

gemeinsam mit



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

www.pei.de

Moderne Studiendesigns

Methodik und biometrische Vor- und Nachteile für die Arzneimittelentwicklung

Dr. Benjamin Hofner
Biostatistik, PEI

Dr. Norbert Benda
Biostatistik, BfArM



*Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich
des Bundesministeriums für Gesundheit.*

*The Paul-Ehrlich-Institut is an Agency of the
German Federal Ministry of Health.*



Übersicht und Definitionen

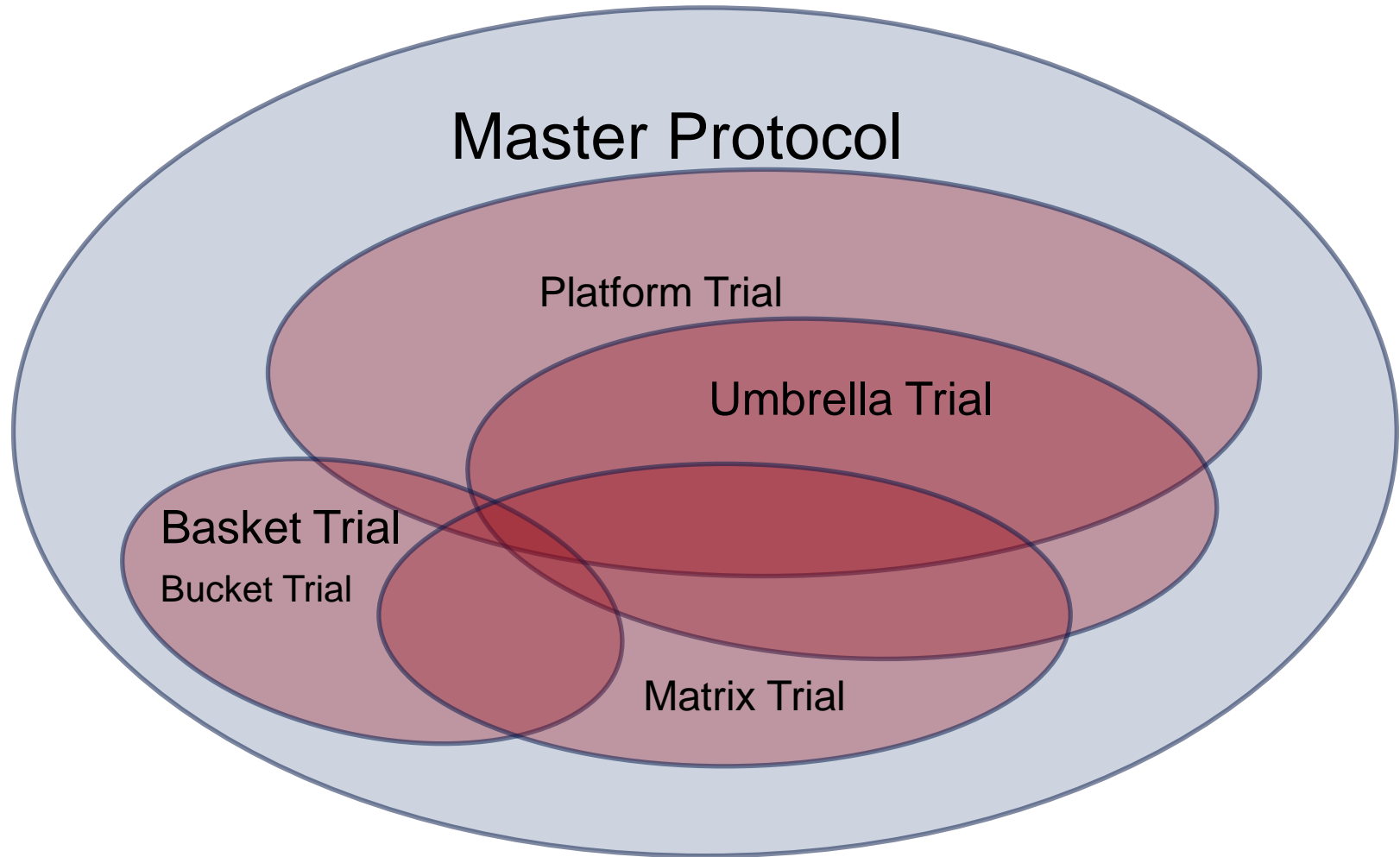


Generelles Problem

- Definitionen nicht eindeutig
- Unterschiedliche Autoren / Sponsoren verwenden unterschiedliche Definitionen

