



Jak zwiększyć efektywność prób klinicznych przy użyciu zaawansowanych metod statystycznych?

Tomasz Burzykowski, PhD

IDDI, Louvain-la-Neuve, & I-BioStat, Hasselt University

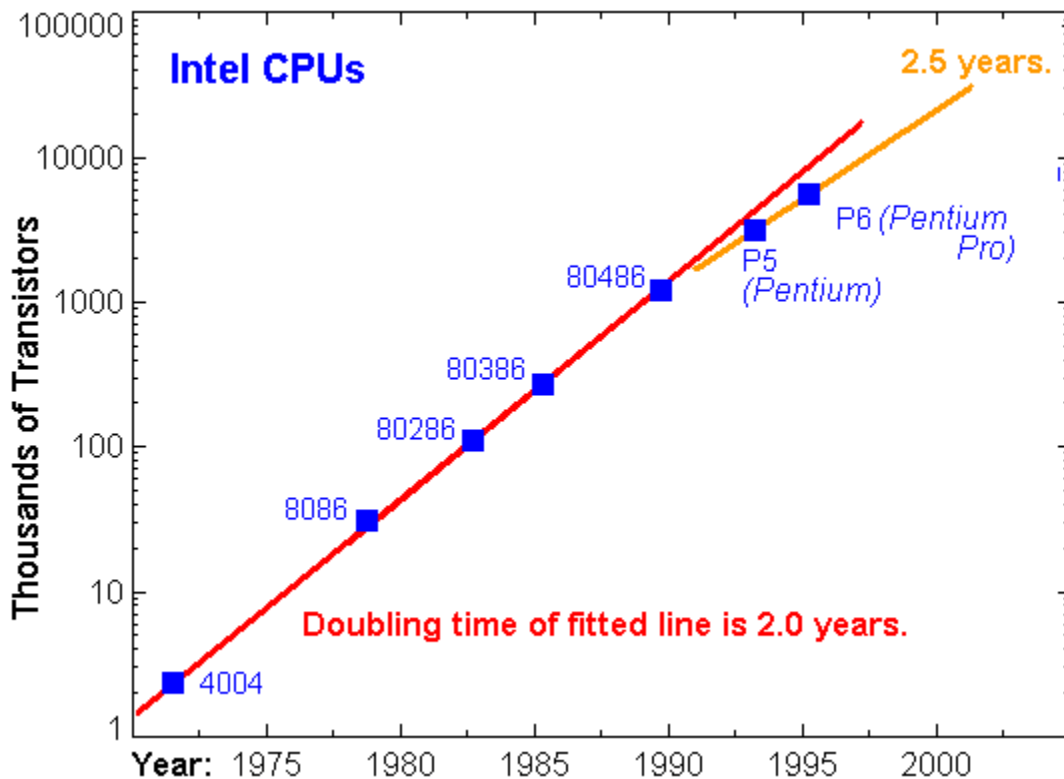
Belgium

tomasz.burzykowski@iddi.com

Konferencja z okazji Międzynarodowego Dnia Badań Klinicznych

20 maja 2015, Warszawa

Technologie komputerowe: prawo Moore'a

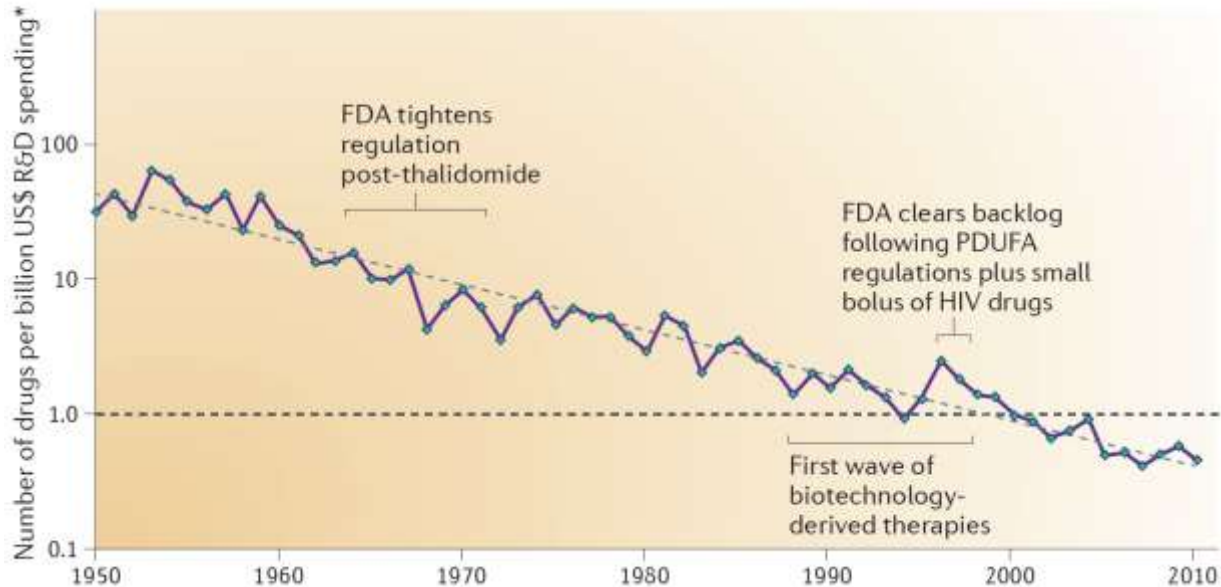


Ekonomicznie optymalna liczba tranzystorów w układzie scalonym podwaja się co ok. 24 miesiące (wykładniczo)

