



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ



Διευθυντής: Καθηγήτρια Ε.Ι. Γκόγκα

Καταληκτικά σημεία κλινικών δοκιμών για λοιμώξεις αναπνευστικού

ΠΜΣ «Λοιμωξιολογία»

Γ' Εξάμηνο

Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων

21 Νοεμβρίου 2022

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2022-2024

Διευθυντής:
Καθηγητής Ε. Ι. Γιαμαρέλλος - Μπουρμπούλης

Μέλη Συντονιστικής Επιτροπής:
Καθηγητής Σ. Τσιόδρας
Καθηγητής Γ. Δημόπουλος
Καθηγητής Μ. Σαμάρκος
Αναπλ. Καθηγήτρια Γ. Πουλάκου

Περιεχόμενο



- Σχεδιασμός μιας κλινικής μελέτης χορήγησης αντιμικροβιακού φαρμάκου σε ασθενείς με πνευμονία
- Καταληκτικά σημεία: είδη, αξιολόγηση
- Καταληκτικά σημεία στην πνευμονία της κοινότητας:
 - Περιγραφή και προβλήματα
 - Σύγχρονες απόψεις και συστάσεις για τη χρήση τους.

Μαθησιακά αποτελέσματα



- Στο τέλος της διάλεξης θα πρέπει να μπορείτε
 - Να εξηγήσετε τις διαφορές μεταξύ κλινικών δοκιμών φάσεως 1, 2 και 3
 - Να περιγράψετε τις διαφορές μεταξύ πρωτογενών και δευτερογενών καταληκτικών σημείων
 - Να εξηγήσετε τι σημαίνει διερευνητικά καταληκτικά σημεία
 - Να διακρίνετε μεταξύ κλινικών και μη κλινικών καταληκτικών σημείων
 - Να εξηγήσετε τι είναι τα υποκατάστατα (surrogate) καταληκτικά σημεία
 - Να αξιολογήσετε ένα καταληκτικό σημείο
 - Να εξηγήσετε πως η επιλογή του καταληκτικού σημείου επιδρά στο μέγεθος του δείγματος της μελέτης
 - Να αναφέρετε τα κύρια πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα των καταληκτικών σημείων που χρησιμοποιούνται στις κλινικές δοκιμές λοιμώξεων αναπνευστικού.



ΣΧΕΔΙΑΖΟΝΤΑΣ ΜΙΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΟΚΙΜΗ

Σενάριο...



- Η εταιρεία Paratek Pharmaceuticals έχει παρασκευάσει μια νέα τετρακυκλίνη (omadacycline)
- Η προκλινική έρευνα (in vitro) έδειξε ότι η omadacycline είναι δραστική έναντι των συνήθων βακτηριακών παθογόνων της πνευμονίας της κοινότητας
- Ορίζεστε υπεύθυνος ανάπτυξης του προϊόντος (R & D Project Manager) με στόχο το φάρμακο να εγκριθεί για τη θεραπεία της πνευμονίας της κοινότητας
- Ποιο θα είναι το επόμενο βήμα;

CABP

GRAM-POSITIVE BACTERIA

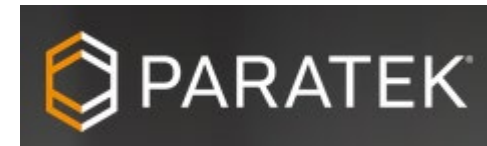
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Staphylococcus aureus* (methicillin-susceptible isolates)

GRAM-NEGATIVE BACTERIA


- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

OTHER MICROORGANISMS

- *Chlamydophila pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*



Ποιο θα είναι το επόμενο βήμα;

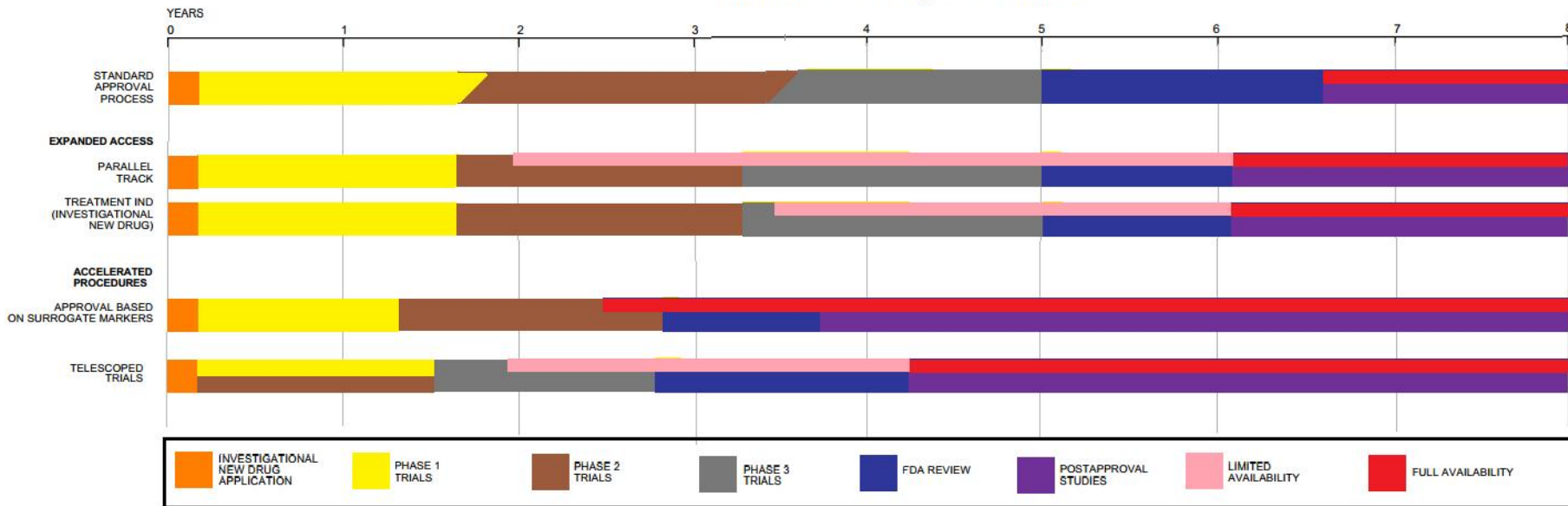
1. Υποβολή αιτήματος στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκου για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου.
-  2. Δοκιμή του φαρμάκου σε υγιείς εθελοντές
3. Δοκιμή του φαρμάκου σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας στα πλαίσια κλινικής μελέτης
4. Δοκιμή του φαρμάκου σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας στους οποίους έχουν αποτύχει τα συνήθη αντιβιοτικά
5. Δοκιμή του φαρμάκου σε ασθενείς με πνευμονία οι οποίοι έχουν οδηγία DNR

Πριν αρχίσει οποιαδήποτε κλινική μελέτη...



- Υποβολή αιτήματος πειραματικού φαρμάκου ([Investigational New Drug](#)) ώστε να μπορούν να ξεκινήσουν κλινικές δοκιμές
- Υποβάλλονται:
 - Προ-κλινικά δεδομένα (in-vitro, πειραματόζωα)
 - Δεδομένα παρασκευής του φαρμάκου
 - Ερευνητική ομάδα

Timeline for Drug Evaluation



Κλινική δοκιμή φάσεως 1



- Πως θα σχεδιάσετε τη μελέτη φάσεως 1 (είδος μελέτης, πληθυσμός, εκβάσεις);
- Είδος μελέτης;
 - Μη ελεγχόμενη μελέτη,
- Πληθυσμός;
 - Υγιείς εθελοντές
- Καταληκτικά σημεία;
 - Φαρμακοκινητική – φαρμακοδυναμική
 - Ασφάλεια (ανεπιθύμητες ενέργειες)
 - **Κατάλληλη δοσολογία**

Οι κλινικές δοκιμές φάσεως 1 σε υγιείς εθελοντές έδειξαν ότι το φάρμακο έχει καλή βιοδιαθεσιμότητα (απορρόφηση από του στόματος) και φαρμακοκινητική (στάθμες σε ELF). Δεν είχε σημαντικές ή συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Phase 1 clinical trials



Evaluation of pharmacology and toxicity of an investigation drug in humans

Focus on:

- Pharmacokinetics: Absorption, distribution, metabolism and excretion of the drug in the human body
- Pharmacodynamics: Effect of the drug on the human body
- Safety & Tolerability: Safe dose range of the drug for future trials

Subjects: Healthy volunteers

- Sometimes seriously ill patients with no other options or when drug is toxic to healthy volunteers, such as cytotoxic chemotherapy agents

