# Komplexe Studiendesigns: Biometrische und ethische Aspekte

***55. Arbeitstagung Phat 2019, Erfurt 19.9. 2019***

Prof. Dr. Joerg Hasford

**Institut für Med. Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, LMU München und**
**Arbeitskreis Medizinischer Ethik-Kommissionen in der Bundesrepublik Deutschland e.V.**
**Email: has-ethik@ibe.med.uni-muenchen.de**

# Personal Background

- Training in medicine, habilitation for medical information sciences, biometry and epidemiology.
- Since 1994 Professor for Medical Biometry and Epidemiology at the Ludwigs-Maximilian-Universität Muenchen.
- Research priorities: Clinical trials methodology and prognostic research mainly for leukemias, lymphomas and type 1 diabetes; > 200 Medline-listed publications.
- 2008-2015 editor for Europe of Pharmacoepidemiology and Drug Safety.
- Since 1996 member of the medical ethics committee of the Physicians‘ Chamber of Bavaria, since 2002 chairperson.
- Since 2006 member of the board of the Association of Medical Ethics-Committees in Germany, since 2012 president.
- Member of the Expert Group on Clinical Trials of COM.

# Vorbemerkung

Die Ausführungen entsprechen der persönlichen Auffassung des Referenten und repräsentieren nicht notwendigerweise die Auffassungen des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland.

Interessenskonflikte: Keine

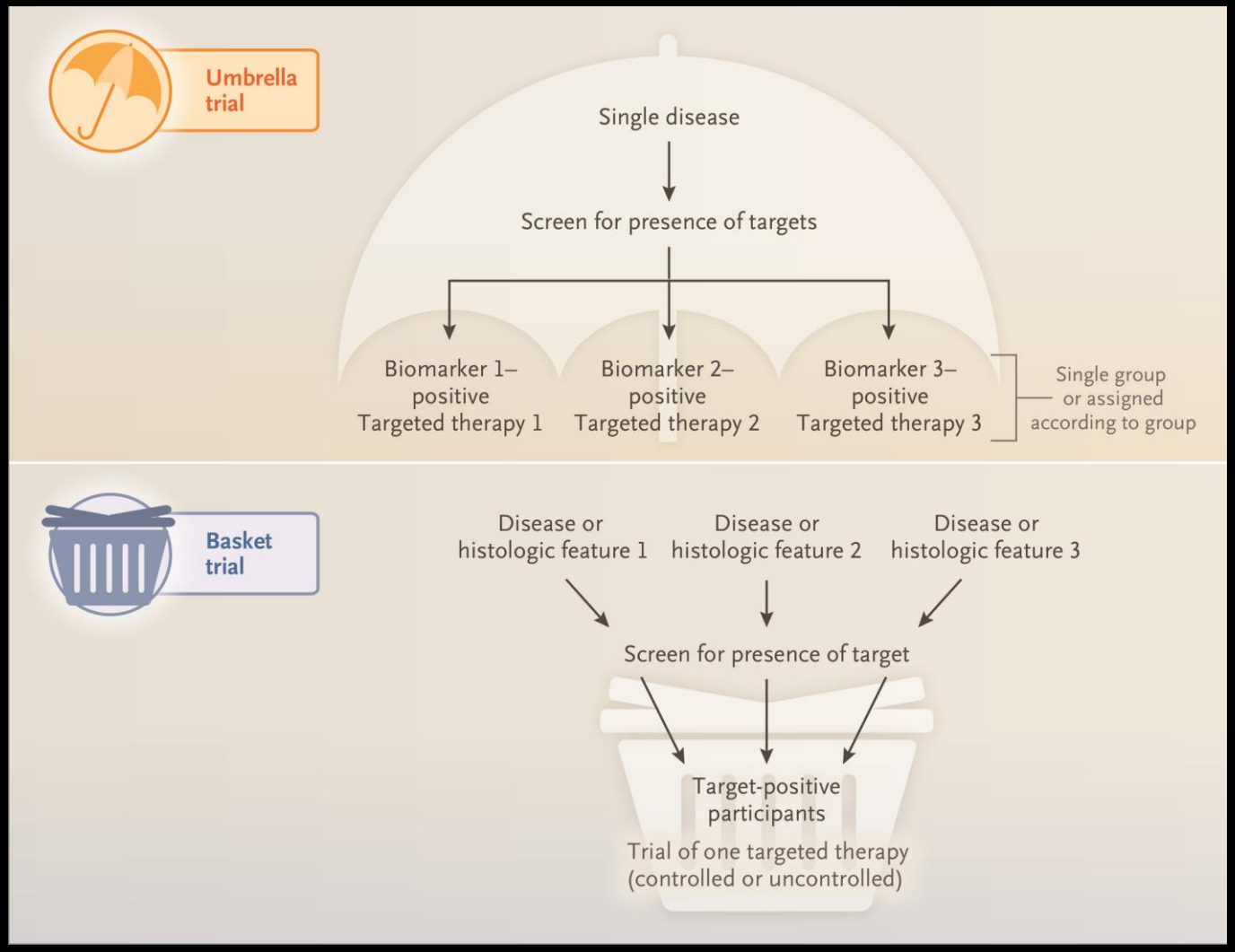
# Gliederung

- **Einführung – Hintergrund: Masterprotokolle (MPs) und Adaptive Designs (ADs)**
- **Biometrische Aspekte**
- **Ethische Aspekte**
- **Praktische Aspekte**
- **Zusammenfassung - Schlussfolgerungen**

# Hintergrund

- Steigende Anzahl gut charakterisierter genetischer Alterationen diverser Tumorentitäten, und anderer Erkrankungen.
- Wachsende Anzahl molekular definierter Subentitäten ***innerhalb*** einzelner Tumorarten, und anderer Erkrankungen.
- Hypothese, dass molekularer Subtyp wichtiger ist als Histologie und Tumorentität.
- Große Anzahl neuer Substanzen und gezielter zu prüfender Wirkmechanismen.
- ***Weniger behördl. Kontrolle, Zeit- und Gebühren.***

