

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

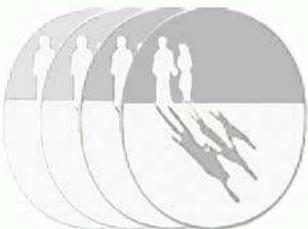
Time for one-person trials

Nicholas J. Schork

Nature

Apr 30;520(7549):609-11

Apresentação: Natália Moreira Vieira



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

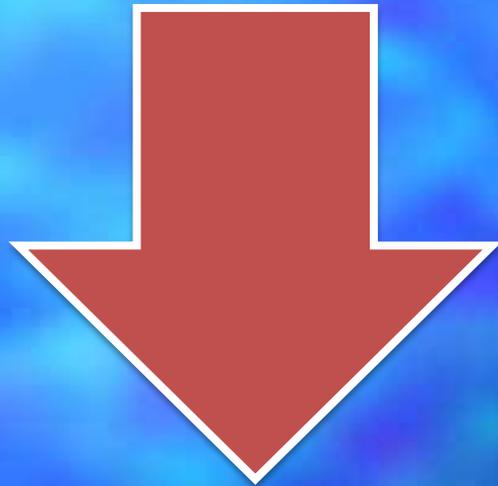
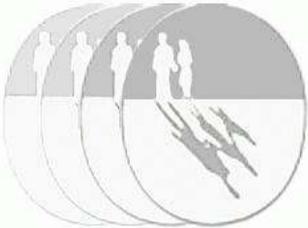
Sobre o Autor



Nicholas J. Schork, Ph.D.

Diretor do dpto. de Biologia Humana no
Instituto J. Craig Venter (EUA)

Professor na Universidade da Califórnia
(EUA) e no Instituto de Pesquisa em
Genômica Translacional (EUA)



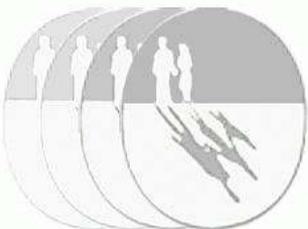
Ensaios Clínicos

- “Várias medidas de milhares de pessoas”

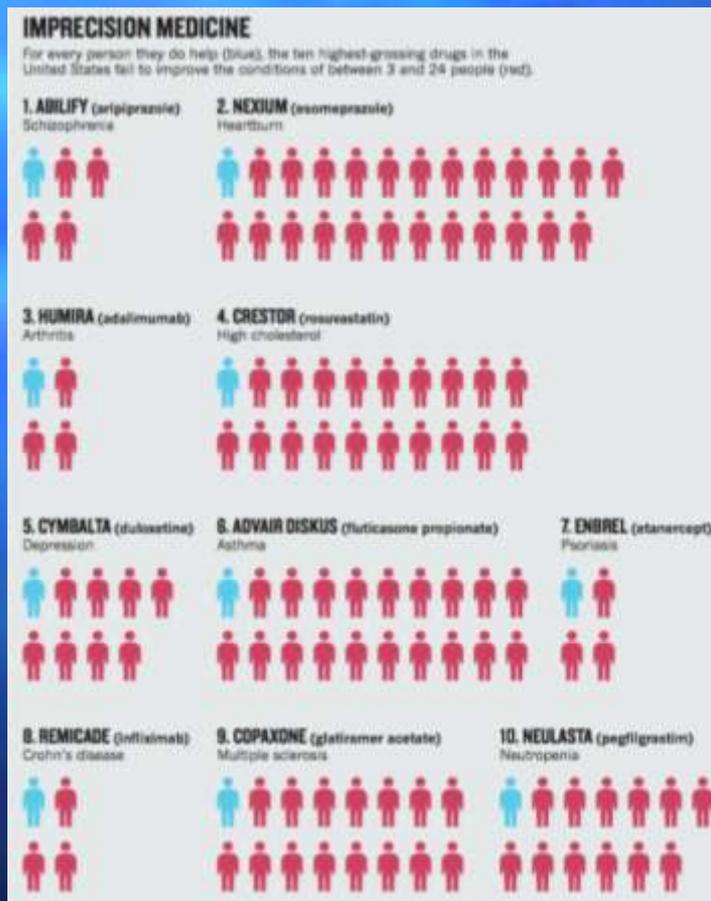


Medicina de Precisão

- Requer diferentes maneiras de testar intervenções considerando milhares de fatores (genéticos, ambientais...)