Size: 6-20 subjects, typically including healthy subjects

Design: Dose escalation, typically open-label, single center

Duration: Short, ranging from 9-18 months

Κλινική δοκιμή φάσεως 2



- Πως θα σχεδιάσετε τη μελέτη φάσεως 2;
- Είδος μελέτης;
 - Τυχαιοποιημένη
 - Ομάδα ελέγχου (με εικονικό φάρμακο ή με δραστικό φάρμακο)
- Πληθυσμός μελέτης;
 - Ασθενείς με πνευμονία κοινότητας
 - Κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού
- Καταληκτικά σημεία;
 - Ασφάλεια φαρμάκου
 - Αποτελεσματικότητα φαρμάκου
 - **Κατάλληλη δοσολογία**

Η μελέτη φάσεως 2 σε ασθενείς με πνευμονία της κοινότητας έδειξε ότι το φάρμακο είναι ασφαλές και χωρίς σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Η δόση 100 mg/24 ώρες ήταν η αποτελεσματικότερη

Phase 2 clinical trials



Evaluation of the safety and efficacy of an investigational drug

Focus on:

- Further assessment of the safety of the drug
- Assessment of the effectiveness of the drug
- Determination of dose and dosage regimen of the drug to be used in later studies
- Evaluation of different target populations and therapeutic regimens of the drug
- Investigation of drug-drug interactions

Subjects with the condition under study

Size: 50-200 subjects having a target disease

Design: Blinded, randomized, controlled, strict inclusion / exclusion criteria

Duration: 1-3 years

Κλινική δοκιμή φάσεως 3



- Πως θα σχεδιάσετε τη μελέτη φάσεως 3;
- Είδος μελέτης;
 - Τυχαιοποιημένα
 - Ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο ή με δραστικό φάρμακο;
- Πληθυσμός μελέτης
 - Ασθενείς με πνευμονία κοινότητας
 - Κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού
- Καταληκτικά σημεία (endpoints)
 - Αποτελεσματικότητα
 - Ασφάλεια
 - **Κατάλληλη δοσολογία**

Phase 3 clinical trials



Blinded, randomized, controlled, strict inclusion / exclusion criteria

Focus on:

- Confirmation of therapeutic benefit
- Monitoring of side effects
- Dose-response relationship
- Wider target population
- Use at other stages of the disease
- Interaction with other drugs or food
- Development of instructions for use or product label

Subjects with the condition under study

Size: 200-1000 subjects having a target disease

Design: Blinded, randomized, controlled, general population

Duration: 2-5 years

Ποιο/ποια από τα παρακάτω θα χρησιμοποιούσατε σαν κύριο καταληκτικό σημείο;

Vote for up to 7 choices

1. Θνητότητα στις 28 ημέρες
2. Διάρκεια νοσηλείας
3. Διάρκεια συμπτωμάτων
4. Κλινική ίαση
5. Μικροβιολογική ίαση
6. Μείωση CRP
7. Ακτινολογική βελτίωση

Προτεινόμενα κλινικά καταληκτικά σημεία



- Θνητότητα
 - Πότε: κατά τη νοσηλεία; 14 ημέρες, 28 ημέρες, 6 μήνες;
- Διάρκεια νοσηλείας;
- Διάρκεια συμπτωμάτων;
- Κλινική βελτίωση;
- Κλινική ίαση;
 - Πως ορίζεται;
- Εμφάνιση επιπλοκών;
- Επανεισαγωγή;
- Μικροβιολογική ίαση;
- Μείωση δεικτών φλεγμονής (πχ WBC, ουδετερόφιλα, CRP);
- Ακτινολογική βελτίωση / ίαση;



ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Ο σκοπός των κλινικών δοκιμών φάσης 3



- Ο σκοπός των κλινικών δοκιμών φάσης 3 είναι η **παραγωγή τεκμηρίων / δεδομένων** τα οποία θα καθοδηγήσουν την κλινική πράξη και την πολιτική υγείας
- Οι τελικοί χρήστες των δεδομένων αυτών είναι οι κλινικοί ιατροί, οι ασθενείς και όσοι διαμορφώνουν πολιτική υγείας
- Επομένως τα δεδομένα αυτά πρέπει να είναι απαλλαγμένα από σφάλμα (bias)



Καταληκτικά σημεία



Πρωτογενή:

- Παράμετροι αποτελεσματικότητας που αντιστοιχούν στο κύριο ερευνητικό ερώτημα

Δευτερογενή:

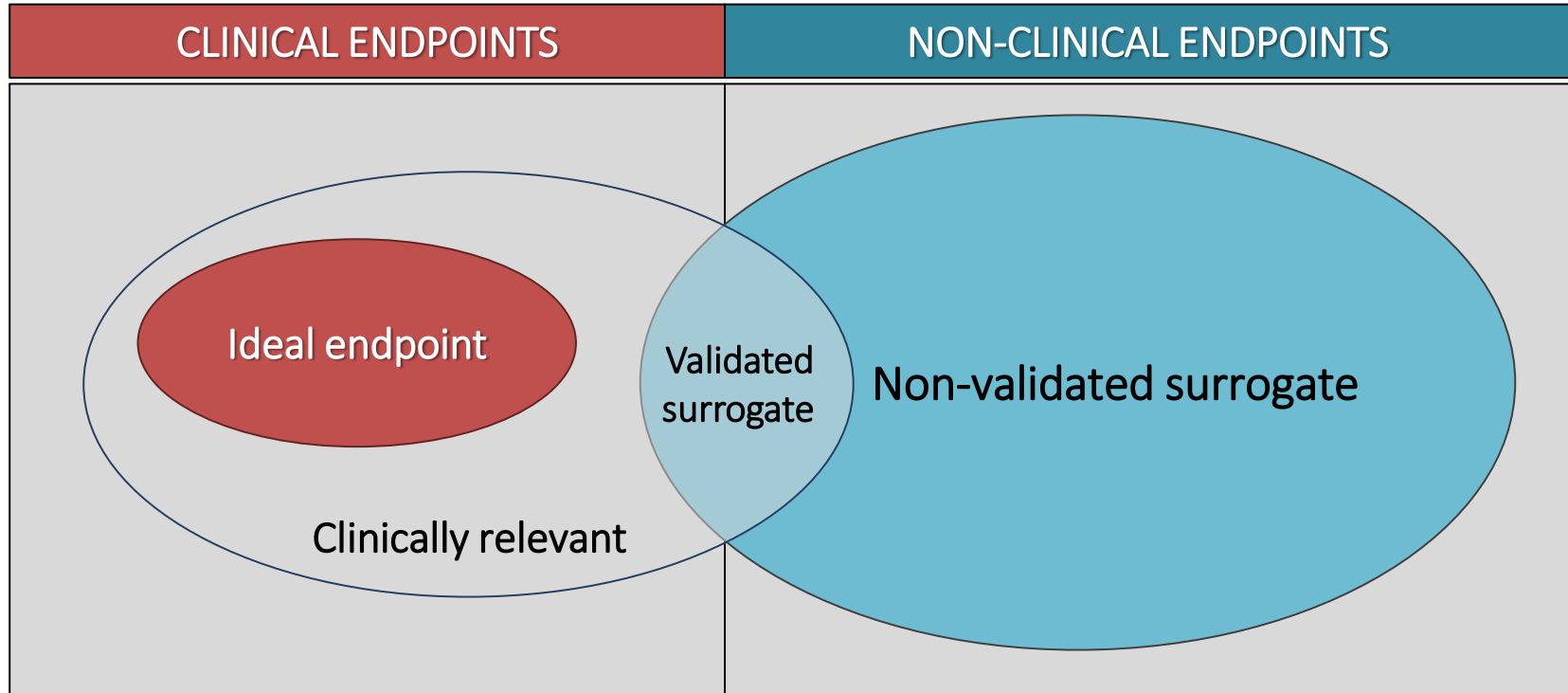
- Αποδεικνύουν επιπρόσθετη δράση της παρέμβασης ή υποστηρίζουν αιτιολογικό μηχανισμό
- Ενισχύουν τα δεδομένα αποτελεσματικότητας αλλά από μόνα τους δεν μπορούν να υποστηρίξουν αποφάσεις




Τριτογενή (διερευνητικά):

- Περιλαμβάνουν ασυνήθιστες εκβάσεις ή μπορεί να χρησιμεύσουν για δημιουργία νέων υποθέσεων

ΠΟΙΟ ΕΙΝΑΙ ΤΟ ΚΥΡΙΟ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΑΣ ΕΡΩΤΗΜΑ;

Classification of endpoints



-  Meaningful endpoint
-  Potentially meaningful
-  Meaningless endpoint

Κλινικά καταληκτικά σημεία



Τα καταληκτικά σημεία με κλινική σημασία σχετίζονται με εκβάσεις που αντιπροσωπεύουν **πως ένα άτομο αισθάνεται, λειτουργεί ή επιβιώνει.**



Μπορεί να μετρούνται υποκειμενικά ή αντικειμενικά

(i) Αναφερόμενα από ιατρό (ClinRO):

Κρίση ή ερμηνεία κλινικών σημείων ή γεγονότων πχ εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονία

(ii) Αξιολογούνται με προτυποποιημένες δοκιμασίες

πχ δοκιμασία βάρδισης 6-min

(iii) Αναφέρονται από τον ασθενή (PRO):

Άμεσα αναφερόμενα πχ συμπτώματα (όπως βήχας, αρθραλγία κλπ), κλίμακες συμπτωμάτων ή ποιότητας ζωής.