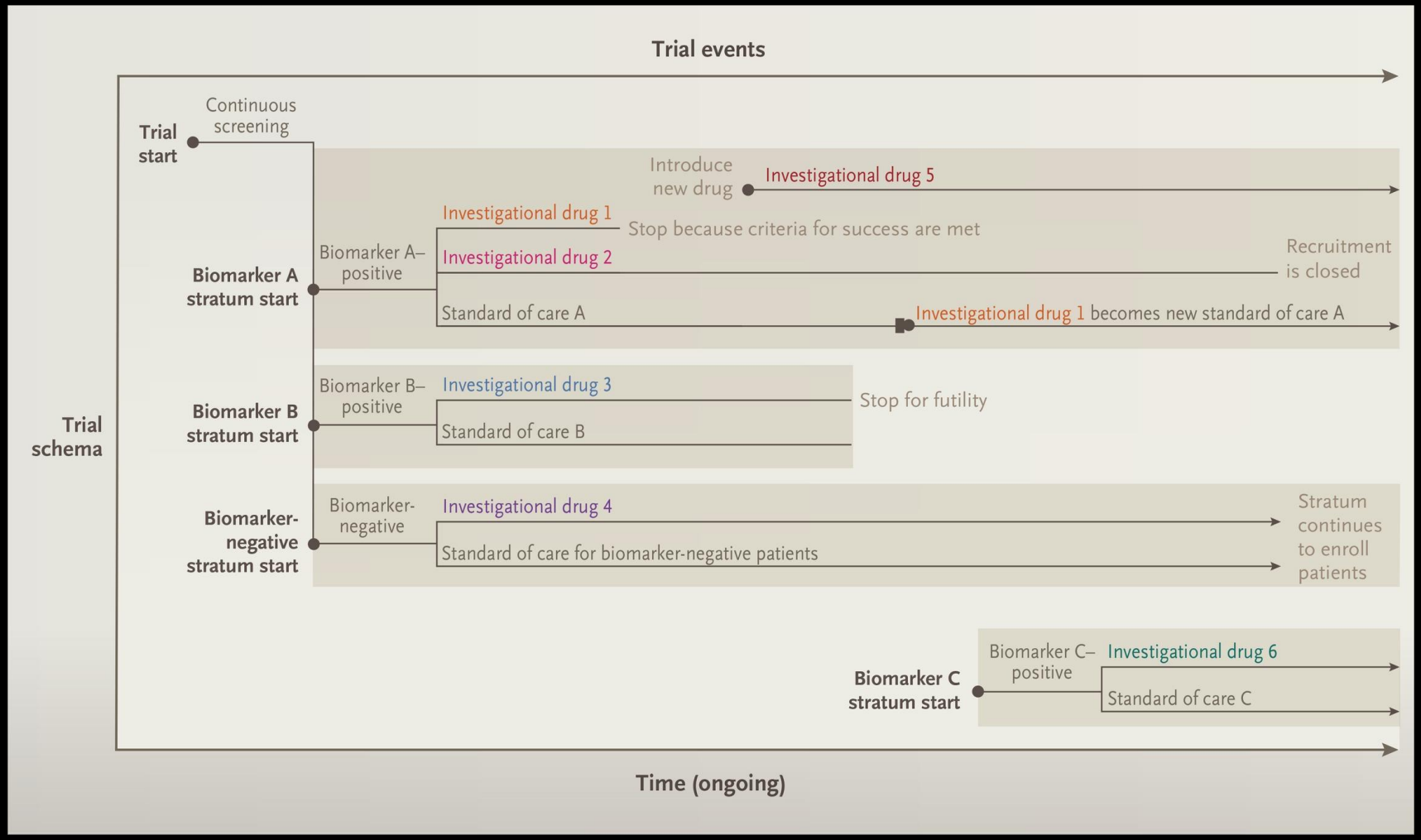
# Umbrella Trial and Basket Trial.




Woodcock J, LaVange LM. N Engl J Med 2017;377:62-70

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

# Potential Design of a Platform Trial Involving a Single Disease.




Woodcock J, LaVange LM. N Engl J Med 2017;377:62-70

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

# Types of Master Protocols.

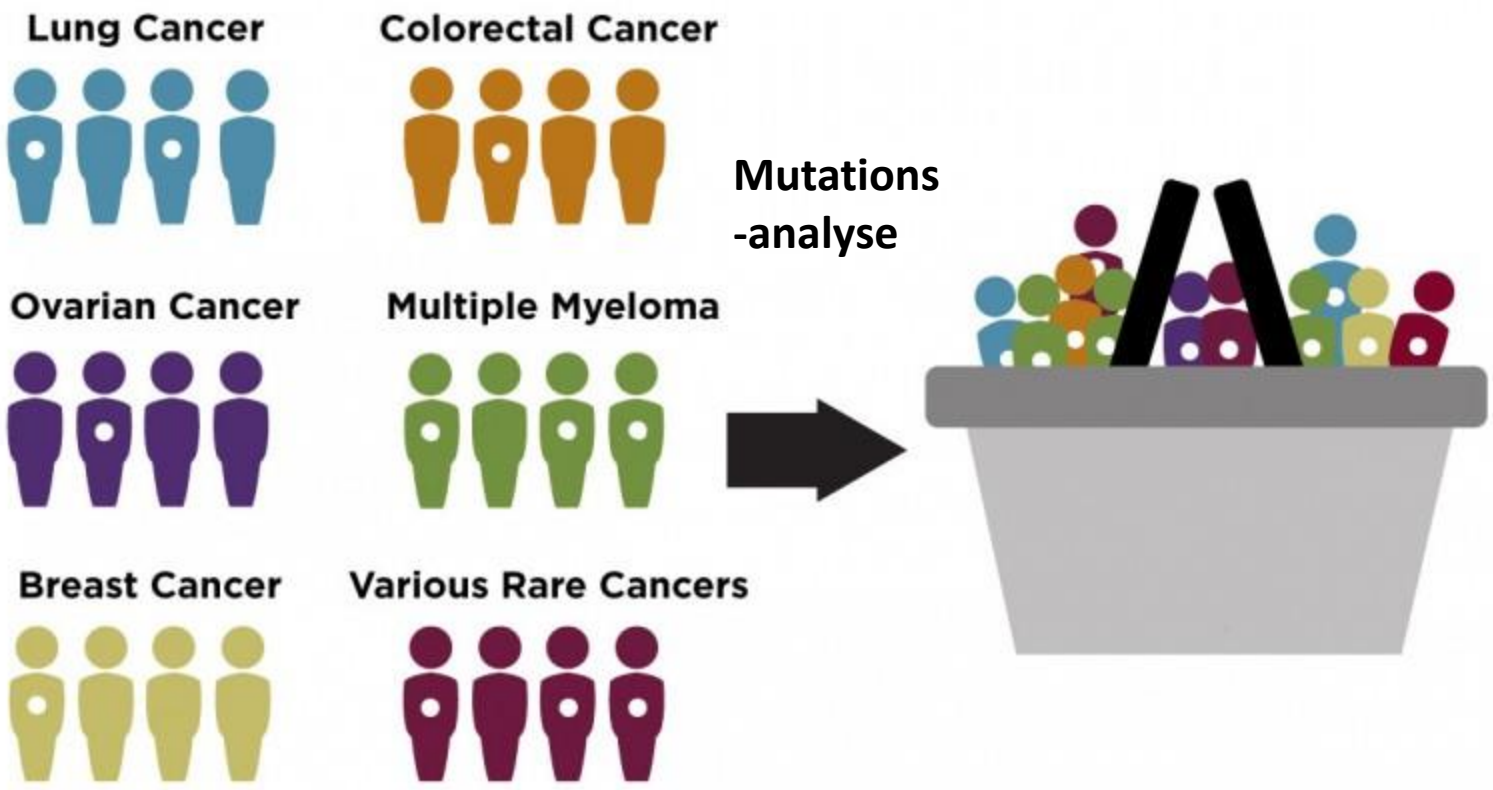
**Table 1.** Types of Master Protocols.

