

Anwendungen von R in klinischen Studien der Phase I

Jörg Sahlmann
Scope Life Sciences, Hamburg

03.10.2009

Überblick

Einführung

- Phasen von klinischen Studien
- Position von R

Anwendung

- Studienvorbereitung
- Studiendurchführung
- Studienauswertung

Phasen von klinischen Studien

▶ Phase I

Gesunde Probanden

- ▶ Bekannter Wirkstoff: Bioäquivalenz, Bioverfügbarkeit, Dosislinearität
- ▶ Neuer Wirkstoff: Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik

Phasen von klinischen Studien

- ▶ Phase I
Gesunde Probanden
 - ▶ Bekannter Wirkstoff: Bioäquivalenz, Bioverfügbarkeit, Dosislinearität
 - ▶ Neuer Wirkstoff: Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik
- ▶ Phase II
Patienten - Proof of Concept (IIa), Dose Finding (IIb)

Phasen von klinischen Studien

- ▶ Phase I
Gesunde Probanden
 - ▶ Bekannter Wirkstoff: Bioäquivalenz, Bioverfügbarkeit, Dosislinearität
 - ▶ Neuer Wirkstoff: Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik
- ▶ Phase II
Patienten - Proof of Concept (IIa), Dose Finding (IIb)
- ▶ Phase III
Patienten - Signifikanter Wirkungsnachweis (Pivotal Study) zur Marktzulassung

Phasen von klinischen Studien

- ▶ Phase I
Gesunde Probanden
 - ▶ Bekannter Wirkstoff: Bioäquivalenz, Bioverfügbarkeit, Dosislinearität
 - ▶ Neuer Wirkstoff: Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik
- ▶ Phase II
Patienten - Proof of Concept (IIa), Dose Finding (IIb)
- ▶ Phase III
Patienten - Signifikanter Wirkungsnachweis (Pivotal Study) zur Marktzulassung
- ▶ Phase IV
Patienten - Feststellung seltener Nebenwirkungen

Positionierung von R

Die Akzeptanz von R ist nicht überall gleich.

Grafik aus Vortrag hier weggelassen

Obere Grafik, die einen Hund zeigt, der einen Baum markiert.

<http://www.coolcartooning.com/images/AngryTree2.jpg>

Insbesondere etablierte Mitbewerber fühlen sich betroffen.

Zahl der Mitbewerber begrenzt

Im Bereich der klinischen Studien nach Arzneimittelgesetz (AMG) ist die Zahl der benutzten Programme begrenzt. Beispielhaft sind die folgenden Programme aufgezählt.

- ▶ SAS
- ▶ SPSS
- ▶ BMDP
- ▶ Addplan
- ▶ Winnonlin

Vorgabe der Auswertung

SAS-Code wird beispielhaft vorgegeben in der Guidance for Industry - Statistical Approaches to Establishing BE

APPENDIX E

SAS Program Statements for Average BE Analysis of Replicated Crossover Studies

The following illustrates an example of program statements to run the average BE analysis using PROC MIXED in SAS version 6.12, with SEQ, SUBJ, PER, and TRT identifying sequence, subject, period, and treatment variables, respectively, and Y denoting the response measure (e.g., log(AUC), log(Cmax)) being analyzed:

```
PROC MIXED;  
CLASSES SEQ SUBJ PER TRT;  
MODEL Y = SEQ PER TRT / DDFM=SATTERTH;  
RANDOM TRT / TYPE=FA0(2) SUB=SUBJ G;  
REPEATED / GRP=TRT SUB=SUBJ;  
ESTIMATE 'T vs. R' TRT 1 -1 / CL ALPHA=0.1;
```

Vorgabe der Validierung

Die FDA fordert bestimmte Vorgaben an die Validierung.
Schlagwort: Part 11-compliant

Guidance for Industry Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures — Scope and Application

Studienvorbereitung

Ziele der Studienvorbereitung

- ▶ Sponsor von der Eignung der CRO überzeugen

Studienvorbereitung

Ziele der Studienvorbereitung

- ▶ Sponsor von der Eignung der CRO überzeugen
- ▶ Synopsis eines Prüfplans, der das Studienziel erreicht

Studienvorbereitung

Ziele der Studienvorbereitung

- ▶ Sponsor von der Eignung der CRO überzeugen
- ▶ Synopsis eines Prüfplans, der das Studienziel erreicht
- ▶ Kostengünstiges Umsetzen des Prüfplans