- **Beispiel:** NCI Match Study
 - Einteilung der Patienten über genetisches Tumorprofil
 - Einschluss von Patienten mit unterschiedlichen Tumoren

 - Renfro & Sargent (Annals of Oncology, 2017): **Basket Trial**
 - Woodcock & LaVange (NEJM, 2017): **Umbrella Trial**



Versuch einer einheitlichen Definition

Basierend auf Woodcock, LaVange (NEJM, 2017)

- Oberbegriff → **Master Protocol** = Übergreifendes Protokoll um mehrere Studienfragen zu beantworten

Table 1. Types of Master Protocols.

Type of Trial	Objective
Umbrella	To study multiple targeted therapies in the context of a single disease
Basket	To study a single targeted therapy in the context of multiple diseases or disease subtypes
Platform	To study multiple targeted therapies in the context of a single disease in a perpetual manner, with therapies allowed to enter or leave the platform on the basis of a decision algorithm

- **Matrix Trial** nicht definiert (Kombination aus Basket und Umbrella Trial?)



Versuch einer generischen Definition

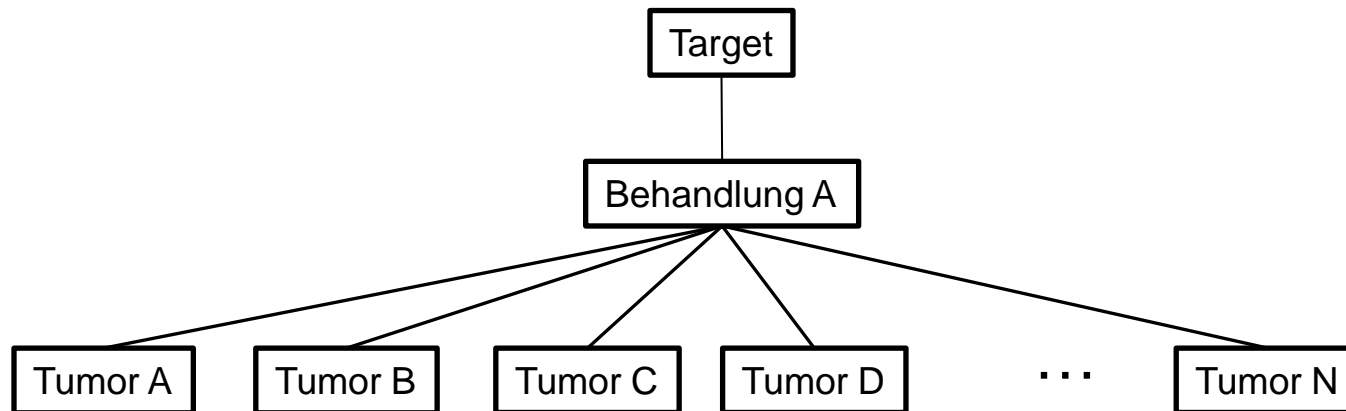
- Zentral für alle Studientypen:
 - Mehrere **Target Populationen** (spezifische Populationen)
 - Basierend auf
 - (Bio-)Marker oder
 - Indikation / (Tumor-)Histologie
 - Target Populationen definieren **Sub-Studien** (oder Strata)

- Patienten werden in jeder Sub-Studie (> Target Population) mit **einer oder mehreren Therapien** behandelt
 - einarmige oder
 - mehrarmige Sub-Studien

- Therapie(n) können
 - für **alle Sub-Studien identisch** sein („Basket-Trial“) oder
 - für **Sub-Studien unterschiedlich** sein („Umbrella-Trial“).