| 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 |

Woodcock J, LaVange LM. N Engl J Med 2017;377:62-70

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

# Basket / Bucket trial design




Der erste Basket-Trial wurde 2015 im NEJM publiziert.

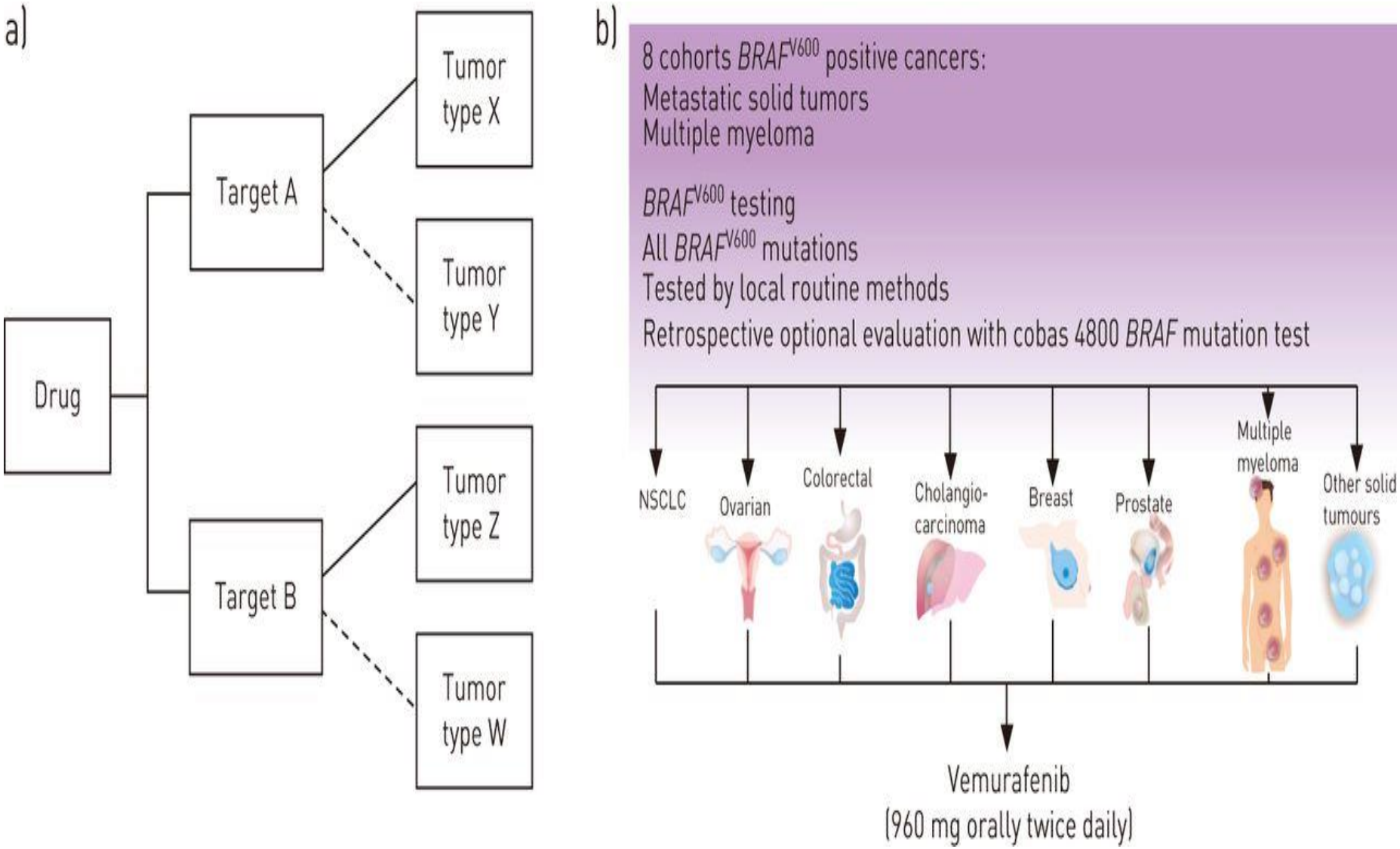
# Basket / Bucket trial design

**Ziel:** Evaluation der Wirksamkeit einer targeted therapy bei bestimmten genetischen Mutationen, unabhängig vom Krebstyp, z.B. Ovar-Ca, NSCLC.