Fallzahlschätzung per Formel

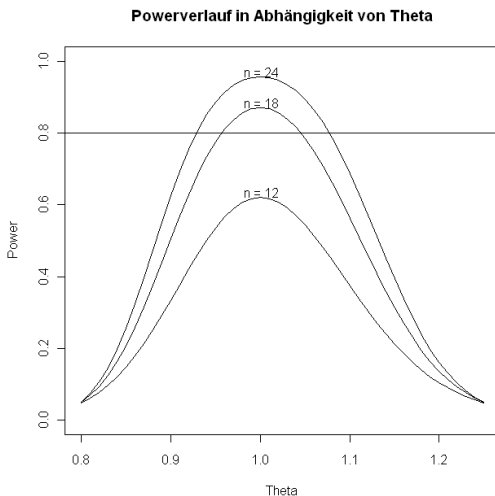
Für bestimmte Szenarien gibt es Formeln zur Schätzung der notwendigen Fallzahl.

Dieses gilt zum Beispiel für den Nachweis der Bioäquivalenz im Zweifach-Crossover-Design.

Für $\Theta = 1$ gilt

$$n \geq [t_{\alpha, 2n-2} + t_{\beta/2, 2n-2}]^2 [CV / \ln 1.25]^2$$

Powerverlauf für Fallzahlschätzung



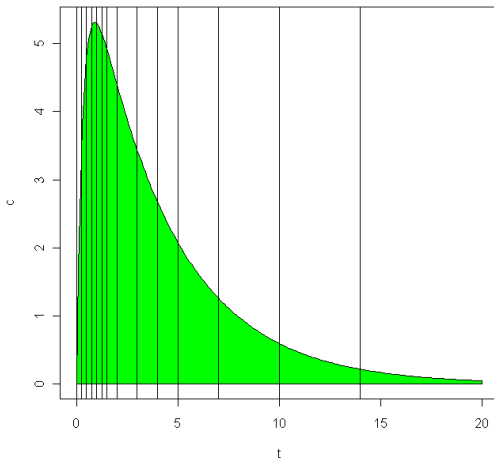
Fallzahlschätzung per Simulation

Simulation mit $CV = 0.4$ und $\Theta_{ist} = 1.00$

$m_1 = n_1$	Early Futility	Early Success	Late Success	Power	Mittlere Fallzahl
6	1562	56	7021	70.77	29.90
7	1234	90	7433	75.23	31.05
8	1008	134	7670	78.04	31.81
9	805	218	7871	80.89	32.03
10	673	347	7833	81.80	32.41
11	518	490	8019	85.09	32.74
12	455	724	7863	85.87	32.62
13	339	989	7778	87.67	32.62
14	253	1359	7520	88.79	32.60
15	279	1732	7193	89.25	32.34
16	201	2197	6931	91.28	32.28

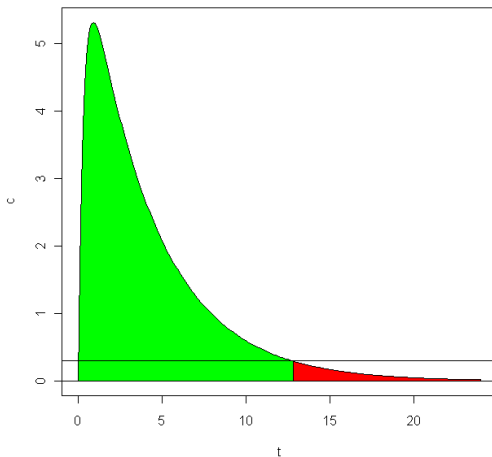
Pharmakokinetik für die Planung

Bestimmung der Blutentnahmeziten



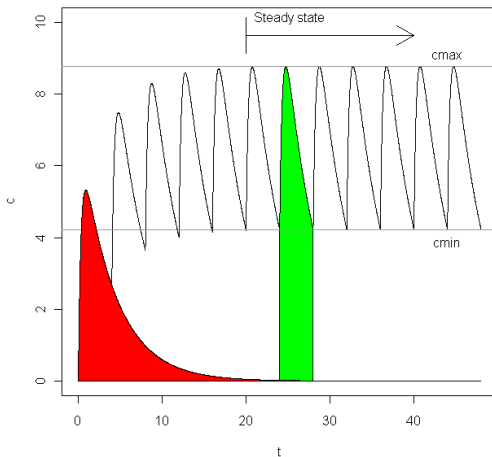
Restflächen unterhalb der Nachweisgrenze

