

STATISTIK UND METHODEN IN FRÜHEN KLINISCHEN STUDIEN

Von der Fragestellung zum innovativen Design

Tim Friede

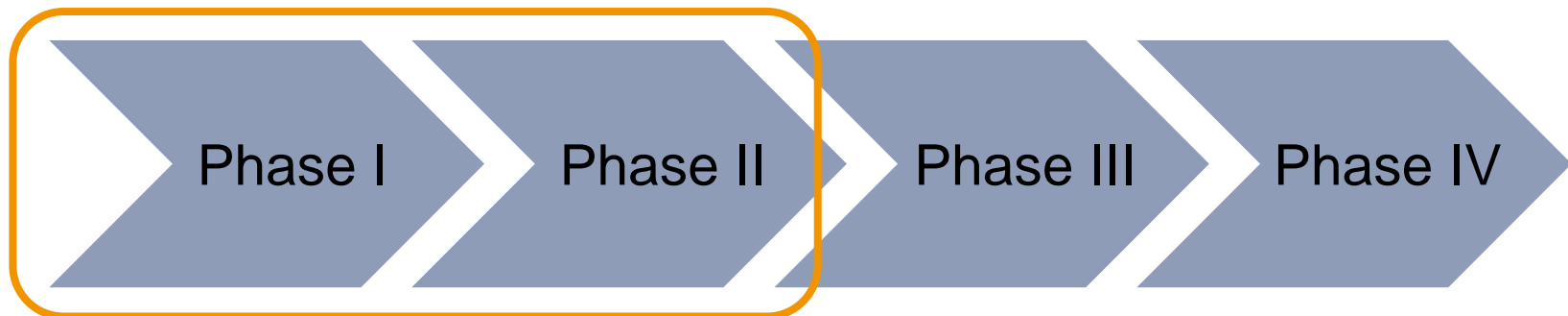
Institut für Medizinische Statistik

Universitätsmedizin Göttingen

PHASEN DER KLINISCHEN ENTWICKLUNG

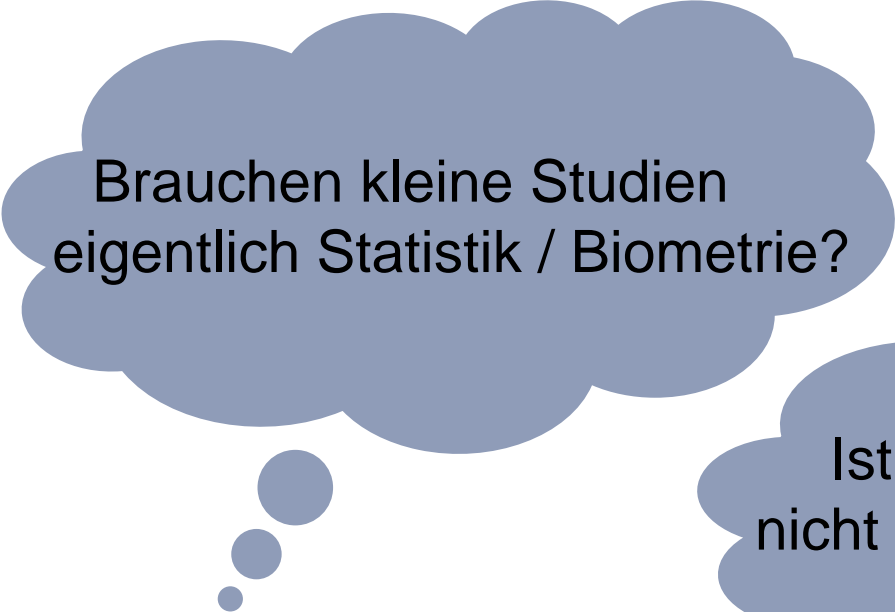
- ▷ **Phase I:**
 - ▷ Klinische Pharmakologie (PK-PD), Toxizität, Sicherheit
- ▷ **Phase II**
 - ▷ Proof-of-Concept; Dosis-Wirkungs-Studien
- ▷ **Phase III:** Konfirmatorische kontrollierte Studien zum Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit
- ▷ **Phase IV** (nach der Zulassung)

Frühe klinische Studien („Gegenstand der Förderung“)



FRÜHE KLINISCHE STUDIEN

- ▷ Klinische Studien der Phasen I/II deutlich kleiner als Studien der Phase III



Brauchen kleine Studien
eigentlich Statistik / Biometrie?