- Kann mit Randomisierung und Verlängerung* einzelner Studienarme kombiniert werden.
- Erlaubt Einschluss sehr seltener Tumore.
- Kann mit Stopping Rules à la Phase II/III kombiniert werden. →* Adapt. Design

**Beispiel:** Vemurafenib bei 9 verschiedenen Tumoren mit BRAF V600-Mutation.

# Schematic example of a basket trial.




©2014 by European Respiratory Society **Jessica Menis et al. Eur Respir Rev 2014;23:367-378**

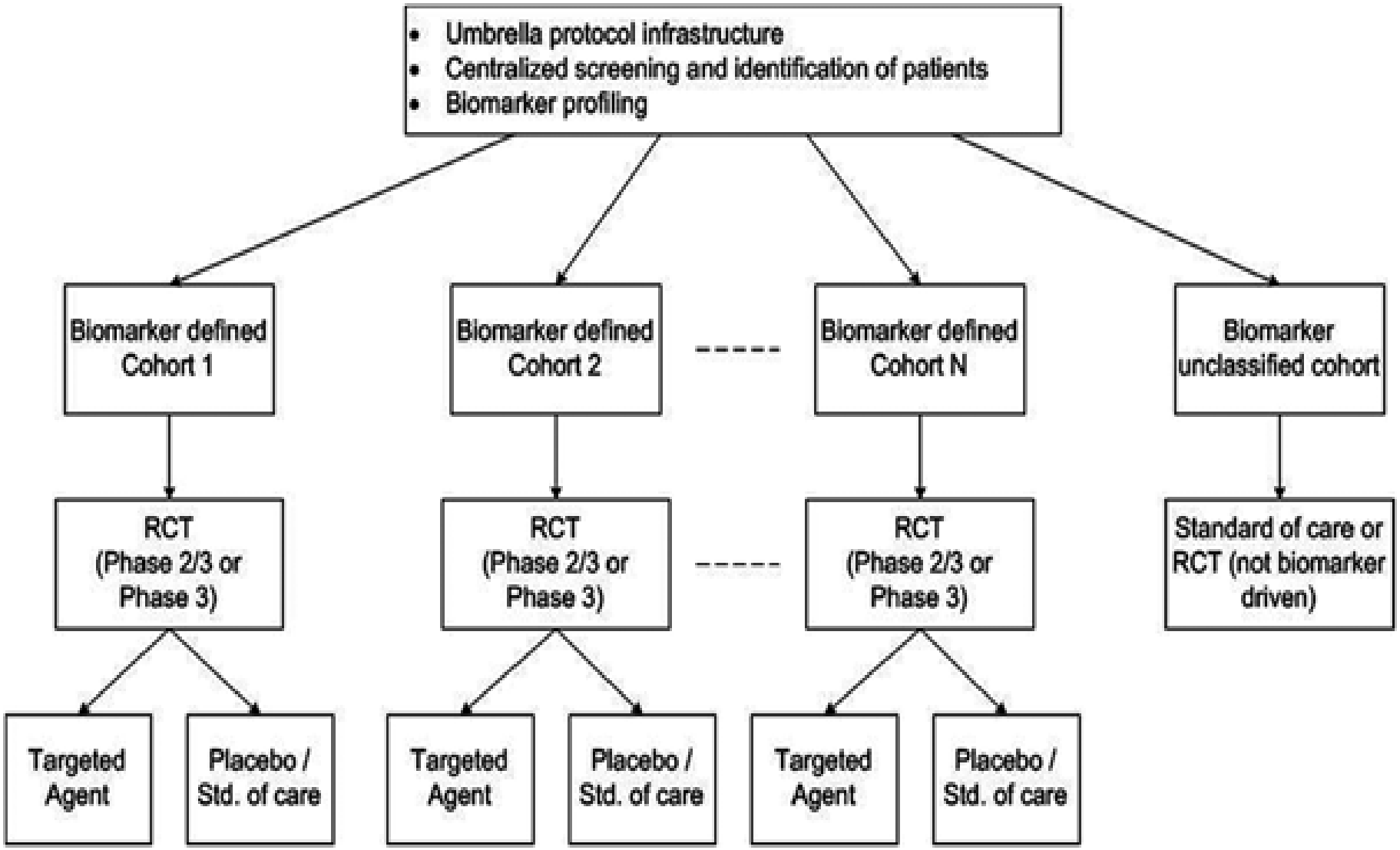
# Basket / Bucket trial design

- Formal ein Prüfplan, aber mit kompletten Sub-prüfplänen inkl. RNA und Pat.-Info. für jede Krankheitsentität erforderlich.
- Kein LKP oder sonstiger Ärztl.-Wiss. Leiter für Gesamtstudie denkbar.
- Aussagekräftige, validierte Biomarker inkl. Cut-points für gutes Ansprechen erforderlich. (→ IVDR)
- Targeted treatment wirkt nicht bei allen Krank-heiten gleich.-> keine gemeinsame Auswertung.

# Basket / Bucket trial design

- **Keine gemeinsame Nutzung *einer* Kontroll-gruppe, da unterschiedliche Krankheiten.**
- **Kein offensichtlicher Vorteil z.B., aus Patienten- oder biometrischer Sicht erkenn-bar.**
- **Lässt sich leicht in Einzelstudien auflösen.**

# Das Umbrella Trial Design




Mandrekar SJ et al. 2015 ASCO Educational Book e144



AMEK Hasford

# Umbrella Design / Plattform-Studie

**<u>Ansatz:</u> Eine Tumorentität wird molekular aufgeschlüsselt, jeder Subtyp wird dann in einer Kohorte (Phase I/II) oder RCT (Phase III) spezifisch behandelt.**