Prawo stosuje się też np. do pojemności dysków twardych czy wielkości pamięci operacyjnej

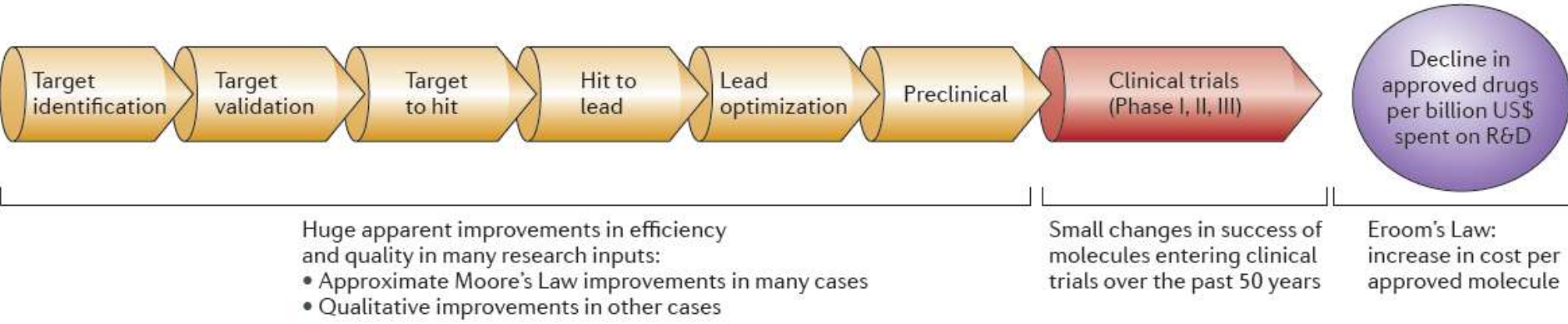
Efektywność badań nad lekami: „prawo Eroom'a”

a Overall trend in R&D efficiency (inflation-adjusted)



„(...) the number of new US Food and Drug Administration (FDA)-approved drugs per billion US dollars of R&D spending in the drug industry **has halved approximately every 9 years** since 1950, in inflation-adjusted terms.”