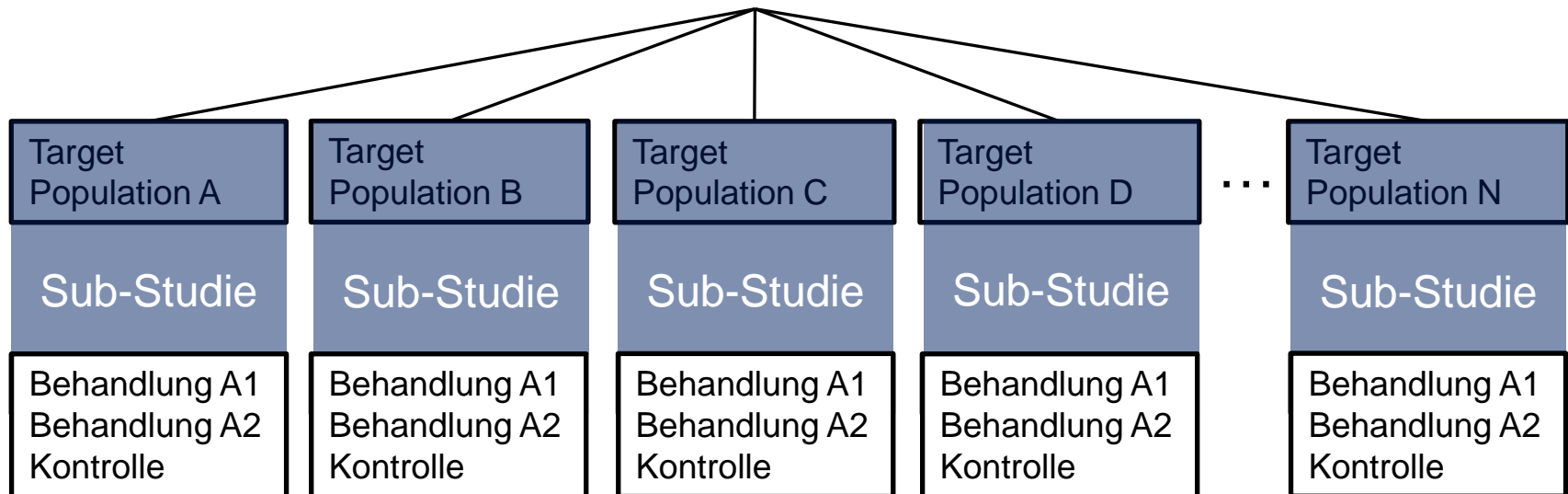
Basket Trial

- Klassische Definition:
 - Ein molekulares Target
 - Unterschiedliche Tumore
 - Eine Behandlung



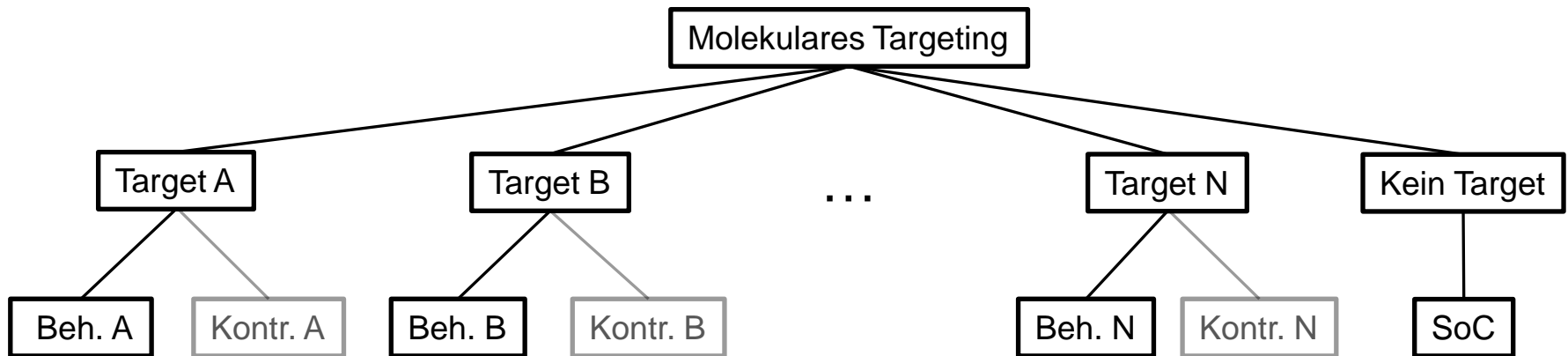
Basket Trial

- Generische Definition:
 - Unterschiedliche Target Populationen
 - Häufig unterschiedliche Tumor-Art / Indikation
aber ein identisches molekulares Target
 - Eine Behandlung
 - Häufig zielgerichtete Therapie (Targeted Therapy)
für ein übergreifendes molekulares Target