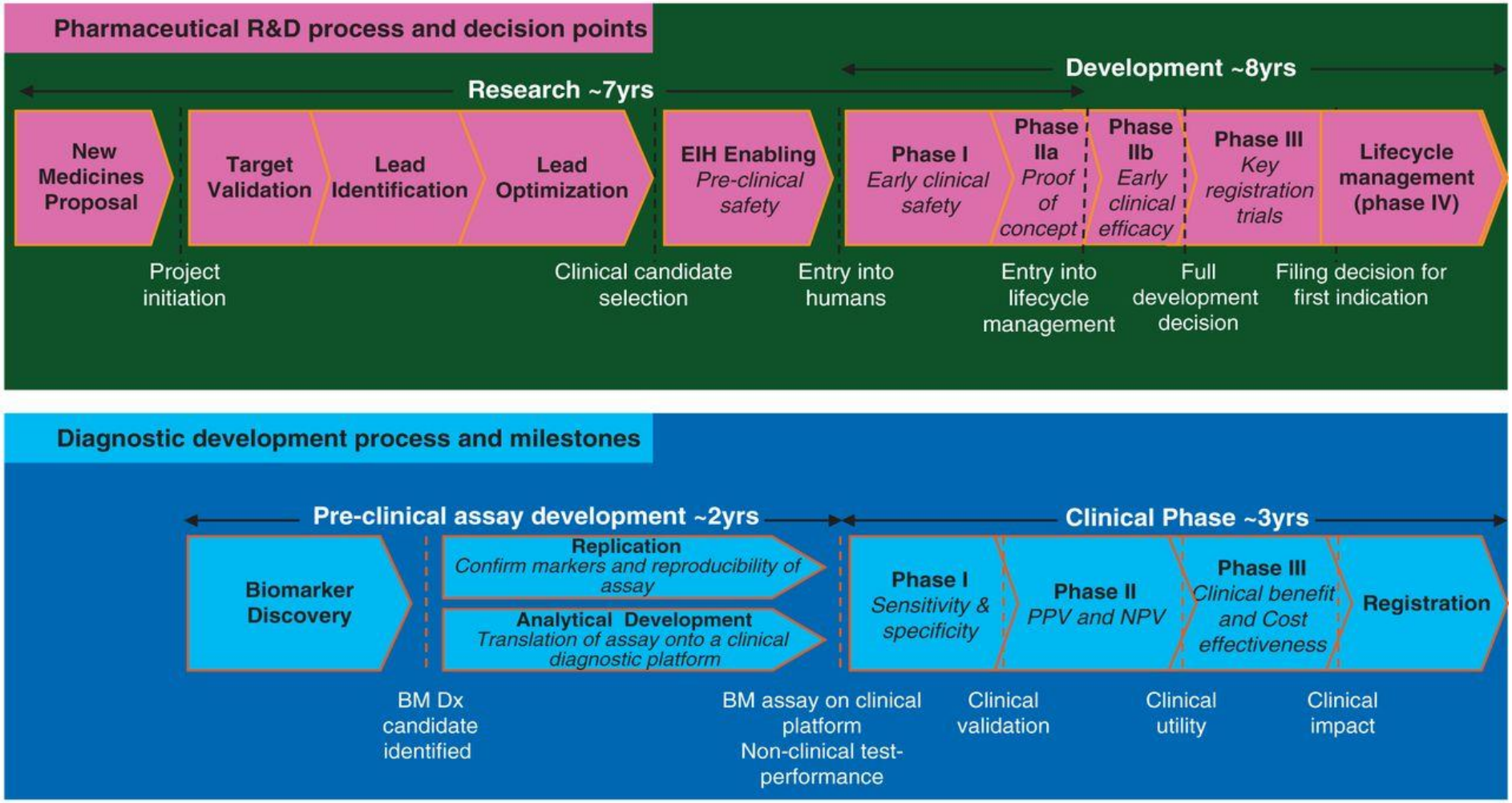
- ***<u>E i n</u>*** **Prüfplan für potentiell beliebig viele Therapien.**
- **Einsatz in Phase II und III, flexibel für AD-Ansätze; ist ein erweitertes Enrichment-Design.**
- **Häufig Objective Response Rate als Surrogatzielgröße; nicht zwingend prädiktiv für PFS und Overall Survival.**
- **Bei gemeinsamem Kontrollarm dürfte akzeptabler Wirksamkeitsnachweis möglich sein.**
- **Vorteile z.B. aus Patienten- und biometrischer Sicht erkennbar.**

# Masterprotokolle - Zwischenresumée

- **Umbrella-Trials: Pot. Vorteile für die Patienten-versorgung. Potentiell kombinierbare Kontroll-gruppen.**
- **Basket-Trials: Können leichter in einzelne Stu-dien aufgelöst, durchgeführt werden. Wegen der unterschiedlichen Krankheitsentitäten keine gemeinsame Kontrollgruppe.**
- **Häufig mit adaptivem Design verbunden. → i.d.R. Bias-Risiko erhöht.**

# Traditional drug development paradigm—linear, sequential, slow process for drugs, and companion diagnostic development.

Traditional drug development paradigm
*Linear, sequential, slow process for drugs and companion diagnostic development*