„Wąskie gardło”: efektywność fazy klinicznej



Tematy

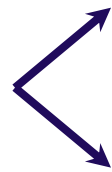
1. Biomarkery we wczesnej fazie prób klinicznych
2. Próby z adaptacyjnymi układami doświadczalnymi
3. Scentralizowane statystyczne monitorowanie

Biomarkery we wczesnej fazie prób klinicznych

Próba kliniczna II fazy z użyciem biomakera

Phase II trial of Interleukin-2 + a viral suspension of a recombinant vaccinia vector containing the sequence coding for the human MUC1 antigen

40 patients with elevated PSA after prostatectomy and histological documentation of MUC1 antigen expression



Weekly schedule

Three-weekly schedule

Próba kliniczna II fazy z użyciem biomakera

Biomarker

- PSA mierzony wielokrotnie w czasie

Kryteria oceny skuteczności leczenia (protokół)

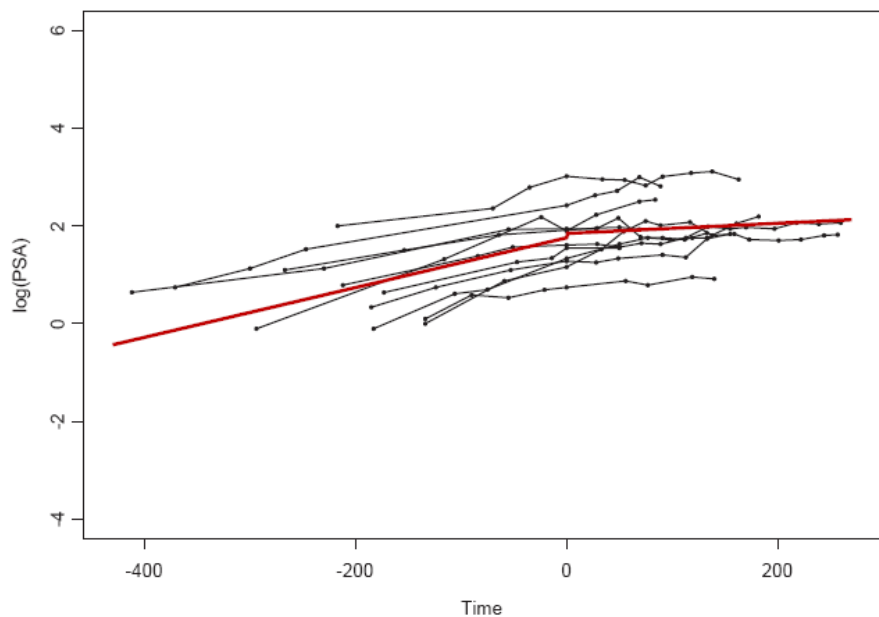
- Odpowiedź na leczenie (na podstawie PSA)*
- Czas trwania odpowiedzi
- Czas do progresji PSA

Brak różnic dla wszystkich kryteriów oceny

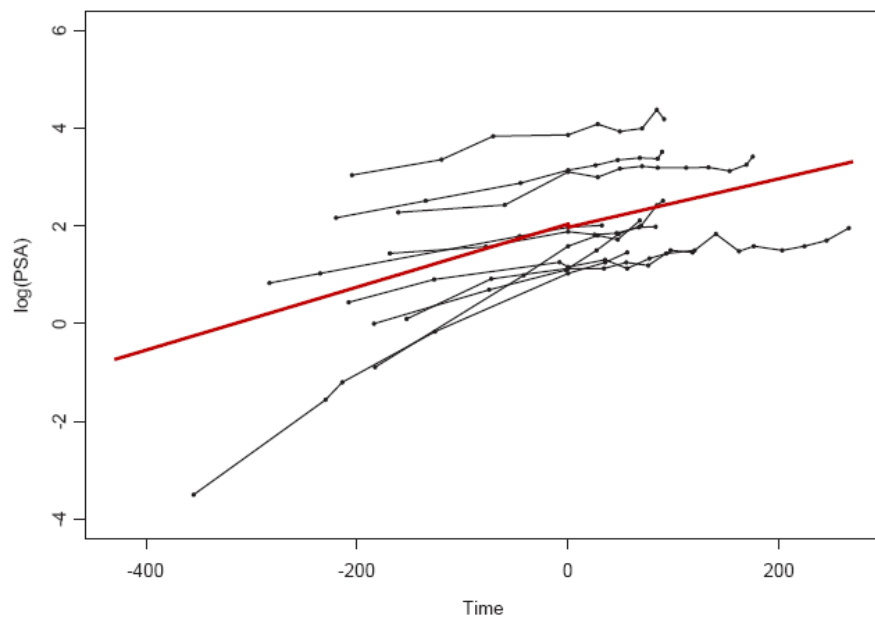
* *Redukcja PSA do < 4 ng/ml lub do $< 50\%$ początkowego poziomu, trwająca przynajmniej 4 tygodnie*