“Todos os dias milhões de pessoas estão tomando medicações que não irão ajudá-las”

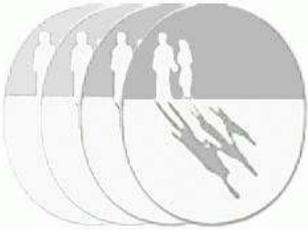


Abilify (aripiprazole)	Ei-Sayeh, H. G. & Morganti C. <i>Cochrane Database Syst. Rev.</i> 2 , CD004578 (2006).
Nexium (esomeprazole)	Grainek, I. M. et al. <i>Clin. Gastroenterol. Hepatol.</i> 4 , 1452-1458 (2006).
Humira (adalimumab)	Chen, Y. F. et al. <i>Health Technol. Assess.</i> http://dx.doi.org/10.3310/hta10420 (2006).
Crestor (rosuvastatin)	Ridker, P. M. et al. <i>Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes</i> 2 , 616-623 (2009).
Cymbalta (duloxetine)	Cookson, J. et al. <i>Int Clin Psychopharmacol.</i> 21 , 267-273 (2006).
Advair Diskus (fluticasone propionate)	Suissa, S. <i>Eur. Respir. J.</i> 45 , 875-878 (2015).
Enbrel (etanercept) & Remicade (infliximab)	Kristensen, L. E. et al. <i>Scand. J. Rheumatol.</i> 36 , 411-417 (2007).
Copaxone (glatiramer acetate)	Freedman, M. S. et al. <i>Eur. Neurol.</i> 60 , 1-11 (2008).
Neulasta (pegfilgrastim)	Dekker, A. J. <i>Clin. Oncol.</i> 24 , 5207-5215 (2006).

Drug-sales information

<http://www.drugs.com/stats/top100/2013/sales>

Based on published number needed to treat (NNT) figures.



“N-of-1 trials”

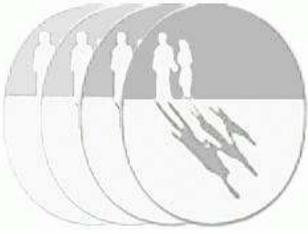


- Paciente com diagnóstico de hipertensão irá iniciar tratamento e o seu efeito será monitorado para decidir a conduta:

- Comum na prática clínica, mas de maneira não formalizada

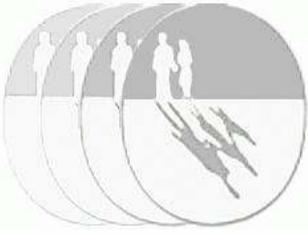
- Com coleta de dados durante um período longo de tempo e o uso de controles apropriados, o paciente poderá ser classificado como respondedor ou não respondedor ao tratamento de uma maneira mais confiável;

- Agregando resultados de vários *n-of-1 trials* (todos conduzidos da mesma forma) obtemos informações sobre como tratar melhor subconjuntos da população ou até mesmo de maneira geral



N-of-1 Trials

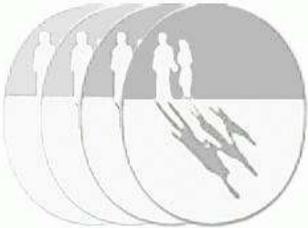
- A formalização e utilização em larga escala dessa abordagem significa ter que resolver vários problemas práticos:
 - Diversidade dos aparelhos de monitorização;
 - Desenvolvimento de biomarcadores apropriados;
 - Mudança de paradigma em diversos níveis:
 - Agências regulatórias;
 - Indústria farmacêutica;
 - Clínica**