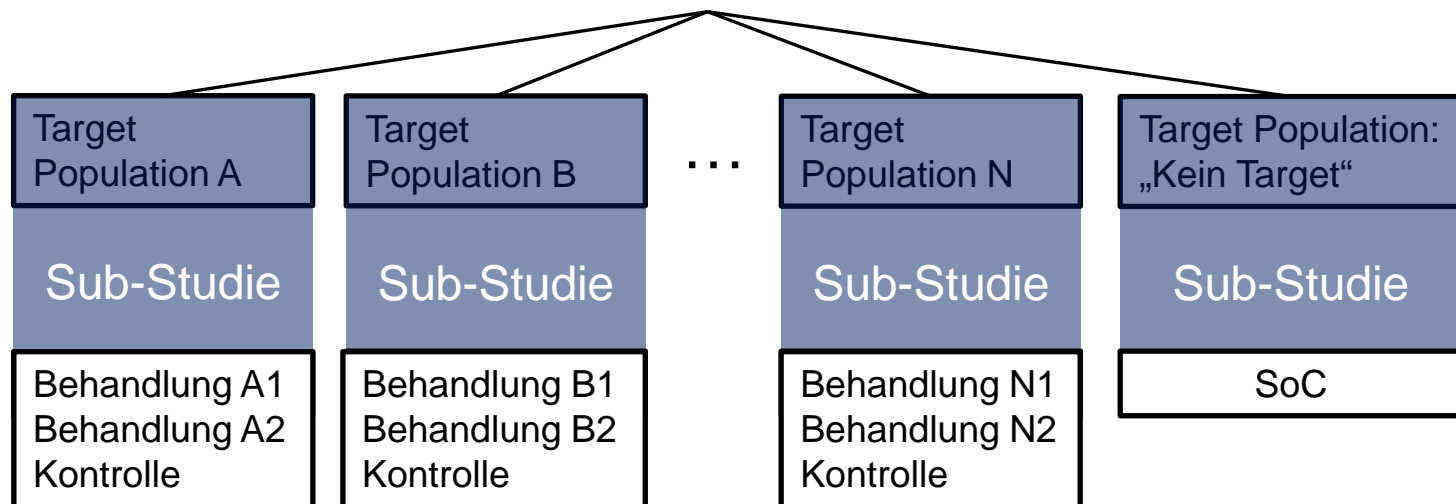
Umbrella Trial

- Klassische Definition
 - Ein Tumor
 - Verschiedene (molekulare) Targets
 - Verschiedene zielgerichtete Therapien (Targeted Therapies)