Restfläche unter dem LLOQ



Pharmakokinetik für die Planung

Single dose und multiple dose - oral



Dosis-Eskalation

- ▶ Dosis-Eskalation bedeutet:
 - ▶ Beginn mit einer als sicher angesehenen Dosierung
 - ▶ Steigerung der Dosierung von Stufe zu Stufe um einen bestimmten Faktor
 - ▶ Definition einer maximal tolerierbaren bzw. einer minimal intolerierbaren Dosis

Dosis-Eskalation

- ▶ Dosis-Eskalation bedeutet:
 - ▶ Beginn mit einer als sicher angesehenen Dosierung
 - ▶ Steigerung der Dosierung von Stufe zu Stufe um einen bestimmten Faktor
 - ▶ Definition einer maximal tolerierbaren bzw. einer minimal intolerierbaren Dosis
- ▶ Herausforderung:
 - ▶ So schnelle Steigerung, dass nicht zu viele Probanden belastet werden und die Studie nicht zu teuer wird.
 - ▶ So langsame Steigerung, dass die Sprünge in der Dosierung kein unkalkulierbares Risiko beinhalten.

Bestimmung voraussichtlicher Fallzahlen durch Simulation

Verschiedene Ansätze für die Dosiseskulation

- ▶ Klassischer (veralteter) 3+3 Ansatz
Traditional Escalation Rule (TER)
- ▶ Continual Reassessment Methode (CRM)

Randomisierung

Randomisierung bei Dosisfindungsstudien

- ▶ Abgewandelte Randomisierungsverfahren
- ▶ Probanden derselben Dosisstufe werden häufig an unterschiedlichen Tagen appliziert.
- ▶ Die einzelnen Tage stellen Unterblöcke mit unterschiedlichen Blockgrößen dar.
- ▶ Beispiel
Eine Dosisstufe besteht aus 8 Probanden, von denen 6 Verum und 3 Placebo erhalten sollen.
 - ▶ Tag 1: 1 Verum, 1 Placebo
 - ▶ Tag 2: 2 Verum, 1 Placebo
 - ▶ Tag 3: 3 Verum, 1 Placebo

Studienbegleitende Benutzung

- ▶ Die Möglichkeiten der studienbegleitenden Nutzung, also während die Studie klinisch läuft, sind gering.

Studienbegleitende Benutzung

- ▶ Die Möglichkeiten der studienbegleitenden Nutzung, also während die Studie klinisch läuft, sind gering.
- ▶ Ad-hoc Zwischenauswertungen setzen eine konsolidierte Datenbasis voraus, die zu diesem Zeitpunkt nicht gegeben ist. Sie widersprechen außerdem dem Prüfplan.

Studienbegleitende Benutzung

- ▶ Die Möglichkeiten der studienbegleitenden Nutzung, also während die Studie klinisch läuft, sind gering.
- ▶ Ad-hoc Zwischenauswertungen setzen eine konsolidierte Datenbasis voraus, die zu diesem Zeitpunkt nicht gegeben ist. Sie widersprechen außerdem dem Prüfplan.
- ▶ Prüfplangemäße Zwischenauswertungen werden genauso behandelt, wie Auswertungen am Ende einer Studie, insofern stellen sie keine Besonderheit dar.

Statistical Analysis Plan (SAP)

- ▶ Auswertung der Studiendaten erfolgt gemäß SAP

Statistical Analysis Plan (SAP)

- ▶ Auswertung der Studiendaten erfolgt gemäß SAP
- ▶ Gültige SAP wird in Word verfasst, andere Formen werden vom Sponsor in der Regel nicht akzeptiert

Statistical Analysis Plan (SAP)

- ▶ Auswertung der Studiendaten erfolgt gemäß SAP
- ▶ Gültige SAP wird in Word verfasst, andere Formen werden vom Sponsor in der Regel nicht akzeptiert
- ▶ Offizielle Auswertung erfolgt mit SAS

Statistical Analysis Plan (SAP)

- ▶ Auswertung der Studiendaten erfolgt gemäß SAP
- ▶ Gültige SAP wird in Word verfasst, andere Formen werden vom Sponsor in der Regel nicht akzeptiert
- ▶ Offizielle Auswertung erfolgt mit SAS
- ▶ Intern SAP in Latex mit Sweave-Komponenten

Statistical Analysis Plan (SAP)

- ▶ Auswertung der Studiendaten erfolgt gemäß SAP
- ▶ Gültige SAP wird in Word verfasst, andere Formen werden vom Sponsor in der Regel nicht akzeptiert
- ▶ Offizielle Auswertung erfolgt mit SAS
- ▶ Intern SAP in Latex mit Sweave-Komponenten
 - ▶ Auswertungsverfahren und Formeln bereits bei Prüfplanerstellung festgelegt