N-of-1 Trials

- Coleta de dados frequente
- Desenhos de estudo usuais
- Uso de cegamento
- Uso de de intervenções controle
- Crossover

- Estabelecer valores de referência individualizados?
 - CA125 x indicação de câncer de ovário
 - Tanner Project (envolvimento do autor)



Using N-of-1 Trials to Improve Patient Management and Save Costs

Paul A. Scuffham, PhD^{1,11}, Jane Nikles, PhD², Geoffrey K. Mitchell, PhD³, Michael J. Yelland, PhD¹, Norma Vine, BA, Hons⁴, Christopher J. Poulos, FAFRM⁵, Peter I. Pillans, MD⁶, Guy Bashford, FAFRM⁵, Chris del Mar, MD⁷, Philip J. Schluter, PhD^{8,9}, and Paul Glasziou, PhD¹⁰

BACKGROUND: N-of-1 trials test treatment effectiveness within an individual patient.

OBJECTIVE: To assess (i) the impact of three different N-of-1 trials on both clinical and economic outcomes over 12 months and (ii) whether the use of N-of-1 trials to target patients' access to high-cost drugs might be cost-effective in Australia.

DESIGN: Descriptive study of management change, persistence, and costs summarizing three N-of-1 trials.

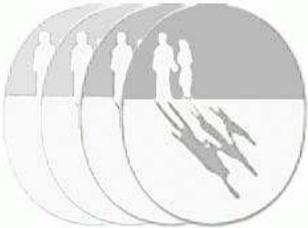
PARTICIPANTS: Volunteer patients with osteoarthritis, chronic neuropathic pain or ADHD whose optimal choice of treatment was uncertain.

INTERVENTIONS: Double-blind cyclical alternative medications for the three conditions.

MEASURES: Detailed resource use, treatment and health outcomes (response) data collected by postal and telephone surveys immediately before and after the trial and at 3, 6 and 12 months. Estimated costs to the Australian healthcare system for the pre-trial vs. 12 months post-trial.

RESULTS: Participants persisting with the joint patient-doctor decision 12 months after trial completion were 32% for osteoarthritis, 45% for chronic neuropathic pain and 70% for the ADHD trials. Cost-offsets were obtained from reduced usage of non-optimal drugs, and reduced medical consultations. Drug costs increased for the chronic neuropathic pain and ADHD trials due to many patients being on either low-cost or no pharmaceuticals before the trial.

CONCLUSIONS: N-of-1 trials are an effective method to identify optimal treatment in patients in whom disease management is uncertain. Using this evidence-based approach, patients and doctors tend to persist with optimal treatment resulting in cost-savings. N-of-1 trials are clinically acceptable and may be an effective way of rationally prescribing some expensive long-term medicines.



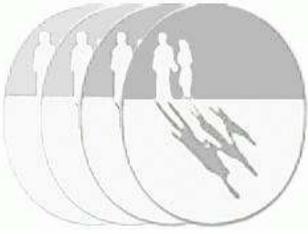
N-of-1 Trials

- Às vezes não serão apropriados nem factíveis
- Muito caros para a estudos de saúde pública que investigam efeito de intervenção na população
 - Ex: adição de fluoreto na água

Making objective claims about individual responses requires taking appropriate measures (of tumour progression, say) repeatedly and efficiently.

Yet it is not always clear what to measure.

Only a fraction of the thousands of proposed biomarkers have been shown to be useful in the clinic.