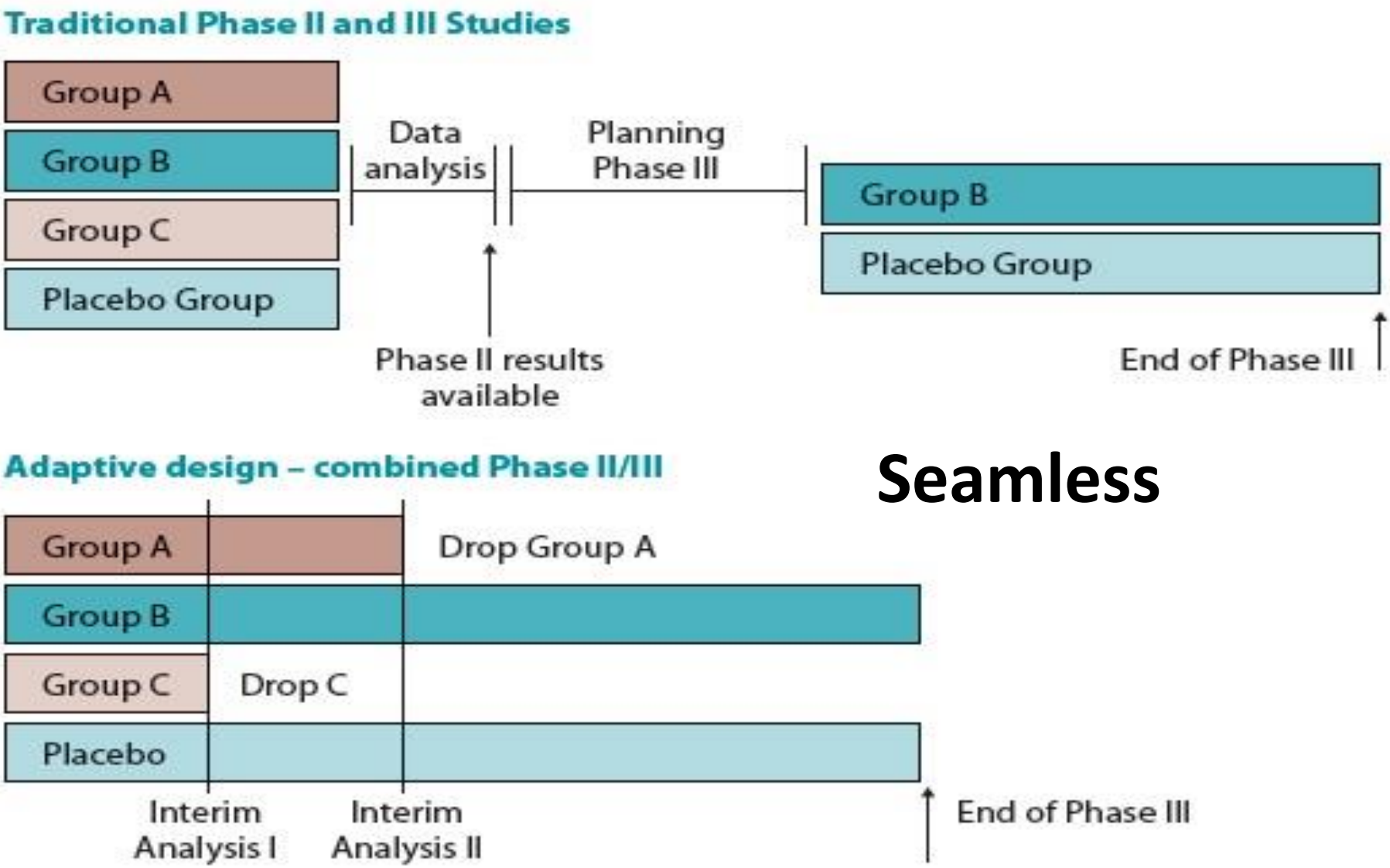

R&D = Research & Development; BM = Biomarker; PPV = Positive predictive value; NPV = Negative predictive value

© The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of the European Society for Medical Oncology. All rights reserved. For permissions, please email: journals.permissions@oup.com.

K. Dhingra Ann Oncol 2015;26:2347-2350

Annals of Oncology

# Versprechen der Adaptive Designs - Beschleunigung




**Seamless**

http://www.liftstream.com/blog/wp-content/uploads/2012/11/untitled.jpg

# Adaptive Designs (ADs)

Adaptive (engl.) = lernend, anpassungsfähig

*Ziel:* **Den 'explorativen' und konfirmatorischen Teil der klinischen Prüfung so zu kombinieren, dass mit weniger Patienten in kürzerer Zeit aussagekräftige (valide), biasfreie Ergebnisse und die Zulassung erreicht werden.**

→ **Seamless drug trials/development**

# Klassisches vs. adaptives Vorgehen

**Klassisch:**

- **A priori Hypothesen, Zielgrößen**
- **Fallzahlschätzung, evtl. mit Interimanalyse**
- **Fixes Studienprotokoll**

**<u>Adaptives Design:</u>**

**Prospektiv Änderungen des Studienprotokolls vorgesehen, auf den bereits gewonnenen ‚Erkenntnissen' basierend. → Risiko für Bias ⬆**

# Anpassungs-Optionen

- **Ein- und Ausschlusskriterien**
- **Randomisierung**
- **Therapie (z.B., Dosis, Intervalle, Dauer)**
- **Stichprobenumfang (inkl. frühzeitigem Stop eines Arms)**
- **Nachbeobachtung der Patienten (e.g., Zahl und Zeitpunkte, Beobachtungsdauer)**
- **Begleitmedikationen**

# Anpassungs-Optionen: Gefahren

**Aus vielen Anpassungen kann der/die PrüferIn erahnen, welche Therapie besser / schlechter ist. Die daraus evtl. resultierende Verhaltenänderung gefährdet die Aussagekraft der klinischen Prüfung.**

**Gefährdete Aussagekraft → Gefährdung der ethischen Vertretbarkeit.**

# Prüfauftrag der Ethik-Kommission

- *die wissenschaftliche Qualität der klinischen Prüfung*
- die rechtliche Zulässigkeit
- *die ethische Vertretbarkeit*
- die ärztliche Vertretbarkeit

# Oberbegriff: Adaptive Designs - Definition

An ***adaptive design clinical study*** is defined as a study that includes a **prospectively planned** opportunity for modification of one or more specified aspects of the study design and hypotheses based on analysis of data (usually interim data) from subjects in the study. Analyses of the accumulating study data are performed at **prospectively planned** time-points within the study, can be performed in a fully blinded or in an unblinded manner, and can occur with or without formal statistical hypothesis testing.