Statistical Analysis Plan (SAP)

- ▶ Auswertung der Studiendaten erfolgt gemäß SAP
- ▶ Gültige SAP wird in Word verfasst, andere Formen werden vom Sponsor in der Regel nicht akzeptiert
- ▶ Offizielle Auswertung erfolgt mit SAS
- ▶ Intern SAP in Latex mit Sweave-Komponenten
 - ▶ Auswertungsverfahren und Formeln bereits bei Prüfplanerstellung festgelegt
 - ▶ Auswertung mit simulierten Daten wird dadurch vereinfacht

Statistical Analysis Plan (SAP)

- ▶ Auswertung der Studiendaten erfolgt gemäß SAP
- ▶ Gültige SAP wird in Word verfasst, andere Formen werden vom Sponsor in der Regel nicht akzeptiert
- ▶ Offizielle Auswertung erfolgt mit SAS
- ▶ Intern SAP in Latex mit Sweave-Komponenten
 - ▶ Auswertungsverfahren und Formeln bereits bei Prüfplanerstellung festgelegt
 - ▶ Auswertung mit simulierten Daten wird dadurch vereinfacht
 - ▶ Dem Sponsor können Mock-Tables bereits vor dem Vorliegen von Realdaten zur Verfügung gestellt werden

Statistical Analysis Plan (SAP)

- ▶ Auswertung der Studiendaten erfolgt gemäß SAP
- ▶ Gültige SAP wird in Word verfasst, andere Formen werden vom Sponsor in der Regel nicht akzeptiert
- ▶ Offizielle Auswertung erfolgt mit SAS
- ▶ Intern SAP in Latex mit Sweave-Komponenten
 - ▶ Auswertungsverfahren und Formeln bereits bei Prüfplanerstellung festgelegt
 - ▶ Auswertung mit simulierten Daten wird dadurch vereinfacht
 - ▶ Dem Sponsor können Mock-Tables bereits vor dem Vorliegen von Realdaten zur Verfügung gestellt werden
 - ▶ Möglichkeit der Qualitätskontrolle durch unabhängiges zweites Programm

Statistical Analysis Plan (SAP)

- ▶ Auswertung der Studiendaten erfolgt gemäß SAP
- ▶ Gültige SAP wird in Word verfasst, andere Formen werden vom Sponsor in der Regel nicht akzeptiert
- ▶ Offizielle Auswertung erfolgt mit SAS
- ▶ Intern SAP in Latex mit Sweave-Komponenten
 - ▶ Auswertungsverfahren und Formeln bereits bei Prüfplanerstellung festgelegt
 - ▶ Auswertung mit simulierten Daten wird dadurch vereinfacht
 - ▶ Dem Sponsor können Mock-Tables bereits vor dem Vorliegen von Realdaten zur Verfügung gestellt werden
 - ▶ Möglichkeit der Qualitätskontrolle durch unabhängiges zweites Programm
 - ▶ Erleichterung der späteren Formatierung des Berichtes.

Tabellierung

- ▶ Möglichkeiten von R zur Ergebnisdarstellung aus unser Sicht zur Zeit nicht ausreichend

Tabellierung

- ▶ Möglichkeiten von R zur Ergebnisdarstellung aus unser Sicht zur Zeit nicht ausreichend
- ▶ Zusammenwirken von R und Latex mit Sweave stellt Quantensprung dar

Tabellierung

- ▶ Möglichkeiten von R zur Ergebnisdarstellung aus unser Sicht zur Zeit nicht ausreichend
- ▶ Zusammenwirken von R und Latex mit Sweave stellt Quantensprung dar
- ▶ Aber: Die Vorstellungen des Sponsors bezüglich der Tabellenformatierung können sehr detailliert sein

Tabellierung

- ▶ Möglichkeiten von R zur Ergebnisdarstellung aus unser Sicht zur Zeit nicht ausreichend
- ▶ Zusammenwirken von R und Latex mit Sweave stellt Quantensprung dar
- ▶ Aber: Die Vorstellungen des Sponsors bezüglich der Tabellenformatierung können sehr detailliert sein
- ▶ Unsere derzeitige Lösung: Export von Ergebnistabellen als ASCII-Datei und Import in Word

Grafische Darstellung

Möglichkeiten der grafischen Darstellung und Auswertungen mit R sind

- ▶ umfangreich,
- ▶ trotzdem einfach,
- ▶ allen Sponsoranforderungen gewachsen.

Danke

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Rückfragen auch gerne an

jsahlmann@scope-hamburg.com