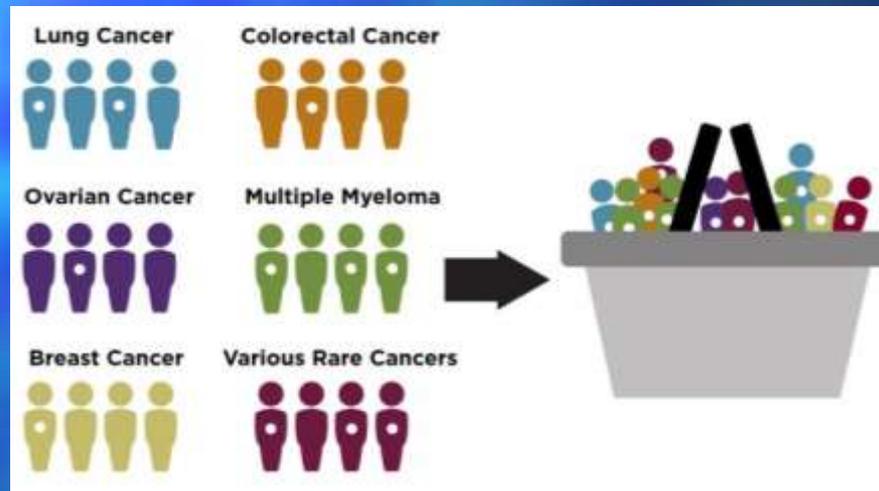
Ensaio Clínicos “Tradicionais”

- O autor afirma que descobrir que uma intervenção funciona bem em um determinado grupo é relativamente raro e muitas vezes por acaso.
 - Dados escassos sobre genética, estilo de vida, e dieta;
 - Estudos que concluem que são necessários mais estudos.

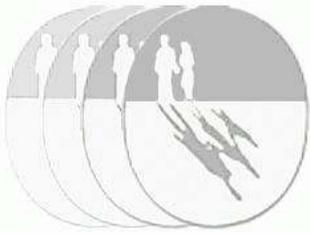
Novos Desenhos de Ensaio Clínicos

- *Basket trials*

- Usado principalmente em oncologia, foca mais na mutação do tumor do que no tipo do câncer

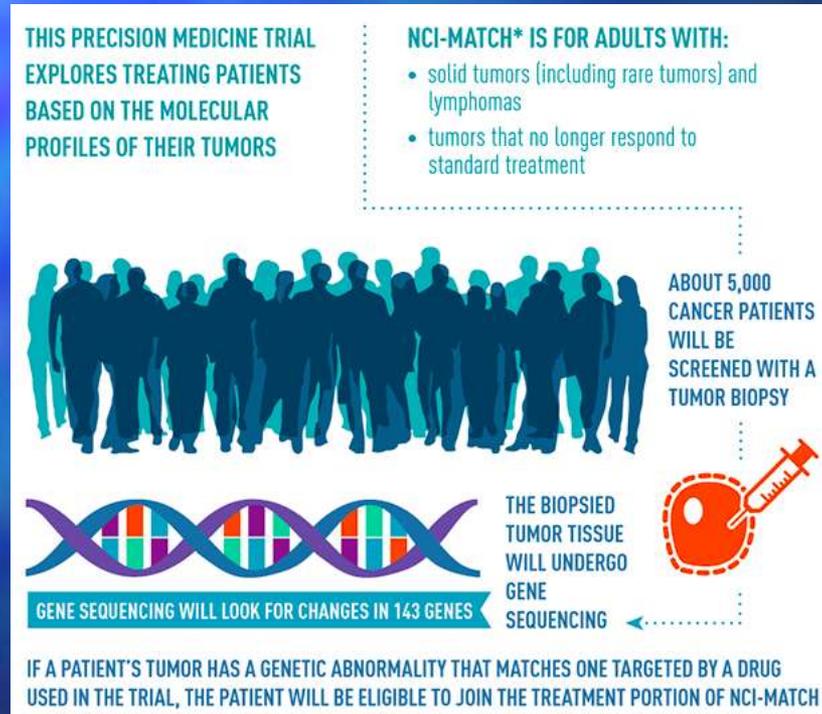


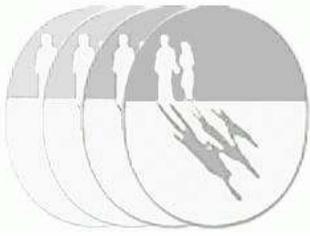
- Alguns pacientes com diferentes tipos de câncer vão ter a mesma mutação em seus tumores (representados pelos pontos brancos);
- Um *basket trial* testa um fármaco que tem como alvo a mutação nesses pacientes.