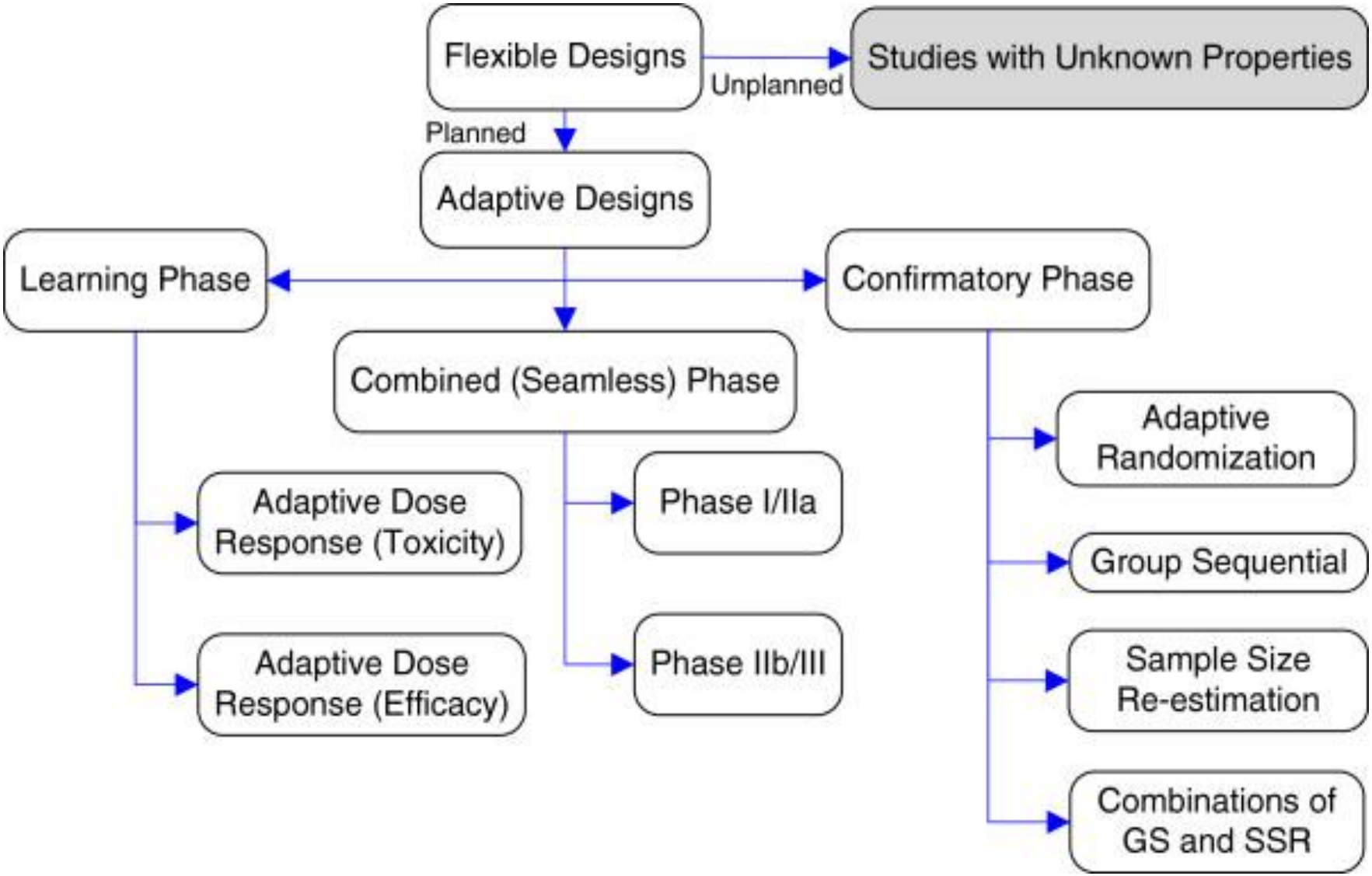
# Adaptive Designs – Definition EMA

**A study design is called *'adaptive'* if statistical methodology allows the modification of a design element (e.g. sample size, randomisation ratio, number of treatment arms) at an interim analysis with *full control of the type I error.***

→ ***AD has to be prospectively planned. This requirement is stressed by CTFG 2019 too.***

EMA: Reflection Paper …Confirmatory Trials CHMP/EWP/2459/02 2007
CTFG: Recommendation Paper on….Complex Clinical Trials 2019

# Übersicht über Adaptive Designs




Kairella JA et al. Trials 2012,13:145



AMEK Hasford

# Adaptive Designs: Voraussetzungen

**Die möglichen Adaptationen müssen *pro-spektiv* spezifiziert sein und dürfen nur auf nachvollziehbar verblindet durchgeführten Zwischenauswertungen beruhen, sonst kann die Studie nicht als *‚adequate and well-controlled effectiveness (A&WC) study‘* ange-sehen werden.**

***Auch prospektiv geplante ADs können das Risiko für Bias erhöhen !***



AMEK Hasford

# Ethische Problematik, Bsp: Adaptive Randomisierung

**Bei der AR wird die Zuteilung zu Gunsten der jeweils ‚besseren' Therapie geändert, z.B. von 1:1 auf 1:3 oder 1:4. (Outcome adapted randomisation)**

***Beworbener ethischer Vorteil: Weniger Patienten werden der mutmaßlich schlechteren Therapie zugeordnet und → schnellere Rekrutierung.***

***ABER:***

- ✓ **Die Equipoise-Annahme wird verlassen.**
- ✓ **Wie wird ‚besser' gemessen ? Hauptzielgröße ? Szg? UAW? RNA?**

# Ethische Problematik, Bsp: Adaptive Randomisierung

***ABER:***

- ✓ **Erforderlicher Stichprobenumfang steigt um 12-33% bei 1:2 bzw. 1:3*.**
- ✓ **Gefährdet die Vergleichbarkeit der Gruppen.**
- ➢ **Wie wird darüber aufgeklärt ?**
- ✓ **Verstärktes Risiko für therapeutic misconception.**
- ✓ **Bias durch verändertes ärztl. Handeln/Verhalten**
- ✓ **Gefährdete Erkenntnisgewinnung !**

*Hey SP et al. Neurology 2014;82:77-79.

# Die FDA akzeptiert, basierend auf prospektiv geplanten, verblindet durchgeführten Zwischen-auswertungen, Adaptationen bei

- **den Ein- und Ausschlusskriterien**
- **dem Stichprobenumfang***
- **bei Zielgrößen ohne Bezug mit der Wirksamkeit**
- **gruppensequentiellen Plänen und Futility**
- **dem Data Analysis Plan***

**Es muss ein ggfs. verblindetes DSMB/DMC geben.**

FDA: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics. 2010

* nur aggregierte Datenanalysen zulässig

# Ethische Problematik von AD und MP

- Wie kann sichergestellt werden, dass die Patienten-Information bei diesen, oft seamless, Adaptiven Designs dem jeweils aktuellen Stand des Wissens, z.B. über unerwünschte Wirkungen, entspricht ?
- Wie kann sichergestellt werden, dass die Risiko/Nutzen-Abwägung stetig aktualisiert wird und die Fortführungbarkeit der weiteren Studienteile sorgfältig geprüft wird ?
- Wie kann die methodische Integrität (Bias, alfa-Fehler) gewährleistet werden ?