(iv) Αναφέρονται από παρατηρητή (ObsRO):

Συνήθως ένας φροντιστής ή γονέας αναφέρει συμπτώματα πχ επεισόδια σπασμών

Μη κλινικά καταληκτικά σημεία



- Τα μη κλινικά καταληκτικά σημεία είναι **δείκτες μιας βιολογικής ή παθολόγου διαδικασίας** που μπορεί να μετρηθούν αντικειμενικά, πχ φαρμακολογική ανταπόκριση σε μια θεραπεία
 - Δεν σχετίζονται άμεσα με το πως ένα άτομο αισθάνεται, λειτουργεί ή επιβιώνει

Ποιο από τα παρακάτω θα μπορούσε να χρησιμεύσει σαν μη κλινικό καταληκτικό σημείο σε κλινική δοκιμή αντιβιοτικού;

1. Δοκιμασία ευαισθησίας του παθογόνου στο αντιβιοτικό
2. Επίπεδα αντιβιοτικού στους ιστούς
3. Κρεατινίνη ορού στο τέλος της θεραπείας
4. CRP στο τέλος της θεραπείας
5. SaO₂ στο τέλος της θεραπείας

Μη κλινικά καταληκτικά σημεία



- Τα μη καταληκτικά σημεία περιλαμβάνουν:
 - Εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (πχ τροπονίνη, ορολογικές δοκιμασίες κλπ),
 - Αναλύσεις ιστών ή βιολογικών υγρών (πχ ιστολογικές ή κυτταρολογικές εξετάσεις ή καλλιέργειες),
 - Αποτελέσματα απεικονιστικών εξετάσεων,
 - Φυσιολογικές μετρήσεις (πχ αρτηριακή πίεση, αριθμός αναπνοών).
- Χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς και προγνωστικούς σκοπούς αλλά και για παρακολούθηση (συμπεριλαμβανομένων και των παραμέτρων ασφάλειας)



Υποκατάστατα καταληκτικά σημεία

Surrogate endpoints



- Καταληκτικά σημεία που δεν μετρούν άμεσα το πως ένας ασθενής αισθάνεται, λειτουργεί η επιβιώνει αλλά σχετίζονται τόσο ισχυρά με ένα κλινικά σημαντικό καταληκτικό σημείο, ώστε να χρησιμοποιούνται σαν υποκατάστατα αυτών
- **Τα υποκατάστατα καταληκτικά σημεία συνήθως είναι μη κλινικά**
- Επικυρωμένο υποκατάστατο: το καταληκτικό σημείο που καταγράφει αξιόπιστα το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με ένα ή περισσότερα κλινικά σημαντικά καταληκτικά σημεία.
 - Η αξιοπιστία τεκμηριώνεται από πολλαπλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στις οποίες το υποκατάστατο δείχνει το ίδιο αποτέλεσμα με τα κλινικά σημαντικά καταληκτικά σημεία
 - Πρέπει να υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση

Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure



Disease or Use	Patient Population	Surrogate Endpoint	Type of approval appropriate for	Drug mechanism of action
Alpha-1-antitrypsin deficiency	Patients with congenital alpha-1 antitrypsin deficiency	Plasma alpha-1 proteinase inhibitor	Traditional	Alpha-1 protease inhibitor augmentation
Acromegaly	Patients with acromegaly who don't respond to or cannot undergo other standard therapies	Serum Insulin-like growth factor-I (IGF-1)	Traditional	Growth hormone receptor antagonist
Acromegaly	Patients with acromegaly who don't respond to or cannot undergo other standard therapies	Serum growth hormone and serum insulin-like growth factor-I (IGF-1)	Traditional	Somatostatin analog
Acute Bronchospasm	Patients with acute bronchospasm associated with reversible obstructive airway disease or exercise	Forced expiratory volume in 1 second (FEV1)	Traditional	Beta-2 adrenergic agonist
Alzheimer's disease	Patients with mild cognitive impairment or mild dementia stage of Alzheimer's disease	Reduction in amyloid beta plaques	Accelerated	Monoclonal antibody
Anthrax vaccine	Persons at high risk of exposure to anthrax	Anti-protective antigen antibody response	Traditional	Induction of immunity



FDA validated surrogate endpoints



- Diabetes - HbA1c
- HBV/HCV/HIV - viral load
- Vaccinations – Correlate of protection (usually antibody) titres
- Tuberculosis – sputum culture

Σύνθετα καταληκτικά σημεία



- Σύνθετα καταληκτικά σημεία: συνδυασμός πολλαπλών παραμέτρων έκβασης σε μία μοναδική παράμετρο
 - πχ θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο σε κλινικές δοκιμές καρδιαγγειακών παρεμβάσεων.
- Τα σύνθετα καταληκτικά σημεία μπορεί να αυξήσουν τη συχνότητα εκβάσεων (event rate) συγκριτικά με απλά καταληκτικά σημεία
 - Μείωση μεγέθους δείγματος ή αύξηση ισχύς μελέτης
 - Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων γίνεται περισσότερο περίπλοκη
- Τα συστατικά στοιχεία του σύνθετου καταληκτικού σημείου πρέπει να αναφέρονται και ξεχωριστά (σαν δευτερογενή καταληκτικά σημεία)

Categorization of outcome measures, according to level of evidence regarding efficacy



Level 1: A true clinical efficacy measure

- Death
- Death or hospitalization, in heart failure
- Death, lung transplantation or hospitalization for pulmonary arterial hypertension in PAH
- Cardiovascular death, stroke, or symptomatic myocardial infarction, in acute coronary syndrome
- Stroke or systemic embolic event, in atrial fibrillation
- Progression to EDSS 7 (i.e., becoming wheel chair bound), in multiple sclerosis
- 15 Letter loss in best corrected visual acuity, in age related macular degeneration
- Cough, dyspnea, chest pain, or fever (if defined as symptomatic warmth and chills), in community-acquired bacterial pneumonia
- Pain or loss of joint function, in osteo-arthritis or rheumatoid arthritis
- Symptomatic bone fractures
- Pain in the area of skin lesions, in acute bacterial skin and skin structure infections

Categorization of outcome measures, according to level of evidence regarding efficacy



Level 2: A validated surrogate for a specific disease setting and class of interventions.

- HbA1c for clinical effects on long term risk of microvascular complications, in T2DM
- Death or cancer recurrence, in adjuvant colorectal cancer, with 5-fluorouracil based regimens
- Systolic and diastolic blood pressure, in multiple classes of anti-hypertensives
- > 40 m improvements in 6 min walk distance, in pulmonary arterial hypertension
- HIV infection, if the mechanisms of the HIV prevention intervention only reduce susceptibility rather than impacting disease progression or infectiousness should infection occur

Categorization of outcome measures, according to level of evidence regarding efficacy



Level 3 A non-validated surrogate, yet one established to be 'reasonably likely to predict clinical benefit' - for a specific disease setting and class of interventions

- Large and durable effects on viral load, in some treatment of HIV infection settings
- Durable complete responses, in some hematologic oncology settings
- Large effects on progression-free-survival, in some solid tumor oncology settings

Categorization of outcome measures, according to level of evidence regarding efficacy



Level 4: A correlate that is a measure of biological activity, but not established to be at a higher level.