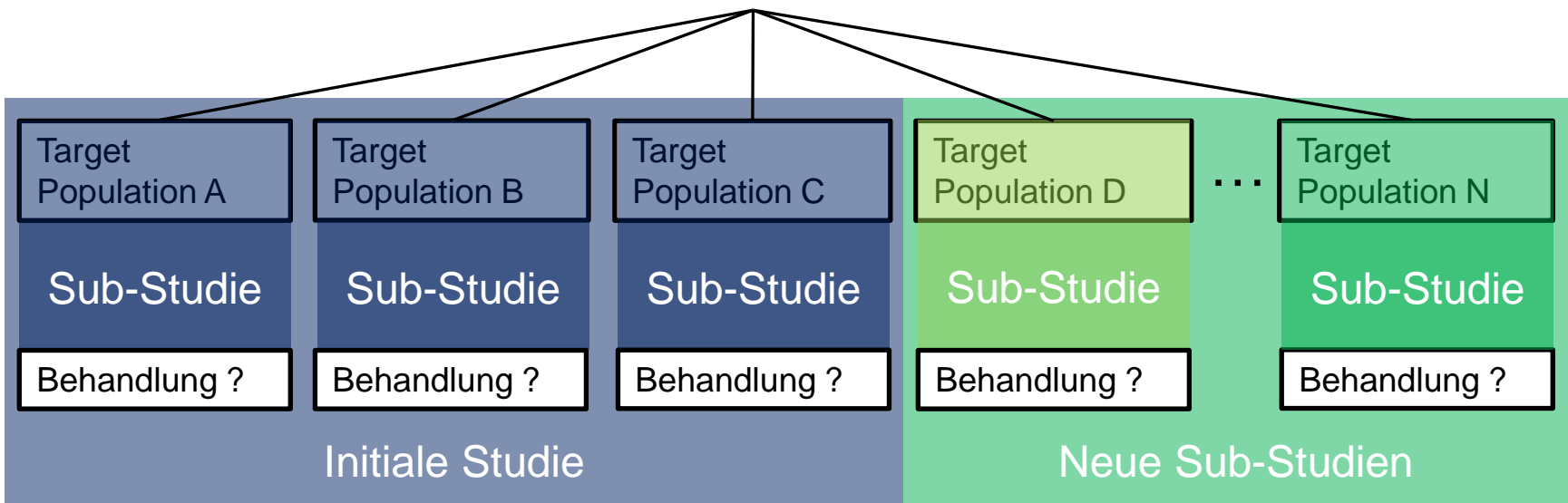
Umbrella Trial

- Generische Definition
 - Unterschiedliche Target Populationen
 - Häufig unterschiedliche molekulare Targets
aber eine identische Tumor-Art / Indikation
 - Spezifische Behandlungen für Target Populationen
 - Häufig zielgerichtete Therapie (Targeted Therapy)
für spezifische molekulare Targets



Platform Trial

- Adaptives Design
- Beginn / Beendigung neuer Sub-Studien
 - Laut Woodcock & LaVange (2017) (nur als) Erweiterung von **Umbrella Trials**
 - Prinzipiell auch als Erweiterung von **Basket Trials** vorstellbar
- Grafische Darstellung





Aktueller statistisch-regulatorischer Standpunkt



Aktueller Standpunkt

aus statistisch-regulatorischer Sicht

- **Benennung** der Studie (Basket/Umbrella/Matrix/Platform Trial/...) von **untergeordneter** Bedeutung
- Definition einer einzelnen **Studie** kontrovers
 - Studie vs. zusammenfassendes Protokoll
- **Entscheidend sind verschiedene Aspekte** der Studie, z.B.
 - Phase der Studie
 - Phase I – III (explorativ oder pivotal + konfirmatorisch)
 - Hypothesen und Endpunkte
 - Analysen separat für Sub-Studien?
 - Gepoolte Auswertung?
 - Adaptives Design
 - Welche Änderungen?
 - Präspezifiziert oder ad-hoc/post-hoc?



Generelle Empfehlung

- Insbesondere für **konfirmatorische Studien** mit komplexen Studiendesigns wird eine frühzeitige Diskussion der Studie im Rahmen des **Scientific Advice** empfohlen
 - Nationaler Scientific Advice
 - Bei zentraler Zulassung: EMA Scientific Advice
- ✓ Ermöglicht frühzeitigen regulatorischen Input
- ✓ Führt zu mehr Sicherheit bei Sponsoren
- ✓ Bessere, zielgerichtetere Studien



Chancen und Risiken



Chancen

Master Protocols...

- sind *möglicherweise* hilfreich bei der Entwicklung von „Targeted Therapies“,
 - aber kein Allheilmittel.
- Eine klare wissenschaftliche / operationale Rationale ist notwendig.