Ist Statistik / Biometrie
nicht was für große Studien?

QUALITÄT DER METHODIK

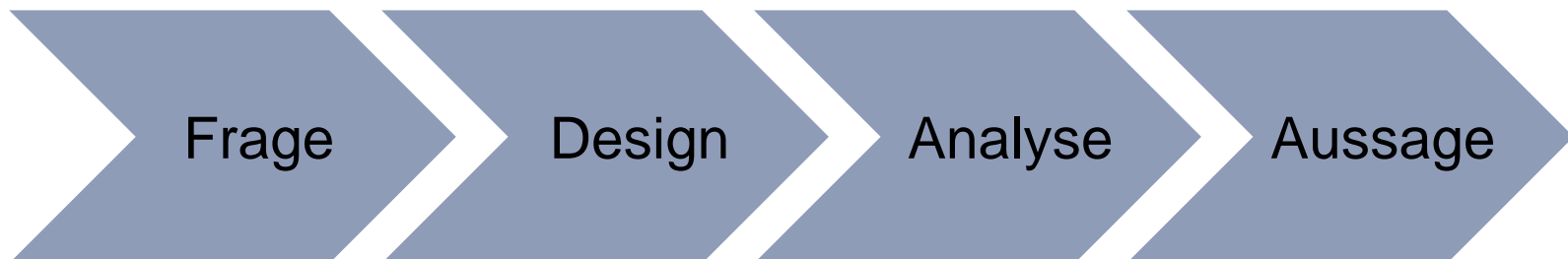
▷ Richtlinie zur Förderung von frühen klinischen Studien (BAnz AT 23.03.2021 B5):

Voraussetzung für eine Förderung ist weiterhin die hohe Qualität der Methodik des beantragten Projekts. Bei der Projektplanung müssen der nationale und internationale Forschungsstand adäquat berücksichtigt werden. Die Validität der Erhebungsverfahren muss in Bezug auf die gewählte Forschungsfrage gewährleistet sein. Die kontinuierliche Einbindung methodischer Expertise in das Vorhaben ist sicherzustellen. Mit Einreichung der Projektskizzen ist die Stringenz und Aussagekraft der Studienstatistik durch die Unterschrift eines Biometrikers oder einer Biometrikerin zu belegen.

- ▷ „Forschungsfrage“
- ▷ „Stringenz und Aussagekraft“

FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE

- ▷ Fragestellungen und Ziele früher klinischer Studien unterscheiden sich von denen späterer Phasen
- ▷ So auch die Studiendesigns und statistischen Methoden
- ▷ Frühe klinische Studien \neq mini-Phase III Studie
- ▷ Wichtig: die gesamte Kette von der Idee aus der Vorklinik bis hin zum Produkt im Auge behalten
 - ▷ Impulsvortrag „Anschlussfähigkeit von frühen klinischen Studien: Wie komme ich zum Produkt?“ von Erich Greiner



DRUG DEVELOPMENT AS TWO LEARNING / CONFIRMING CYCLES (SHEINER, 1997)

- ▶ **First learning / confirming cycle** (Phase I-IIa)
 - ▶ Learning about tolerated dose (Phase I) **MTD**
 - ▶ Then confirming of efficacy of selected dose in selected group of patients (Phase IIa) **Go / no Go**
- ▶ **Second learning / confirming cycle** (Phase IIb-III)
 - ▶ Learning about optimal use in representative patients (Phase IIb) **Dosisauswahl**
 - ▶ Then confirming of acceptable benefit / risk ratio (Phase III)