- CD-4, in HIV infected patients
- Fever, in community acquired bacterial pneumonia
- Decolonization of VRE, in the gastro-intestinal tract to prevent VRE bacteremia
- Decolonization of staphylococcus aureus, in preventing wound or bloodstream infections
- Hematocrit levels, in chemotherapy-induced anemia or in end stage renal disease
- Antibody levels and cell mediated immune responses, in vaccines for prevention of HIV
- FEV-1 and FVC, in pulmonary diseases
- Silent myocardial infarction, in cardiovascular disease
- Negative cultures and polymerase chain reaction tests, in treating various infectious diseases

Criteria for assessment of outcome measures



Αξιοπιστία (Reliability)

- Σταθερότητα στο χρόνο: δίνει το ίδιο αποτέλεσμα σε δυο διαφορετικά χρονικά σημεία
- Σταθερότητα μεταξύ παρατηρητών: διαφορετικοί παρατηρητές δίνουν το ίδιο αποτέλεσμα

Εγκυρότητα (Validity)

- Ο βαθμός στον οποίο το καταληκτικό σημείο μετράει αυτό το οποίο σκοπεύουμε να μετράει

Ανταποκρισιμότητα (Responsiveness)

- Το καταληκτικό σημείο συλλαμβάνει τις αλλαγές της έκβασης που μετράει

Αποδοχή (Acceptability)

- Το καταληκτικό σημείο είναι αποδεκτό από τους χρήστες – συνήθως καθορίζεται από το πόσο εφικτό είναι να μετρηθεί

Χαρακτηριστικά των κλινικών καταληκτικών σημείων



TABLE 1

Characteristics of clinical endpoints

Characteristic	Meaning
Relevant	Clinically important/ useful
Quantifiable	Measured on an appropriate scale
Valid	Measures the intended effect
Objective	Interpreted effect yields consistent measurements
Reliable	Same effect yields consistent measurements
Sensitive	Response to small changes in effect
Specific	Unaffected by extraneous influences
Precise	Small variability
Other	Tradition, cost, time...

First: truth (validity)

- Is the measure truthful, does it measure what is intended, and is it unbiased and relevant?

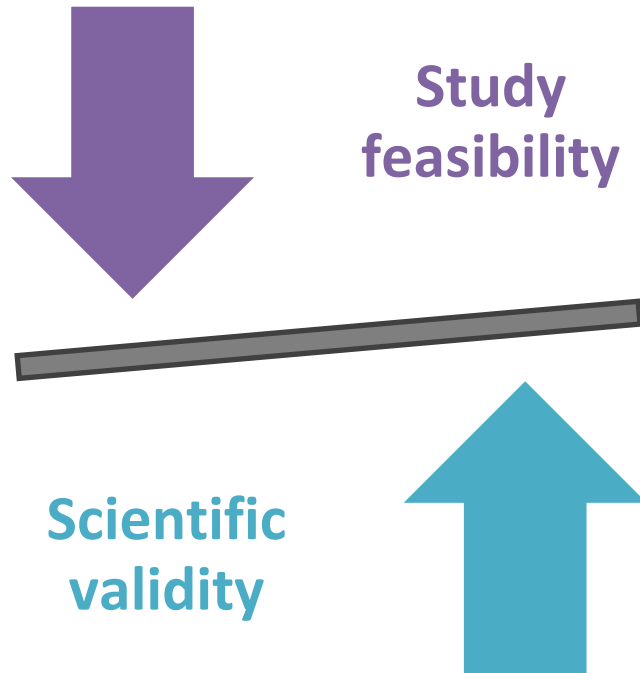
Second: discrimination (reliability and sensitivity to change)

- Does the measure discriminate between situations of interest? The situations can be states at one time (for classification and prognosis) or states at different times (to measure change).

Third: feasibility (acceptability)


- Can the measure be applied easily, given constraints of time, money, and interpretability?

Καταληκτικά σημεία και σχεδιασμός κλινικών δοκιμών



- Ο κύριος στόχος της επιλογής των καταληκτικών σημείων είναι να «συλλάβουν» τις εκβάσεις που είναι σημαντικές
 - Το καταληκτικό σημείο καθορίζει την εγκυρότητα της μελέτης (validity)
- Η συχνότητα του καταληκτικού σημείου (event rate) επιδρά άμεσα στο μέγεθος του δείγματος ή/και την ισχύ της μελέτης
 - Η επιλογή του καταληκτικού σημείου καθορίζει κατά ένα μέρος το αν μια κλινική δοκιμή είναι εφικτή (feasibility)

Τι είναι η ισχύς μιας κλινικής δοκιμής;

1. Η πιθανότητα να τεκμηριώσουμε στατιστικά ότι υπάρχει διαφορά μεταξύ των ομάδων της κλινικής δοκιμής.
-  2. Η πιθανότητα να τεκμηριώσουμε στατιστικά μια προκαθορισμένη διαφορά (πχ τουλάχιστον 10%) μεταξύ των ομάδων της κλινικής δοκιμής, με την προϋπόθεση ότι η διαφορά αυτή υπάρχει
3. Η πιθανότητα να τεκμηριώσουμε στατιστικά ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των ομάδων της κλινικής δοκιμής
4. Η πιθανότητα να τεκμηριώσουμε στατιστικά ότι η διαφορά μεταξύ των ομάδων της κλινικής δοκιμής δεν υπερβαίνει ένα προκαθορισμένο όριο (πχ 10%).



Πως θα το δούμε γραμμένο;

«Η μελέτη είχε ισχύ 80% για να ανιχνεύσει απόλυτη διαφορά 10% στον κίνδυνο θανάτου μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης»

A Statistical Parameters

Group 1 %

Group 2 %

Enrollment ratio

Alpha

Power

Study Group Design

Two independent study groups

One study group vs. population

Two study groups will each receive different treatments.

Primary Endpoint

Dichotomous (yes/no)

Continuous (means)

The primary endpoint is **binomial** - only two possible outcomes.
Eg, mortality (dead/not dead), pregnant (pregnant/not)

Dichotomous Endpoint, Two Independent Sample Study

Sample Size	
Group 1	140
Group 2	140
Total	280

Study Parameters	
Incidence, group 1	15%
Incidence, group 2	5%
Alpha	0.05
Beta	0.2
Power	0.8

Statistical Parameters

Anticipated Incidence

Group 1 ? %

Group 2 ? %

Incidence ▼

Enrollment ratio ?

Type I/II Error Rate

Alpha ?

Power ? 80%

Reset

Calculate

Study Group Design



Two independent study groups



One study group vs. population

Two study groups will each receive different treatments.

Primary Endpoint



Dichotomous (yes/no)



Continuous (means)

The primary endpoint is **binomial** - only two possible outcomes.
Eg, mortality (dead/not dead), pregnant (pregnant/not)

RESULTS

Dichotomous Endpoint, Two Independent Sample Study

Sample Size

Group 1	62
Group 2	62
Total	124

Study Parameters

Incidence, group 1	30%
Incidence, group 2	10%
Alpha	0.05
Beta	0.2
Power	0.8



Μελέτες μη κατωτερότητας Non-inferiority trials



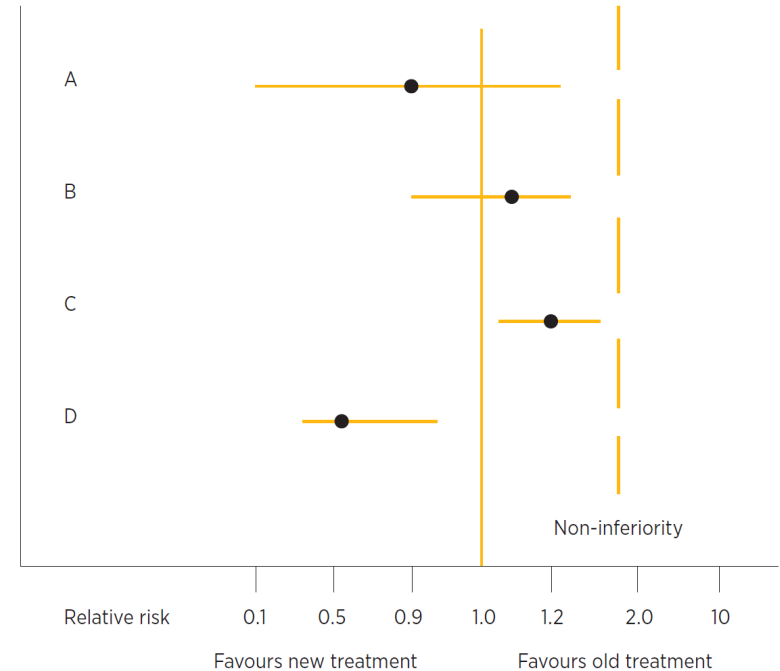
- Με δεδομένη την αποτελεσματικότητα των υπαρχόντων αντιβιοτικών η διενέργεια μελετών υπεροχής είναι πολύ δύσκολη
 - Απαιτείται μεγάλος αριθμός ασθενών
 - Μεγάλο κόστος
- Οι μελέτες μη-κατωτερότητας είναι αποδεκτές για την αδειοδότηση αντιμικροβιακών φαρμάκων για την πνευμονία της κοινότητας
- Θνητότητα σαν πρωτεύον καταληκτικό σημείο σε μελέτες πνευμονίας της κοινότητας: προβληματική
 - Επειδή η CABP έχει χαμηλή θνητότητα με τα αντιμικροβιακά, υπάρχει δυσκολία στον ορισμό του ορίου μη κατωτερότητας.