Basket trials

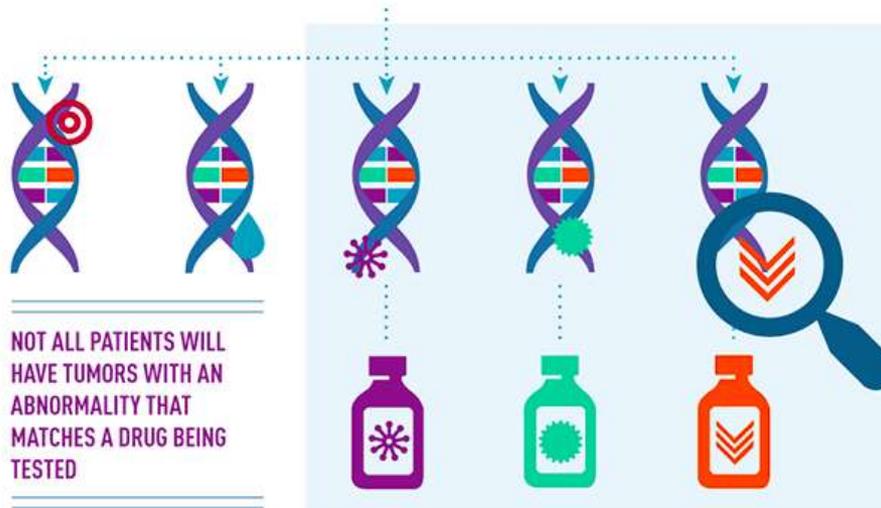
- US National Cancer Institute's **Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH)** Trial



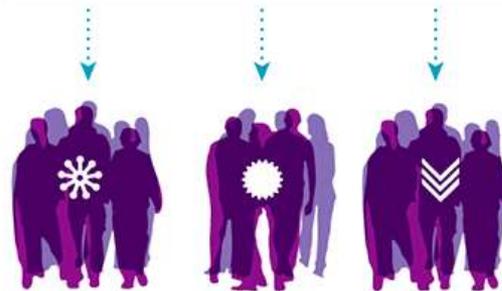


Basket Trials – NCI-MATCH Trial

IF A PATIENT'S TUMOR HAS A GENETIC ABNORMALITY THAT MATCHES ONE TARGETED BY A DRUG USED IN THE TRIAL, THE PATIENT WILL BE ELIGIBLE TO JOIN THE TREATMENT PORTION OF NCI-MATCH

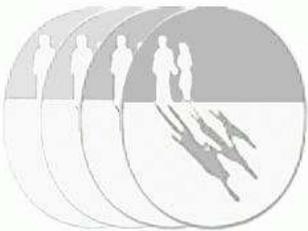


PATIENTS WITH TUMORS THAT SHARE THE SAME GENETIC ABNORMALITY, REGARDLESS OF TUMOR TYPE, WILL RECEIVE THE DRUG THAT TARGETS THAT ABNORMALITY



*NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice

www.cancer.gov/nci-match
To learn more, call 1-800-4-CANCER

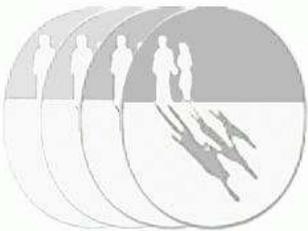


Novos Desenhos de Ensaio Clínicos

- *Umbrella trials*

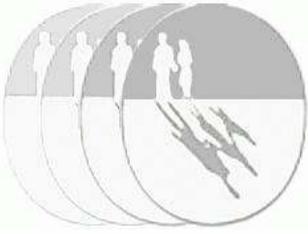
- Testa a eficácia de múltiplas drogas em um estudo de uma única doença





Umbrella Trials

- Stand Up To Cancer and Melanoma Research Alliance Dream Team clinical trial
 - envolvimento do autor
 - https://youtu.be/42G5CN_5Hqw



Mas são personalizados o suficiente?