FALLZAHLPLANUNG

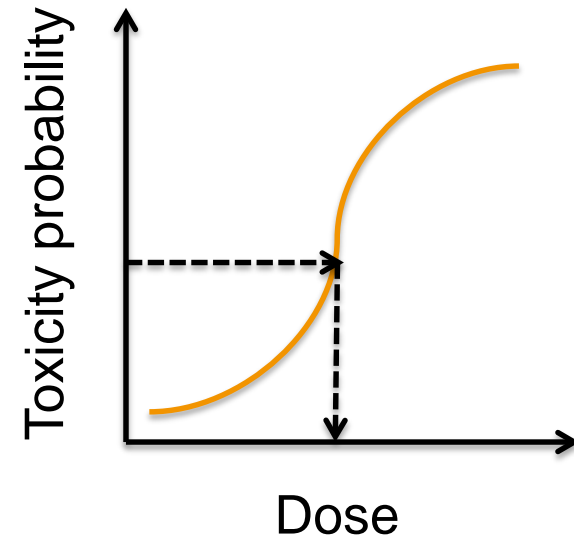
- ▶ **Zentraler Aspekt des Studiendesigns**
 - ▶ Konsequenzen für Machbarkeit, Budget, ...
- ▶ Orientiert sich an der (primären) **Fragestellung der Studie**
- ▶ **Beispiel:** Wenn das Ziel der Studie ist, eine Dosis zu schätzen, dann basiert die Fallzahlplanung auf statistischen Aspekten der Dosisauswahl (und nicht Hypothesentests wie typischerweise in Phase III)
- ▶ Bei komplexeren Designs häufig (aufwändige) **Simulationen** notwendig

INNOVATIVE METHODISCHE ANSÄTZE FÜR (FRÜHE) KLINISCHE STUDIEN

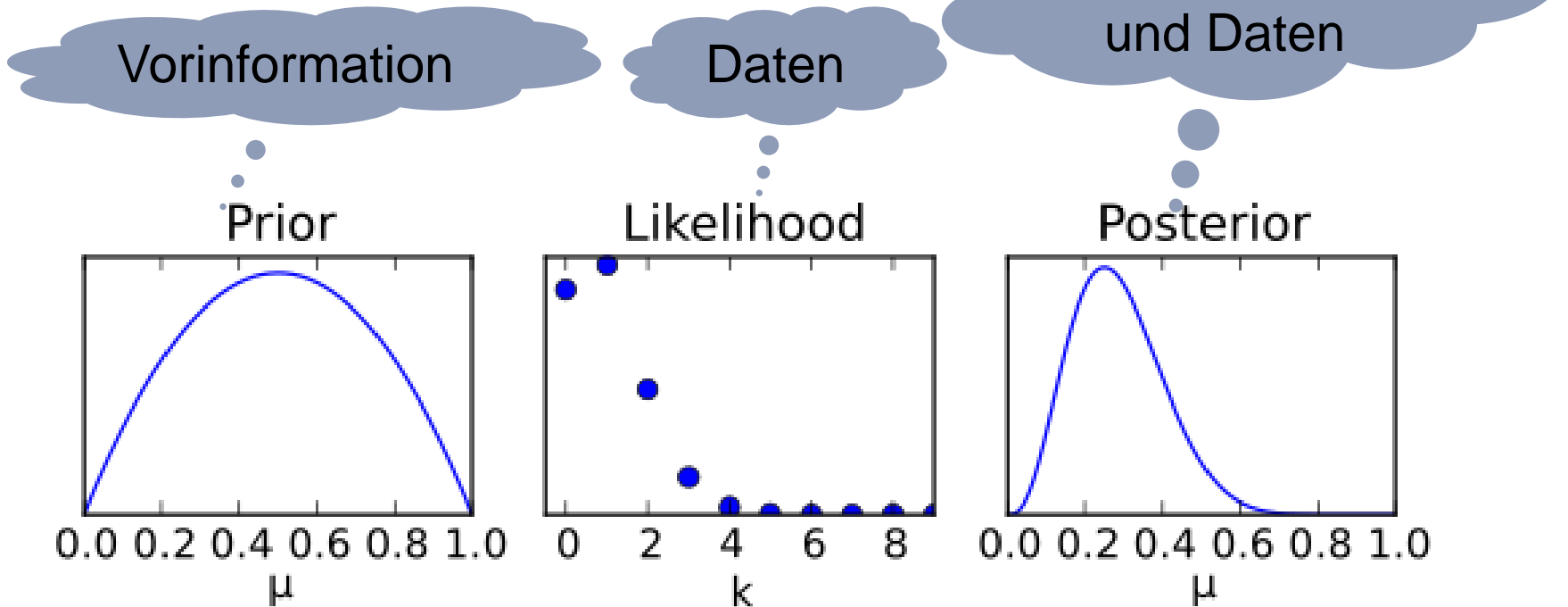
- ▶ **Dissolving boundaries** between development phases
- ▶ **Master protocols:** Broader developments focussing not only on one single treatment or one single indication / disease
- ▶ **Adaptive designs:** Study designs become more flexible
- ▶ **More principled approach to decision making** using statistical modelling and integrated analyses across studies