Μελέτες μη κατωτερότητας



- Στόχος: να δειχθεί ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας A (συνήθως μια νέα θεραπεία) ακόμα και αν υπολείπεται, είναι αρκετά κοντά στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας B (συνήθως η καθιερωμένη θεραπεία).
- Μηδενική υπόθεση (H_0): η θεραπεία A είναι χειρότερη από τη θεραπεία B (one-sided)
 - Η θεραπεία B ΔΕΝ μπορεί να είναι εικονικό φάρμακο.

Fig. 2 Spectrum of outcomes included in non-inferiority trials



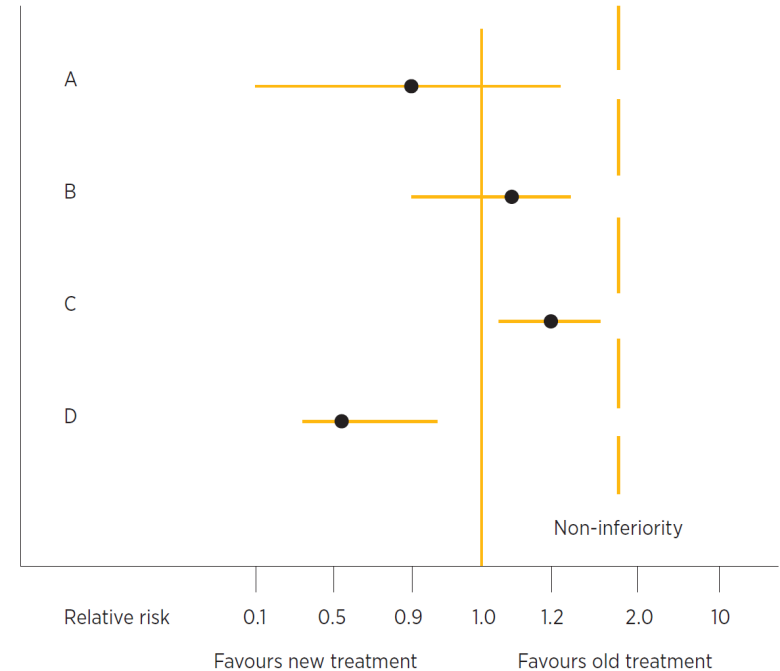
All of A B C D are 'non-inferior' to old drug
A + B are not statistically superior or inferior
C is statistically inferior
D is statistically superior

Μελέτες μη κατωτερότητας



- Η «ανιχνεύσιμη διαφορά» είναι μικρή, αλλά επειδή η υπόθεση αφορά μία πλευρά (one-sided) δεν απαιτείται μεγάλο μέγεθος δείγματος.
- Τα όρια κατωτερότητας (δηλαδή η μέγιστη αποδεκτή διαφορά μεταξύ της θεραπείας B και της θεραπείας A) καθορίζονται:
 - Με κλινικά κριτήρια (ποια διαφορά θεωρείται κλινικά ασήμαντη;)
 - Με στατιστικά κριτήρια (δεδομένα από μελέτες της θεραπείας B σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο)

Fig. 2 Spectrum of outcomes included in non-inferiority trials



All of A B C D are 'non-inferior' to old drug
A + B are not statistically superior or inferior
C is statistically inferior
D is statistically superior



ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ

Ποιο από τα παρακάτω θα επιλέγατε σαν ΚΥΡΙΟ καταληκτικό σημείο στην κλινική σας μελέτη;

1. Διάρκεια νοσηλείας
2. Θνητότητα
3. Εισαγωγή σε ΜΕΘ
4. Ακτινολογική ανταπόκριση
5. Μικροβιολογική ανταπόκριση



Η θνητότητα σαν καταληκτικό σημείο σε πνευμονία της κοινότητας

- Σημαντικό και αντικειμενικό καταληκτικό σημείο
- Η θνητότητα είναι χαμηλή στην CABP: στις σύγχρονες μελέτες μη κατωτερότητας η θνητότητα ήταν ~2% (Event rate=2%)
 - Απαιτούνται κλινικές δοκιμές με πολύ μεγάλο μέγεθος δείγματος για να τεκμηριωθεί σημαντικό όφελος στη θνητότητα
- Η θνητότητα ΔΕΝ παρέχει πληροφορίες έκβασης για τους επιζώντες
 - Χαμηλή ευαισθησία για την ποιότητα της φροντίδας και την αποτυχία της θεραπείας
- Σε ποιο χρονικό σημείο πρέπει να καταγράφεται;
 - Κατά τη νοσηλεία; Στις 30 ημέρες; Στις 90 ημέρες;
- Συνολική ή αποδιδόμενη;
 - Αποδιδόμενη: απαιτεί χρήση αξιόπιστων και επικυρωμένων μεθόδων για την ταξινόμηση των θανάτων

Statistical Parameters

Anticipated Mortality

Group 1 ? %

Group 2 ? %

Incidence ▼

Enrollment ratio ?

Type I/II Error Rate

Alpha ?

Power ? 80%

Reset

Calculate

Study Group Design



Two independent study groups



One study group vs. population

Two study groups will each receive different treatments.

Primary Endpoint



Dichotomous (yes/no)



Continuous (means)

The primary endpoint is **binomial** - only two possible outcomes.
Eg, mortality (dead/not dead), pregnant (pregnant/not)

RESULTS

Dichotomous Endpoint, Two Independent Sample Study

Sample Size

Group 1	10795
Group 2	10795
Total	21590

Study Parameters

Incidence, group 1	2%
Incidence, group 2	1.5%
Alpha	0.05
Beta	0.2
Power	0.8



Statistical Parameters

Anticipated Mortality

Group 1 ? %

Group 2 ? %

Incidence ▼

Enrollment ratio ?

Type I/II Error Rate

Alpha ?

Power ? 80%

Reset

Calculate

Study Group Design



Two independent study groups

One study group vs. population

Two study groups will each receive different treatments.

Primary Endpoint



Dichotomous (yes/no)

Continuous (means)

The primary endpoint is **binomial** - only two possible outcomes.
Eg, mortality (dead/not dead), pregnant (pregnant/not)

RESULTS

Dichotomous Endpoint, Two Independent Sample Study

Sample Size

Group 1	588
Group 2	588
Total	1176

Study Parameters

Incidence, group 1	5%
Incidence, group 2	2%
Alpha	0.05
Beta	0.2
Power	0.8



The limitations of mortality as an end point

After consensus developed that there was a substantial mortality benefit of antibacterial agents for CABP, and that placebo-controlled studies would be unethical, it was suggested that mortality was the only valid end point for clinical trials in CABP [111]. However, mortality rates observed in modern, noninferiority clinical trials in CABP have been approximately 2%. Even if a population with a mortality rate of 5% could be enrolled, a noninferiority study based on mortality would require more than 5,000 patients to be enrolled (assuming 90% power, 25% microbiological confirmation of infection and noninferiority odds ratio margin of 1.6). Two such noninferiority studies likely would be required for approval of the new drug, meaning that 10,000 patients would have to be enrolled, at a likely cost of more than US\$500 million. Such studies are



Διάρκεια νοσηλείας



- Διάρκεια νοσηλείας: συσχετίζεται ισχυρά με τη βαρύτητα της CAP
- Επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες: θεράπων ιατρός, πίεση για κλίνες (“bed pressure”) στο Νοσοκομείο, ανασφάλεια ασθενούς, κοινωνικά προβλήματα ασθενούς.
- Δεν αποτελεί δείκτη ανάνηψης από την CAP
- Χρήσιμο καταληκτικό σημείο για μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας και χρήσης πόρων
- Ορισμένα κλινικά καταληκτικά σημεία (πχ χρόνος μέχρι την κλινική σταθεροποίηση) αποτελούν καλύτερους δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία και ανάνηψης



Μικροβιολογική ανταπόκριση*



- Καθορίζεται με βάση την απομόνωση παθογόνου σε δείγματα πτυέλων μετά τη θεραπεία
- **Στην CAP δεν απομονώνεται παθογόνο σε σημαντικό ποσοστό ασθενών**
 - δεν μπορούν να αναλυθούν όλοι οι ασθενείς
 - Ασθενείς που αδυνατούν να δώσουν δείγματα πτυέλων;
- Στην κλινική πράξη οι ιατροί αξιολογούν την ανταπόκριση του ασθενούς με μη μικροβιολογικά κριτήρια – κατά κανόνα δεν γίνεται επαναληπτική καλλιέργεια πτυέλων για τεκμηρίωση ίασης.
- Αμφισβητείται η αξία των μικροβιολογικών δεδομένων στο χειρισμό και την έκβαση των ασθενών με CAP.