Zmiany wartości biomarkera w czasie

weekly schedule



every 3 weeks schedule



Model dla wartości biomarkera w czasie

$$\log(PSA_{ij}) = \beta_1 T_i + \beta_2 W_i + \beta_3 t_{ij} + \beta_4 P_i + (\beta_5 P_i t_{ij} + \beta_6 T_i t_{ij} + \beta_7 T_i P_i + \beta_8 T_i P_i t_{ij}) + b_{0i} + b_{1i} t_{ij} + \varepsilon_{ij}$$

Model zawiera następujące składniki:

- Schemat leczenia (tygdnioowo/co 3 tygodnie)
- Czas
- Okres (przed- / po rozpoczęciu leczenia)
- Interakcje

Próba kliniczna II fazy z użyciem biomakera

Table 3: *Effects of interest with corresponding p-values.*

Effect	<i>p</i> -value
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (both schedules)	< 0.0001
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (every 3 weeks schedule)	0.038
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (weekly schedule)	< 0.0001
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (pre-baseline)	0.26
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (post-baseline)	0.0056

Próba kliniczna II fazy z użyciem biomakera

Table 3: *Effects of interest with corresponding p-values.*

Effect	p-value
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (both schedules)	< 0.0001
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (every 3 weeks schedule)	0.038
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (weekly schedule)	< 0.0001
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (pre-baseline)	0.26
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (post-baseline)	0.0056

Istotny statystycznie efekt leczenia

Próba kliniczna II fazy z użyciem biomakera

Table 3: *Effects of interest with corresponding p-values.*

Effect	<i>p</i> -value
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (both schedules)	< 0.0001
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (every 3 weeks schedule)	0.038
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (weekly schedule)	< 0.0001
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (pre-baseline)	0.26
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (post-baseline)	0.0056

Wyraźniejszy efekt
tygodniowego schematu

Próba kliniczna II fazy z użyciem biomakera

Table 3: *Effects of interest with corresponding p-values.*

Effect	p-value
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (both schedules)	< 0.0001
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (every 3 weeks schedule)	0.038
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (weekly schedule)	< 0.0001
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (pre-baseline)	0.26
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (post-baseline)	0.0056

Brak różnicy w poziomie PSA przed leczeniem dla obu schematów (próba randomizowana, wynik oczekiwany)

Próba kliniczna II fazy z użyciem biomakera

Table 3: *Effects of interest with corresponding p-values.*

Effect	p-value
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (both schedules)	< 0.0001
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (every 3 weeks schedule)	0.038
Pre-baseline <i>vs</i> post-baseline (weekly schedule)	< 0.0001
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (pre-baseline)	0.26
Weekly <i>vs</i> every 3 weeks (post-baseline)	0.0056

Schemat tygodniowy miał istotnie statystycznie większy wpływ na poziom PSA

Biomarkery w próbach wczesnych faz

- Mogą służyć do efektywnego potwierdzenia aktywności leku i/lub wyboru dawki dla dalszych prób
- Randomizowane próby fazy II z użyciem biomarkerów są bardziej efektywne niż nierandomizowane próby analizujące binarną „odpowieź na leczenie”

ALE

- Czy wpływ leczenia na poziom biomarkera przełoży się na efekt kliniczny?