BEISPIEL: PHASE I DOSE-ESCALATION STUDIES

- ▶ **Traditional algorithmic designs:** ‘3+3’ design
- ▶ **Model based approaches:** Estimation of dose with a certain toxicity probability; approaches include ...
 - ▶ Continual Reassessment Method (O’Quigley et al (1990) Biometrics)
 - ▶ Bayesian Logistic Regression Model (Neuenschwander et al (2008) Stat Med)
- ▶ **Integrative and extrapolation approaches**
 - ▶ Utilizing PK/PD
 - ▶ Using data from other populations, dose regimens, ...



BAYESSISCHE STATISTIK



https://de.wikipedia.org/wiki/Bayessche_Statistik

- ▷ Insbesondere bei wenigen Daten hilfreich, z.B. Phase I Dosis-Eskalationsstudien
- ▷ Geeignet um verschiedene Informations-/ Datenquellen zu verknüpfen (Evidenzsynthese, Meta-Analyse)

STANDARDS UND GUIDELINES



Enhancing the **QUALITY** and **Transparency Of health Research**



EQUATOR resources in [German](#) | [Portuguese](#) | [Spanish](#)

- Home
- About us
- Library
- Toolkits
- Courses & events
- News
- Blog
- Librarian Network
- Contact

Your one-stop-shop for writing and publishing high-impact health research

find reporting guidelines | improve your writing | join our courses | run your own training course | enhance your peer review | implement guidelines



Library for health research reporting

The Library contains a comprehensive searchable database of reporting guidelines and also links to other resources relevant to research reporting.

- Search for reporting guidelines
- Not sure which reporting guideline to use?
- Reporting guidelines under development
- Visit the library for more resources



Reporting guidelines for main study types

- [Randomised trials](#)
 - [Observational studies](#)
 - [Systematic reviews](#)
 - [Study protocols](#)
 - [Diagnostic/prognostic studies](#)
 - [Case reports](#)
 - [Clinical practice guidelines](#)
 - [Qualitative research](#)
 - [Animal pre-clinical studies](#)
 - [Quality improvement studies](#)
 - [Economic evaluations](#)
- | | |
|-------------------------|----------------------------|
| CONSORT | Extensions |
| STROBE | Extensions |
| PRISMA | Extensions |
| SPIRIT | PRISMA-P |
| STARD | TRIPOD |
| CARE | Extensions |
| AGREE | RIGHT |
| SRQR | COREQ |
| ARRIVE | |
| SQUIRE | Extensions |
| CHEERS | |

[See all 457 reporting guidelines](#)

Developing a new reporting guideline?

LET THE WORLD KNOW!

Register with us
EQUATOR Network

<https://www.equator-network.org/>

Die markierten Guidelines werden in der Förderrichtlinie (BAnz AT 23.03.2021 B5) explizit erwähnt.

EINIGE BEMERKUNGEN ZUM SCHLUSS

- ▶ Frühe klinische Studien häufig relativ aufwendig hinsichtlich der Methodik (auch für den Statistiker)
- ▶ Dringende Empfehlung: **frühzeitig einen Statistiker / Biometriker** (möglichst mit Erfahrung in frühen klinischen Studien) **einbinden**
- ▶ **Ebenso ein Studienzentrum** (möglichst mit Spezialisierung in frühen klinischen Studien)
 - ▶ Impulsvortrag „Organisatorische Aspekte bei frühen klinischen Studien“ von Heiko von der Leyen
- ▶ Hier Fokus auf Statistik / Biometrie gelegt, gerade **bei Studien mit hochdimensionalen Daten** (Imaging, Sequenzierungen) **Einbindung von Bioinformatik** wichtig