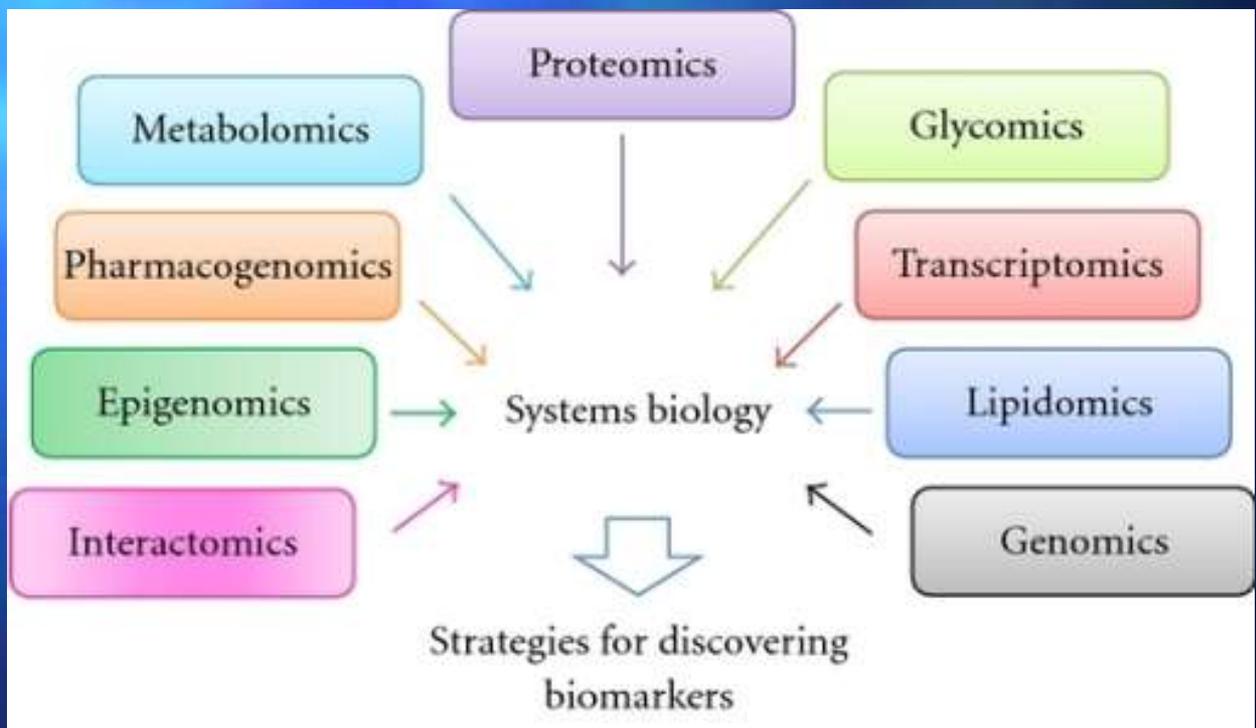
- Muitos fatores contribuem para a resposta ao tratamento
 - Câncer: as células tumorais podem desenvolver outras anormalidades genéticas

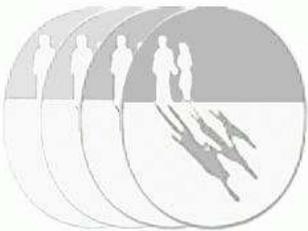




Prontos para Começar

1) Crescente interesse nas “-ômicas”



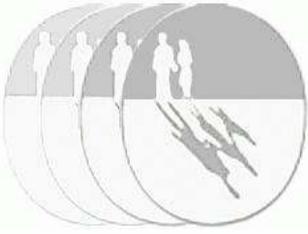


Prontos para Começar

- 2) Equipamentos que coletam informações sobre a saúde do usuário estão ficando disponíveis



Apple Watch



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Prontos para Começar

- 3) Maior investimento do governo e agências de fomento
 - 3.1) Início do reconhecimento e aceitação do FDA

OCTOBER 2013

Paving the Way for Personalized Medicine

FDA's Role in a New Era of Medical Product Development