(*ή ίαση ή εκρίζωση)



Ακτινολογική απόκριση



- Ακτινογραφία θώρακος: διαγνωστική μέθοδος εκλογής
- Στις κλινικές δοκιμές το χρονικό σημείο αξιολόγησης της ακτινογραφίας θώρακος ποικίλει από 5 – 42 ημέρες μετά τη θεραπεία
- Ακτινολογική «αποκατάσταση»
 - Κατά την έξοδο από το νοσοκομείο: 15%
 - Στις 6 εβδομάδες: 55%
 - Στις 100 ημέρες: 75%
- Η μη αποκατάσταση της ακτινογραφίας θώρακος μπορεί να οφείλεται σε προϋπάρχουσες βλάβες.
- Κλινική πράξη: αν ο ασθενής δεν εμφανίσει κλινικά σημεία μη ίασης (επιμονή ή υποτροπή πυρετού ή άλλων συμπτωμάτων) η ακτινογραφία θώρακος γίνεται μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (καπνιστές, ηλικιωμένοι) 4 - 6 εβδομάδες μετά τη θεραπεία

Κλινική επιδείνωση - επιπλοκές



- Κλινική επιδείνωση: συμβάντα που απαιτούν κλιμάκωση φροντίδας πχ εισαγωγή σε ΜΕΘ, ανάγκη για διασωλήνωση ή υποστήριξη με αγγειοσυσπαστικά.
 - Η απόφαση κλιμάκωσης θεραπείας μπορεί να αποτελεί υποστηρικτικό καταληκτικό σημείο
 - ΠΡΟΣΟΧΗ: η απόφαση κλιμάκωσης μπορεί να μην αντανακλά με ακρίβεια την κλινική επιδείνωση, καθώς επηρεάζεται από εξωγενείς παράγοντες (ασθενής, ιατρός, δεοντολογικοί και οικονομικοί παράγοντες)
- Επιπλοκές: σημαντικές εκβάσεις στην CABP, καθώς συνεισφέρουν άμεσα στη θνητότητα και στη διάρκεια νοσηλείας.
 - Η χρήση τους σαν δείκτες αποτυχίας θεραπείας είναι προβληματική καθώς η πιθανότητα επιπλοκών εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από παράγοντες του ασθενή (υποκείμενα νοσήματα).
 - Τα score βαρύτητας ΔΕΝ προβλέπουν με ακρίβεια τη συχνότητα επιπλοκών
 - Βιοδείκτες χρόνιας νόσου (πχ χαμηλή λευκωματίνη) προβλέπουν καλύτερα την εμφάνιση επιπλοκών στην CAPBP

Επανεισαγωγή



- Επανεισαγωγή μετά από νοσηλεία για CABP: 15% - 45% (ανάλογα με την ηλικία και τις συνοσηρότητες)
 - Μόνο το 25% των επανεισαγωγών μετά από νοσηλεία για CABP οφείλονται σε CABP
 - 25% των επανεισαγωγών οφείλονται σε καρδιακή ανεπάρκεια
- Η επανεισαγωγή είναι εύκολο να μετρηθεί, είναι κλινικά σημαντική για τους ασθενείς και το σύστημα υγείας και πιθανώς αντιπροσωπεύει αποτυχία θεραπείας ή εμφάνιση επιπλοκών
- Μόνο 6-10% των επανεισαγωγών μετά από CABP θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί
- Η συχνότητα επανεισαγωγών ΔΕΝ σχετιζόταν με την ποιότητα της φροντίδας, ούτε με τη θνητότητα των οξέων νοσηλειών του ιδρύματος
- Η συχνότητα επανεισαγωγών φαίνεται να συσχετίζεται με την οργάνωση της μετάβασης (εκπαίδευση ασθενούς, συζήτηση στόχων της φροντίδας, σαφείς οδηγίες φαρμακευτικής αγωγής, δυνατότητα τηλεφωνικής επικοινωνίας)

Table 4. Application of the OMERACT filter to various outcome measures for CAP

Outcome measure	Truth	Discrimination	Feasibility
Mortality	✓ (as a measure of severity and quality of care)	Insensitive to changing quality of care and treatment failure	✓
Length of hospital stay	Likely to be truthful as a measure of the direct costs of care, but not of disease severity or quality of care	✓ (with respect to costs)	✓
Time to clinical stability	More truthful than length of stay as a marker of clinical recovery. Affected by both severity of illness and quality of care.	✓	✓
Microbiological response	Not relevant to routine clinical practice	✗	✗
Radiographic response	Most unresolved chest radiographs are due to underlying disease rather than disease severity, quality of care, or treatment failure.	Does not distinguish between severe and non-severe or the quality of care received	✓ 4 (requires a follow-up chest radiograph)
Admission to ICU	More likely to represent disease severity than poor quality of care or treatment failure.	ICU admission policies and resources vary between hospitals, even within the same country.	✓
Adverse events	✓ (as a measure of adverse events)	Important adverse events may be detected only at post-marketing surveillance.	Requires an adequate surveillance system and good case-note recording
CAP-Sym (outpatient CAP only)	✓	✓	✓ (cannot be used in confused patients)

Outcomes from community acquired pneumonia

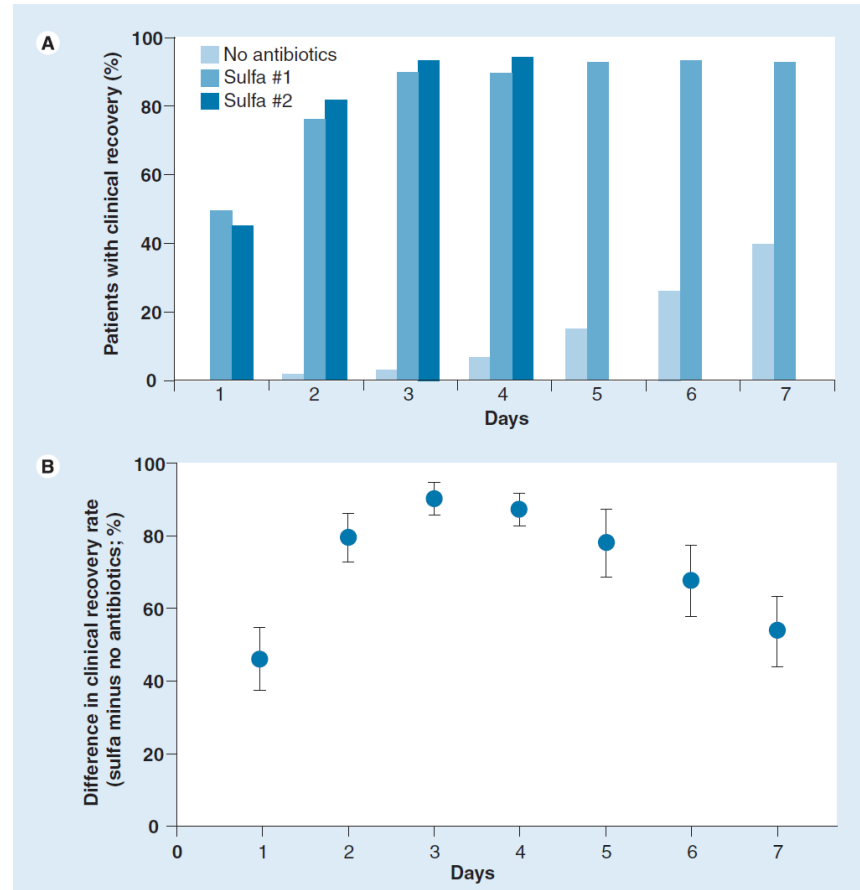


	Strengths	Weaknesses
Mortality	<ul style="list-style-type: none">• Well-defined• Historical data available	<ul style="list-style-type: none">• Rare outcome in clinical trials• Inevitable mortality does not represent poor care
Deterioration and complications	<ul style="list-style-type: none">• Captures treatment failure	<ul style="list-style-type: none">• Often indirectly measured by an intervention (e.g. need for mechanical ventilation)
Readmission	<ul style="list-style-type: none">• Easy to measure• Can reflect inadequate discharge education	<ul style="list-style-type: none">• Rarely due to treatment failure
Length of stay	<ul style="list-style-type: none">• Easy to measure• Suits single centre audit cycle interventions	<ul style="list-style-type: none">• Strongly influenced by comorbidities and resources
Time to clinical stability	<ul style="list-style-type: none">• Reflects true clinical recovery	<ul style="list-style-type: none">• Requires measurement of multiple, frequent clinical parameters
Patient-reported outcomes	<ul style="list-style-type: none">• Valuable in outpatients	<ul style="list-style-type: none">• Subjective
Patient satisfaction	<ul style="list-style-type: none">• Reflects treatment efficacy and quality of care	<ul style="list-style-type: none">• Subjective