Próby z adaptacyjnym układem doświadczalnym

[Oxford Journals](#) » [Medicine](#) » [JNCI J Natl Cancer Inst](#) » [Volume 99, Issue 2](#) » [Pp. 108-109.](#)

Adaptive Design May Hasten Clinical Trials



Charlie Schmidt

It's no secret that drug development can be time-consuming, costly, and prone to failure. That's especially true for new cancer drugs, which succeed in clinical trials only about 5% of the time—roughly half the success rate for all new drugs combined, according to a report in the August 2004 issue of *Nature Reviews Drug Development*. Despite those dismal odds, the cancer drug business is booming: In September 2006, more than 600 oncology drugs were in clinical development; a 10% increase since 2001, according to Kalorama Information, the publishing division of [MarketResearch.com](#).

[« Previous](#) | [Next Article »](#)
[Table of Contents](#)

This Article

JNCI J Natl Cancer Inst (17
January 2007) 99 (2): 108-109.
doi: 10.1093/jnci/djk040

Extract

» [Full Text \(HTML\)](#)

[Full Text \(PDF\)](#)

[- Classifications](#)

Próba z adaptacyjnym układem doświadczalnym: definicja

To próba, której układ doświadczalny uwzględnia *prospektywnie* zaplanowaną możliwość modyfikacji jednego lub więcej *elementów układu* w oparciu o analizę przejściową wyników leczenia chorych z *tej samej próby*

Próba z adaptacyjnym układem doświadczalnym: definicja

Design Features	Ancillary Features
Population / Eligibility criteria	Accrual rate
Treatment regimen / Dose	Follow-up time
Endpoint / Timing of endpoint	Overall event rate
Target treatment effect size	Schedule of evaluations
Sample size	
Primary statistical test	
Type I / Type II error rates	
Randomization ratio	



Adaptacja: zmiana elementów układu doświadczalnego na podstawie analizy przejściowej wyników leczenia.

Przykład: zwiększenie liczebności próby jeśli zaobserwowany efekt leczenia jest mniejszy niż zakładany.

Próba o ustalonej liczebności

Fixed-sample-size trial

- 1 – liczebność próby ustalana pod kątem uzyskania wysokiego prawdopodobieństwa (mocy) „wykrycia” określonego efektu leczenia
- 2 – chorzy włączani do próby do chwili zaplanowanej analizy przejściowej wyników
- 3 – wyniki leczenia chorych są analizowane na koniec próby, po uzyskaniu zaplanowanej liczby obserwacji/zdarzeń

Próba z sekwencyjnymi grupami

Group-sequential trial

- 1 – liczebność próby ustalana pod kątem uzyskania wysokiego prawdopodobieństwa (mocy) „wykrycia” określonego efektu leczenia
- 2 – chorzy włączani do próby do chwili zaplanowanej analizy przejściowej wyników
- 3a – próba jest zamykana, lub
- 3b – próba jest kontynuowana bez zmian
- 4 – wyniki leczenia chorych są analizowane na koniec próby, po uzyskaniu zaplanowanej liczby obserwacji/zdarzeń