Die Chancen sind vielfältig:

- Konkrete Chancen sind abhängig von
 - Studiencharakteristika (Design, Endpunkten, Fehlerkontrolle, ...),
 - und wissenschaftlicher Fragestellung
- Ergänzung / Erweiterung zu klassischen 2-armigen Studien
 - u.U. effizientere Möglichkeiten der Evidenzgenerierung
 - kreative (explorative) Studien



Chancen

konkrete Beispiele

Basket Trials

- Geringere Fallzahl / Powergewinn durch
 - gepoolte Analysen (wenn klinisch sinnvoll)
 - frühzeitiges Stoppen von Sub-Studien (auch in separaten Studien möglich)

- „Borrowing of Information“ (zu diskutieren)
 - Wirksamkeit in spezieller Sub-Studie durch andere Sub-Studien unterstützt
 - Wirksamkeit für gepoolte Studie, positiver Trend (im B/R) in Sub-Studie
 - Abhängig von klinischem Hintergrund und wissenschaftlicher Rationale
 - u.U. schwierig zu rechtfertigen
 - (Insbesondere für seltene Indikationen möglich?)

- „Screening der Wirksamkeit“ eines Produktes für mehrere Target Populationen
 - Operationaler Vorteil
 - I.d.R. kein statistischer Vorteil



Chancen

konkrete Beispiele

Umbrella Trials

- Powergewinn durch gemeinsamen Kontrollarm
 - falls klinisch sinnvoll
- Zentraler Patienteneinschluss und gemeinsames „molekulares Profiling“
 - ❖ im Gegensatz zu separatem Einschluss/Prüfung des molekularen Targets für jede Sub-Studie
 - Patienten – und Sponsorenvorteil
 - Operationaler Vorteil
 - I.d.R. kein statistischer Vorteil



Probleme

Fixes Design

- Statistische Probleme eines Master Protocol *ohne Adaption* **eher einfach**
- Fragen hier vor allem:
 - klinische Sinnhaftigkeit
 - operationale Durchführbarkeit
 - regulatorische Akzeptanz



Probleme

Fixes Design

Mögliche statistische Probleme:

- Fehlerkontrolle
 - Innerhalb der Sub-Studien oder für Gesamtstudie nötig?
 - Abhängig von wissenschaftlicher Hypothese
 - Separate Hypothesen oder eine globale Hypothese?
 - Abhängig von Begründung und regulatorischer Übereinkunft
 - Separate Hypothesen werfen die Frage auf ob es eine Studie ist:
 - „Eine Studie – eine Hypothese – ein Protokoll“?
 - Aber: Operationaler Vorteil
 - Abhängig von Phase der Studie
 - Explorativ?
 - Konfirmatorisch?
 - Aber: Fehlerkontrolle auch für explorative Studien sinnvoll/nötig
 - Gefahr (für Regulatoren **und Sponsoren**) von falsch-positiven Ergebnissen und unnötigen weiteren Studien



Probleme

Fixes Design

- Fehlerkontrolle wenn Daten **separat und gepoolt** analysiert werden
 - Möglicher Ausweg: „Sub-Gruppenanalyse“
 - Draft guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials (EMA/CHMP/539146/2013)
 - Globale Hypothese testen, Sub-Studien nachgeordnet auf Konsistenz prüfen
 - Oder: Hierarchischer Test / gemeinsame Fehlerkontrolle
 - Abhängig von Vorgehen und Hypothesen
-
- Wann ist eine Studie positiv?
 - Wenn globale Studie positiv?
 - Wenn (mindestens eine) Sub-Studie positiv?
 - Wenn alle Sub-Studien positiv?

Adaptive Designs

- ✓ Adaptive Studien erlauben auf Basis von Zwischenauswertungen (**vor-definierte Änderungen**) an wesentlichen Aspekten des Studiendesigns ohne Beeinträchtigung von Validität und Integrität der Studie
- RP on methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design (CHMP/EWP/2459/02)
- Nicht alle Änderungen werden gleichermaßen gut verstanden

☺ Fallzahladaption

☺ Zwischenauswertungen (Gruppensequentielle Designs)

☹ Modifikation des primären Endpunktes

☹ Modifikation der statistischen Hypothesen

☹ Modifikation der Randomisation

☹ Modifikation von Ein-/Ausschlusskriterien

➤ „**Ad-hoc/post-hoc**“ **Adaptionen** bereits laufender Studien von GL **nicht** abgedeckt.