Κλινική απόκριση



- Ιστορική βιβλιογραφία (προ αντιβιοτικών): «ίαση δια κρίσεως» - πτώση του πυρετού, ύφεση ταχυκαρδίας και ταχύπνοιας, υποκειμενική βελτίωση
 - Η μεγαλύτερη διαφορά στην κλινική απόκριση σε σύγκριση με την υποστηρικτική θεραπεία παρατηρήθηκε στις ημέρες 3-4
- **Κλινική απόκριση στις 3-4 ημέρες: Μπορεί να αποτελέσει πρωτογενές καταληκτικό σημείο;**



Έρευνα για τα καταληκτικά σημεία



- Ο ακριβής προσδιορισμός του θεραπευτικού αποτελέσματος με σαφή και αξιόπιστα καταληκτικά σημεία είναι ουσιώδης για το σχεδιασμό μελετών μη κατωτερότητας
- Ζητούμενο: καταληκτικά σημεία που δεν επιδέχονται υποκειμενική ερμηνεία και αξιολογούνται σε χρονικά σημεία τα οποία εκφράζουν αξιόπιστα τη δράση του φαρμάκου.
- Η επιλογή τέτοιων καταληκτικών σημείων θα επιτρέψει τη διαχρονική σύγκριση των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών
- Ο FDA συνιστά τα καταληκτικά σημεία μελετών αδειοδότησης να είναι δείκτες του πως οι ασθενείς αισθάνονται, λειτουργούν ή επιβιώνουν (clinically relevant)

Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

June 2020
Clinical/Antimicrobial

Συσχέτιση πρώιμης και συνολικής κλινικής απόκρισης



Early end-point response was highly predictive of late end-point success (positive predictive value, 92.9%).

		LATE ENDPOINT	
		Clinical success	Clinical failure
EARLY ENDPOINT	Responder	78.3% <i>Concordant success</i>	6.0% <i>Late failure</i>
	Non responder	8.4% <i>Late success</i>	7.3% <i>Concordant failure</i>

The most common investigator-provided reasons for failure among early end-point responders/late end-point failures were receipt of non-study antibacterial drug therapy and loss to follow-up.

Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Developing Drugs for Treatment FDA Guidance for Industry



ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ:

- Πρώιμη κλινική ανταπόκριση: βελτίωση την ημέρα 4 (και όχι επιδείνωση) σε τουλάχιστον δύο από τα τέσσερα συμπτώματα, σε σύγκριση με την έναρξη της θεραπείας.

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ:

- Βελτίωση την ημέρα 4 **ΚΑΙ** βελτίωση ζωτικών σημείων.
- Βελτίωση / υποχώρηση των συμπτωμάτων στο τέλος της θεραπείας ή σε άλλο χρονικό σημείο.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Θωρακικό άλγος
- Βήχας
- Ποσότητα πτυέλων
- Δύσπνοια

ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

- Απουσία συμπτώματος
- Ήπιο σύμπτωμα
- Μέτριας βαρύτητας σύμπτωμα
- Σοβαρό σύμπτωμα

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΔΙΑΦΟΡΑΣ

- Βελτίωση – στασιμότητα - επιδείνωση



ΥΛΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΑΣ

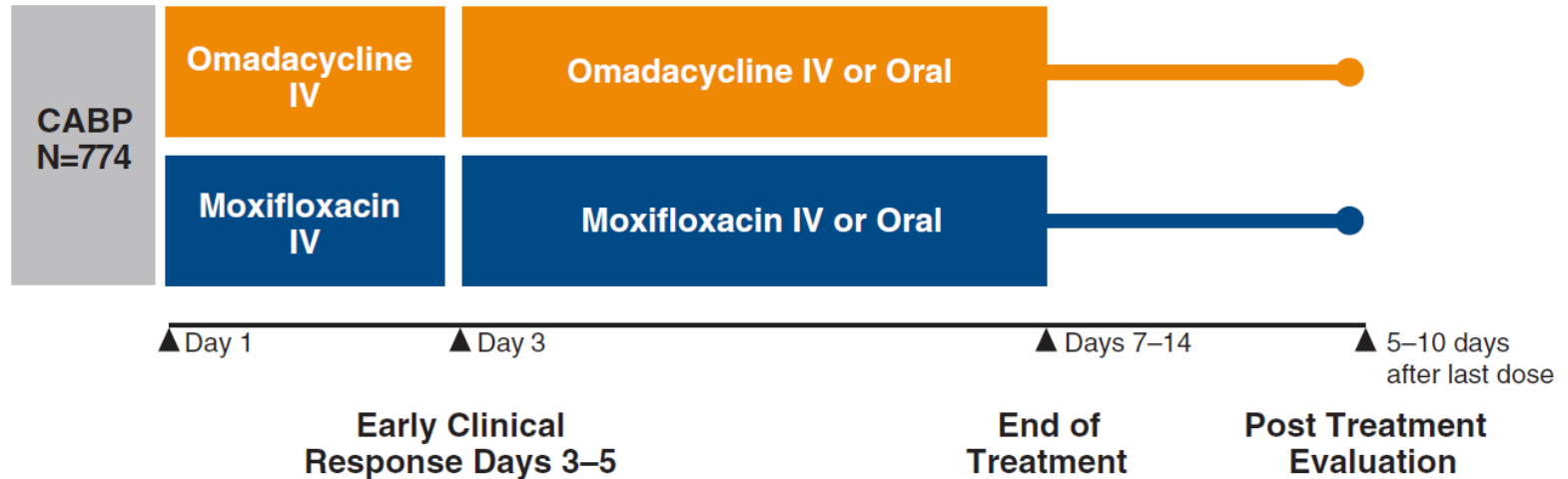
Σχεδιασμός κλινικής δοκιμής φάσεως 3



- Είδος μελέτης;
 - Τυχαιοποιημένη
 - Ομάδα ελέγχου με δραστικό φάρμακο
- Πληθυσμός μελέτης
 - Επιλογή ασθενών – κριτήρια ένταξης – απόρριψης
- Αξιολόγηση αποτελέσματος
 - Κύριο καταληκτικό σημείο (endpoint): Πρώιμη κλινική απόκριση



Omadacycline for Pneumonia Treatment In the Community (OPTIC)



INCLUSION CRITERIA

- Adults aged ≥ 18 years of age
- ≥ 3 protocol-specified CABP symptoms (cough, production of purulent sputum, dyspnea, pleuritic chest pain);
- Abnormal vital signs;
- Laboratory abnormalities associated with CABP;
- Pneumonia Outcomes Research Team (PORT) risk class II, III, or IV at screening;
- Radiographically confirmed pneumonia



Primary & secondary endpoint



- Primary efficacy endpoint: Early clinical response (ECR):
 - Symptom improvement at 72–120 hours after the first dose of study drug,
 - No use of rescue antibiotics,
 - Patient survival.
- CABP symptoms were characterized using a 4-point scale (absent, mild, moderate, or severe) by the investigator.
- Secondary endpoint: Clinical success at PTE*:
 - Survival with resolution or improvement in signs and symptoms of infection
 - No need for further antibacterial therapy.

Early clinical response was defined as survival with improvement of one or more levels (e.g., from moderate to mild) relative to baseline in two or more symptoms of community-acquired bacterial pneumonia and no worsening of one or more levels in other symptoms of community-acquired bacterial pneumonia, without receipt of rescue antibacterial therapy.

