 2004. Available from: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>.
8. Галстян КО, Недосугова ЛВ, Петунина НА, Трахтенберг ЮА, Востокова НВ, Караваева ОВ и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гоголиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 2016; 19(1): 89–96.
9. Замятин МН, Востокова НВ, Трахтенберг ЮА, Кривонос НВ, Стойко ЮМ, Загреков ВИ. и др. Тиарексабан — новый российский антикоагулянт группы ингибиторов фактора Ха. Тромбоз, гемостаз и реология 2015; 4(64): 36–44.
10. Кравченко АВ, Орлова-Морозова ЕА, Шимонова ТЕ, Козырев ОА, Нагимова ФИ, Бычко ВВ и др. Эффективность и безопасность нового отечественного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (VM-1500, элпивирин) в составе схемы антитретовирусной терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015; (5): 58–64.

ОБ АВТОРАХ

ООО «ИФАРМА». Российская Федерация, 143026, Москва, улица Нобеля, 7.

Востокова Наталья Вадимовна. Исполнительный директор.

Трахтенберг Юлия Александровна. Медицинский директор, канд. мед. наук.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Смолярчук Елена Анатольевна. Доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, канд. мед. наук.

Свистунов Андрей Алексеевич. Первый проректор — проректор по инновационной политике и международной деятельности,

д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Востокова Наталья Вадимовна; nvostoko@mail.ru

POSSIBILITIES OF ADAPTIVE DESIGN IMPLEMENTATION IN CLINICAL TRIALS OF NEXT-IN-CLASS DRUGS

N. V. Vostokova^{1,2}, Yu. A. Trakhtenberg¹, E. A. Smolyarchuk², A. A. Svistunov²

¹ IPHARMA LLC, 143026, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: The article investigates the possibility of streamlining the methodology of clinical studies of next-in-class drugs by implementing an adaptive design. Next-in-class drugs are original drugs with known biological targets, similar in structure and mode of action to already existing well-established innovative products. The results of phase II–III clinical trials are illustrated by three investigational products of different pharmacological classes, including a DPP-4 inhibitor (Diabetes mellitus type 2), factor Xa inhibitor (VTE prevention in orthopedic surgery), and NNRTI (HIV). A two-stage «seamless» adaptive design was developed for the clinical trials. In all the three studies the non-inferiority hypothesis was tested versus the standards of care. The adaptive design in DPP-4 inhibitor study made it possible to assess the efficacy and safety of two consecutive treatment regimens (mono- and combination therapy). The optimal doses for factor Xa inhibitor and NNRTI were selected at Stage 1, and their efficacy and safety were tested at Stage 2. The non-inferiority vs. standards of care was successfully demonstrated for all investigational products. The introduction of the adaptive design resulted in the optimization of the clinical programs of the next-in-class drugs.

Key words: adaptive design; drugs; next-in-class drugs; non-inferiority hypothesis; phase II–III clinical trials.

For citation: Vostokova NV, Trakhtenberg YuA, Smolyarchuk EA, Svistunov AA. Possibilities of adaptive design implementation in clinical trials of next-in-class drugs. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 36–41.

REFERENCES

1. Decree of the Government of the Russian Federation, 17.02.2011, № 91 «On the federal target program «Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation for the period up to 2020 and beyond» (in Russian).
2. Decree of the Government of the Russian Federation, 30.12.2015, № 1503 «On approval of rules for granting subsidies from the federal budget of the Russian organizations for reimbursement of expenses for implementation of development projects similar in pharmaceuticals and improved analogues of innovative medicines» (in Russian).
3. Gagne JJ, Choudhry NK. How many «me-too» drugs is too many? JAMA 2011; 305(7): 711–2.
4. Heike Fell, Adaptive Design Clinical Trials, Master of Drug Regulatory Affairs. Bonn; 2014.
5. Guidance for Industry Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics, Draft Guidance, U. S. Department of Health and Human Services FDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), February 2010. P. 1–50.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Reflection paper on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design. London, 18 October 2007 (Doc. Ref. CHMP/EWP/2459/02).
7. Food and Drug Administration. Innovative/stagnation: Challenge and opportunity in the critical path to new medical products. FDA report 2004. Available from: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.html>.
8. Galstyan KO, Nedosugova LV, Petunina NA, Trakhtenberg YuA., Vostokova NV, Karavaeva OV, et al. Comparison of the novel Russian DPP-4 inhibitor gosogliptin with vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. Saharny diabet 2016; 19(1): 89–96 (in Russian).
9. Zamyatin MN, Vostokova NV, Trakhtenberg YuA, Krivonos NV, Stolyko YuM, Zagrekov VI, et al. New national anticoagulant Tiarexaban — inhibitor of Xa factor. Tromboz, gemostaz i reologiya 2015; 4(64): 36–44 (in Russian).
10. Kravchenko AV, Orlova-Morozova EA, Shimonova TE, Kozyrev OA, Nagimova FI, Bychko VV, et al. The efficacy and safety of a new Russian HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (VM-1500, Elpivirine) as a component in an antiretroviral therapy regimen. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni 2015; (5): 58–64 (in Russian).

AUTHORS

IPHARMA LLC, Nobel street 7, Moscow 143026, Russian Federation.

Vostokova NV. Executive Director.

Trakhtenberg YuA. Medical Director. Candidate of Medical Sciences.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Smolyarchuk EA. Associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Medicine Propaedeutics.

Candidate of Medical Sciences.

Svistunov AA. First Vice-Rector — Vice-Rector for Innovation Policy and International Activities. Doctor of Medical Sciences, professor.