➤ Studienvalidität, - integrität und Fehlerkontrolle nicht mehr gewährleistet



Probleme

Adaptives Design

Adaptive Designs (Platform Trials) **problematischer**

- Selektionsbias
 - Auswahl von vielversprechenden Sub-Studien und Stoppen der anderen Arme
 - Überschätzung des Therapieeffekts?

- Operationaler Bias
 - Folge des Stoppens / Neustarts von Sub-Studien
 - Veränderung des Prüfverhaltens möglich
 - Änderung der Einteilung von Patienten zu Sub-Studien möglich
 - Korrekte Schätzverfahren für Effekte?

- Studienintegrität
 - Verblindung der Einteilung von Patienten auf Sub-Studien?
 - Verblindung innerhalb der Sub-Studien (wenn diese mehrarmig sind)?
 - Rolle von DMCs?

Probleme

Adaptives Design

- Gemeinsamer Kontrollarm

Behandlung

Kontrolle

A

B

C

D

⋮

N



■ initial geplant

■ später hinzukommend

Zeit

- Vergleichbarkeit der Kontrollen (simultane Kontrollen / historische Kontrollen)?
- Kontrollen unabhängig/abhängig?



Probleme

Adaptives Design

- Kontrolle des Fehler 1. Art in der Regel schwierig
 - (Un-)Abhängigkeit des Kontrollarms
 - Hinzufügen / Stoppen von Sub-Studien
 - Sonstige (geplante) Adaptionen

Mögliche Lösungswege

Generell

- Identifizierung der Probleme kann helfen Lösungen zu finden
- Lösungen müssen konkretes Studiendesign etc. berücksichtigen, d.h. keine allgemeingültige Lösung möglich
- **Zentral: Präspezifikation im Prüfplan**

- ✓ Präspezifikation der möglichen **Design-Änderungen**
 - Detaillierte Beschreibung der Änderungen und Entscheidungskriterien
 - Darstellung der Auswirkungen auf Studienintegrität und -validität
 - Plan für Überprüfung der Auswirkung der Änderungen
- ✓ Beschreibung und Diskussion der **Fehlerkontrolle**
 - Unter Berücksichtigung der Studienziele und –phase
- ✓ Beschreibung und Diskussion des **Bias**
 - Operationale und statistische Methoden zur Reduzierung/Vermeidung planen



Zukünftige Pläne

- Positionspapier PEI / BfArM / Ethikkommissionen
 - mit breitem Fokus, d.h. nicht nur statistische Aspekte
- Internes Positionspapier der Heads of Medicines Agencies – Clinical Trials Facilitation Group (CTFG) in Arbeit
 - externes Positionspapier geplant
- EMA Biostatistics Working Party arbeitet an Positionspapier
 - Hilfe bei der Planung und Bewertung komplexer Studien



Zusammenfassung

- Zentraler Aspekt von „Master Protocols“
 - Unterschiedliche Target Populationen definieren Sub-Studien
- Einteilung der Studien über statistische Aspekte der Studien, nicht „Namen“
 - da die Definitionen (oft) nicht eindeutig sind
- Prospektive Festlegung der Änderungen gewährleistet Studienintegrität, -validität und Fehlerkontrolle
 - Datengesteuerte ad-hoc/post-hoc Änderungen problematisch
- Anwendbarkeit bestehender Guidelines?
 - Adaptive Studien (CHMP/EWP/2459/02)
 - Subgruppen (EMA/CHMP/539146/2013)
 - Multiplicity (EMA/CHMP/44762/2017)
- Fundierte Planung und wissenschaftliche Begründung notwendig
 - Insbesondere für konfirmatorische Studien wird Scientific Advice empfohlen



Literatur

Publikationen

- Renfro LA, Sarget DJ (2017). *Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples*. Annals of Oncology, 28: 34-43.
- Woodcock J, LaVange LM (2017). *Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both*. NEJM, 377:62-70.

Guidelines

- *Methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design* (CHMP/EWP/2459/02). Reflection Paper.
- *Investigation of subgroups in confirmatory clinical trials* (EMA/CHMP/539146/2013). Draft Guideline.