# Anforderungen an die Aufklärung nach AMG

- „Die betroffene Person ist … über **Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite** der klinischen Prüfung, sowie über ihr Recht aufzuklären, die Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu beenden; ihr ist eine ***allgemein verständliche*** Aufklärungsunterlage auszuhändigen.“ (AMG §40 (2))

# Anforderungen an die Aufklärung nach AMG

- Design der Studie
- Exakte Dauer der Studienteilnahme
- Dosierung(en)
- Zahl der bereits exponierten Versuchspersonen
- Bereits aufgetretene Risiken
- Erwartbare Risiken (s. auch der Präklinik)
- Randomisierung / Placebo
- Genauer Ablauf der Studienteilnahme
- Therapeutische Alternativen

# Anforderungen an die Aufklärung nach AMG

- Eine den rechtlichen und ethischen Standards entsprechende Aufklärung kann bei MP und vielen AD nicht so einfach gewährleistet werden.

  → **Bei integrierten Prüfplänen und vielen ADs, muss daher vor jedem neuen Abschnitt wieder die Ethik-Kommission involviert werden. Änderungen der Patienteninformation im Bereich Risiken = Wesentliche Änderung gemäß § 10 GCP-V.**

# Anforderungen an die Risiko/Nutzen-Abwägung

- „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und ***SOLANGE*****…….**
- 2. die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, **und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind.**“ (AMG § 40 (1))

# Anforderungen an die Risiko/Nutzen-Abwägung

- Das AMG fordert eine kontinuierliche Beobachtung der Risiken und Nachteile und deren Bewertung bzgl. der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde. (AMG § 40 (1))
- **Wie dieses praktisch und indikationsbezogen in der Studie realisiert werden soll, ist im Prüfplan detailliert darzulegen → z.B. DSMB/DMC**

# Option für Phase I - Studien

**GCP-V §8 (4) Satz 2: „Bei aufeinander bezogenen Phase I-Studien desselben Entwicklungsprogramms verkürzt sich die Bearbeitungsfrist der Ethik-Kommission auf 14 Tage.“**

# Sonstige arzneimittelrechtliche Optionen

**GCP-V § 10 Nachträgliche Änderungen**

**Es kann allerdings bezweifelt werden, ob sich § 10 wirklich auf ADs beziehen lässt.**
**Bearbeitungszeitraum: 20 Tage.**

# Praktische Gesichtspunkte

- Masterprotokolle erfordern zentrale, leistungsfähige Infrastruktur z.B., für das molek. Screening.
- Seamless Designs verkürzen die Zeit, die für die Analyse und Interpretation der Daten zur Verfügung steht enorm.→ Risiko der Fehlbewertung.
- Oft unakzeptabel komplexe und umfangreiche Prüfpläne (>500 Seiten) – Problem für Behörde, Ethik-Kommission, Prüfer und Sponsor.
- Eine Vielzahl von Pat.-Infos erforderlich.
- MPs sind in CTR und KPBV nicht berücksichtigt.

# Praktische Gesichtspunkte

- Regulatorische Maßnahmen betreffen die ganze klinische Prüfung, nicht Teilaspekte oder –arme.
- Wie wird den Transparenzerfordernissen bzgl. der Ergebnisse nachgekommen, wenn die Studien quasi kein Ende haben.

# Prüfpunkte für Ethik-Kommissionen

- **Klare Beschreibung und überzeugende Begründung des komplexen Designs ?**
- **Wissenschaftl. Integrität gegeben ? Prospektivität bzgl. der Adapatationen ?**
- **Qualität der Studiendurchführung und Machbarkeit gewährleistet ?**
- **Sicherheit der Studienteilnehmer gegeben ?**
- **Integrität der Daten gesichert ?**
- **Wiederholte Neubewertung von Risiko/Nutzen während der Studie sichergestellt ?**

# Prüfpunkte für Ethik-Kommissionen

- Companion diagnostics validiert ?
- Rechtl. Erfordernisse der Datentransparenz berücksichtigt ?
- Fortlaufend aktualisierte IC-Materialien sicher-gestellt ?
- DMC/DSMB mit kompetenten und unabhängigen Persönlichkeiten ?

# Zusammenfassung

- Zeit- und Kostendruck sowie Patientenmangel führen zur Suche nach neuen Studiendesigns und deren globaler Durchführung.
- Basket- und Umbrella-Designs sind planerisch und logistisch sehr aufwendig.
- Es bleibt unklar wie die Verpflichtung zur umfassenden Aufklärung erfüllt werden kann.
- Adaptive Designs versuchen den explorativen und konfirmatorischen Teil der klin. Prüfung zu kombinieren.
- Adaptationen erhöhen oft das Risiko für Bias.

# Zusammenfassung

- Um die methodische Integrität der Studie nicht zu gefährden müssen Adaptationen prospektiv geplant werden und dürfen nur auf zuverlässig verblindeten Zwischenauswertungen beruhen.
- Adaptive Designs erfordern eine detaillierte Vorgehensbeschreibung im Prüfplan. Das geht nicht via Amendment post hoc .
- Ein Großteil der ADs lässt sich mit den Anforderungen des AMG und der Ethik nicht so einfach vereinbaren.

# Zusammenfassung

- **Bei der Planung eines ADs/MPs sollte frühzeitig Scientific and Ethical Advice eingeholt werden.**

- **Die rechtlich hohen Anforderungen an die Aufklärung und die Beobachtung der Risiko /Nutzen Balance erfordert auch während der Studie eine enge Zusammenarbeit von Sponsor, Arzneimittelbehörde und Ethik-Kommission.**

# Literatur

CTFG: Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials. 12.2.2019

Bates SE et al.: Advancing Clinical Trials to Streamline Drug Development. Clin Cancer Res 2015; 21:4527-35.

Kairalla JA et al.: Adaptive trial designs: a review of barriers and opportunities. Trials 2012;13:145-154.

Mandrekar SJ et al.: Improving Clinical Trial Efficiency: thinking outside the Box. In: 2015 ASCO Educational Book e141-e147.

Elsäßer A et al.: Adaptive clinical trial designs for European marketing authorization: a survey of scientific advice letters from the EMA. Trials 2014; 15:383-393.

FDA: Adaptive Design Clinical Trials for Drugs and Biologics. 2010

Woodcock J, LaVange LM. N Engl J Med 2017;377:62-70

Clinical Trials 14 (5) October 2017