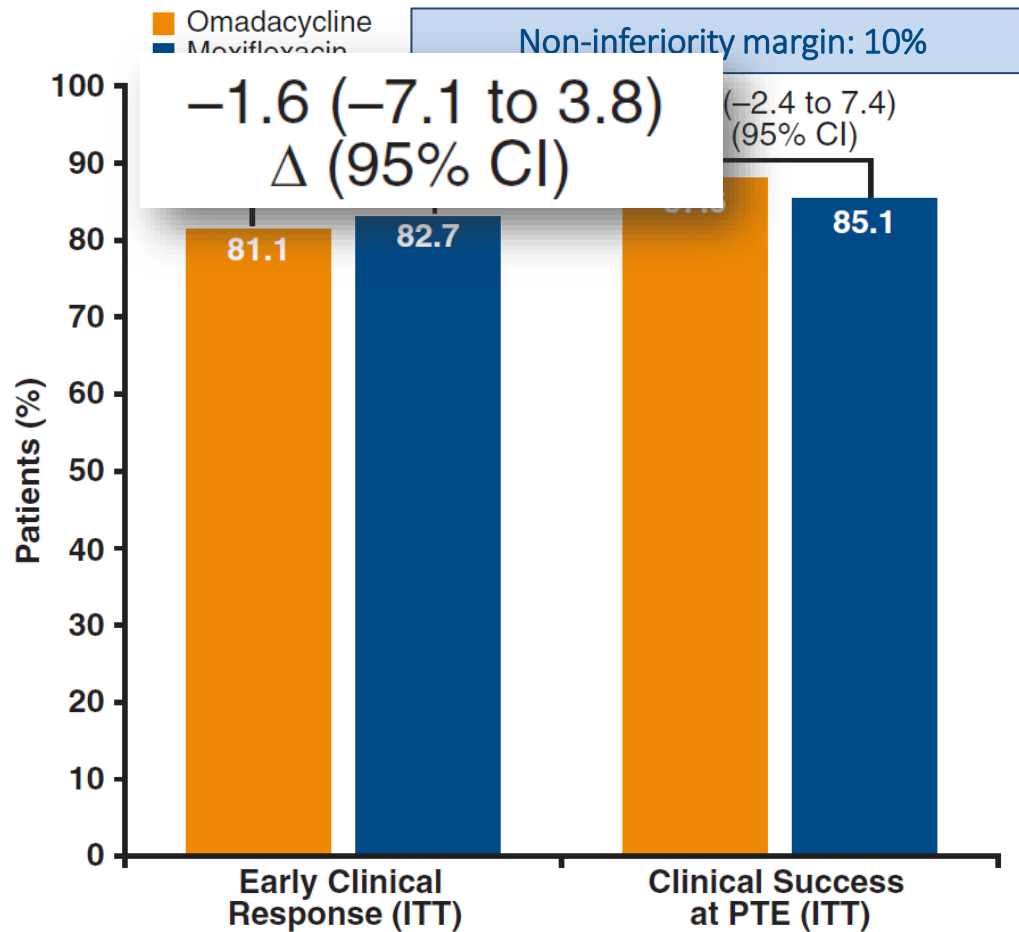


Table S1. Community-Acquired Bacterial Pneumonia Subject Symptom Severity Guidance Framework for Investigator Assessment.

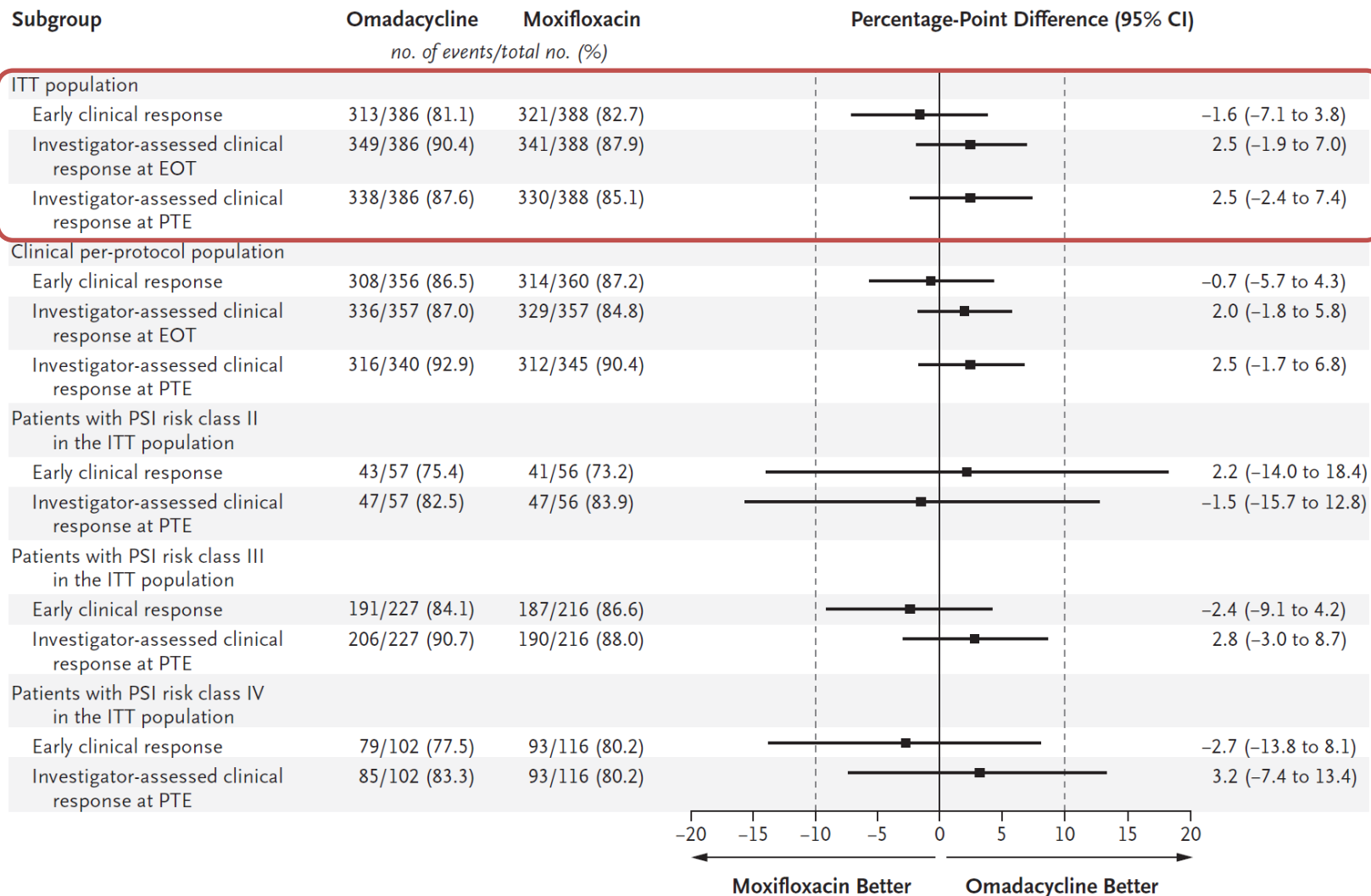
COUGH?	Absent	Mild	Moderate	Severe
	No cough or resolution (to pre-CABP Baseline)	Cough present but it <u>does not</u> interfere with subject's usual daily activities	Cough present, frequent and it <u>does</u> interfere with some of the subject's usual daily activities	Cough is present throughout the day and night; it limits most of the subjects' usual daily activities and sleep patterns
PLEURITIC CHEST PAIN?	Absent	Mild	Moderate	Severe
	No chest pain or resolution of chest pain related to CABP	Chest pain present occasionally with deep breathing but it <u>does not</u> interfere with subject's usual daily activities	Chest pain is present with normal breaths and it <u>does</u> interfere with the subject's usual daily activities	Chest pain is present at rest and/or with shallow breathing; it limits most of the subject's usual daily activities
SHORTNESS OF BREATH?	Absent	Mild	Moderate	Severe
	No shortness of breath or resolution (to pre-CABP Baseline)	Shortness of breath with strenuous activities only but it <u>does not</u> interfere with subject's usual daily activities	Shortness of breath with usual activities and it <u>does</u> interfere with the subject's usual daily activities	Shortness of breath with minimal exertion or at rest; it limits most of the subject's usual daily activities
PHLEGM/ SPUTUM PRODUCTION?	Absent	Mild	Moderate	Severe
	No coughing up of phlegm/sputum or resolution (to pre-CABP Baseline)	Subject coughs up a small amount of phlegm/sputum	Subject coughs up a moderate amount of phlegm/sputum	Subject coughs up a large amount of phlegm/sputum



Results: Primary & secondary endpoint



Forest Plot of Primary and Secondary End Points.



ΣΥΝΟΨΗ



- Τα καταληκτικά σημεία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο σχεδιασμό κλινικών δοκιμών
 - Πρέπει να αντιπροσωπεύουν επιθυμητές και σημαντικές εκβάσεις
 - Επηρεάζουν το μέγεθος του δείγματος
- Καταληκτικά σημεία πνευμονίας κοινότητας: έχουν χρησιμοποιηθεί πολλές παράμετροι
 - Κάθε παράμετρος μπορεί να εκφράζει ένα στόχο ή μια όψη της κλινικής φροντίδας
- Η πρώιμη κλινική ανταπόκριση με βάση συγκεκριμένα κριτήρια μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν πρωτογενές καταληκτικό σημείο
 - Συνιστάται από τον FDA για μελέτες αδειοδότησης αντιμικροβιακών