Próba z adaptacyjnym układem doświadczalnym

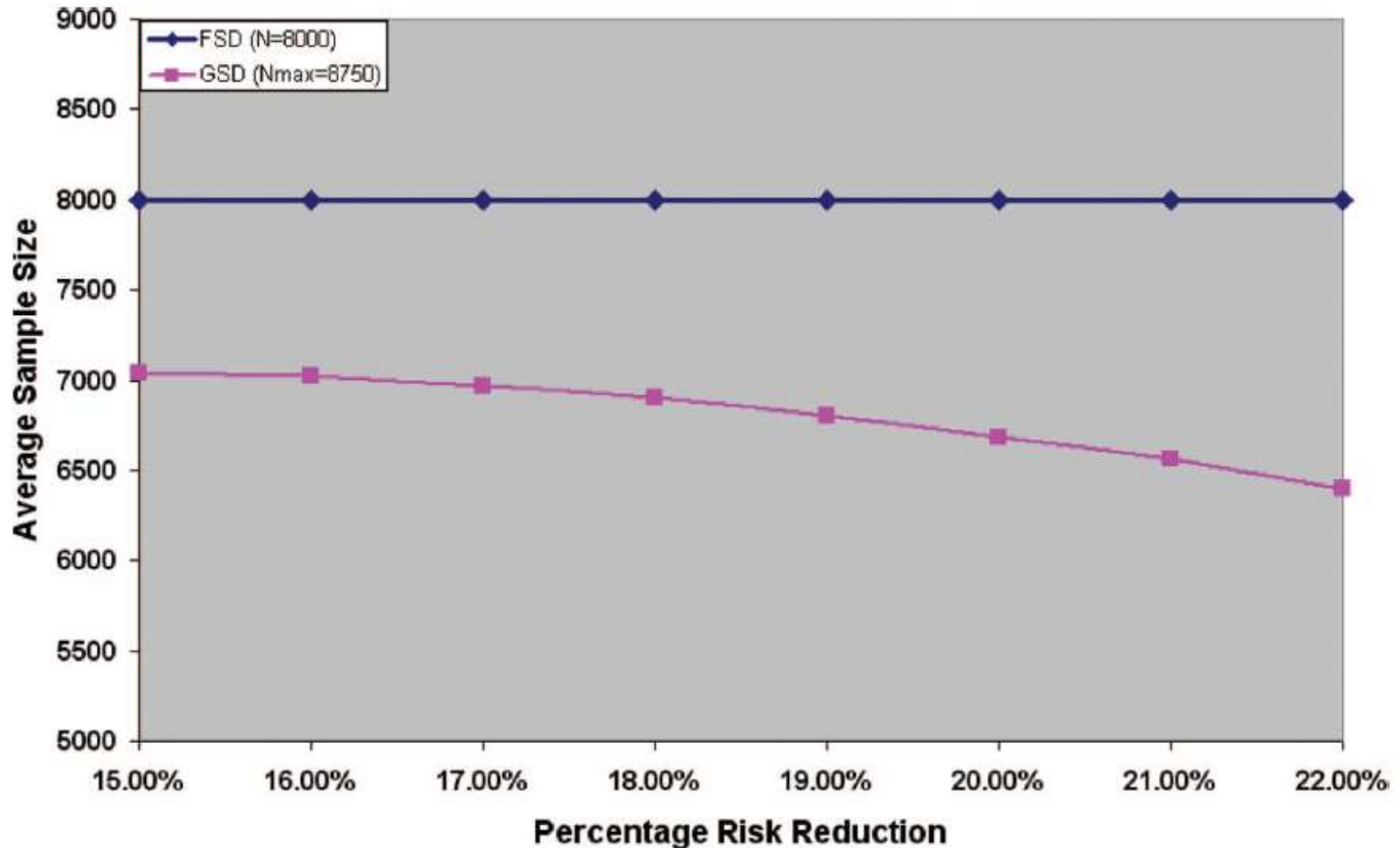
Adaptive trial

- 1 – liczebność próby ustalana pod kątem uzyskania wysokiego prawdopodobieństwa (mocy) „wykrycia” określonego efektu leczenia
- 2 – chorzy włączani do próby do chwili zaplanowanej analizy przejściowej wyników
- 3a – próba jest zamykana, lub
- 3b – próba jest kontynuowana bez zmian, lub
- 3c – próba jest kontynuowana ze zmianami
- 4 – wyniki leczenia chorych są analizowane na koniec próby, po uzyskaniu zaplanowanej lub *zmodyfikowanej* liczby obserwacji/zdarzeń

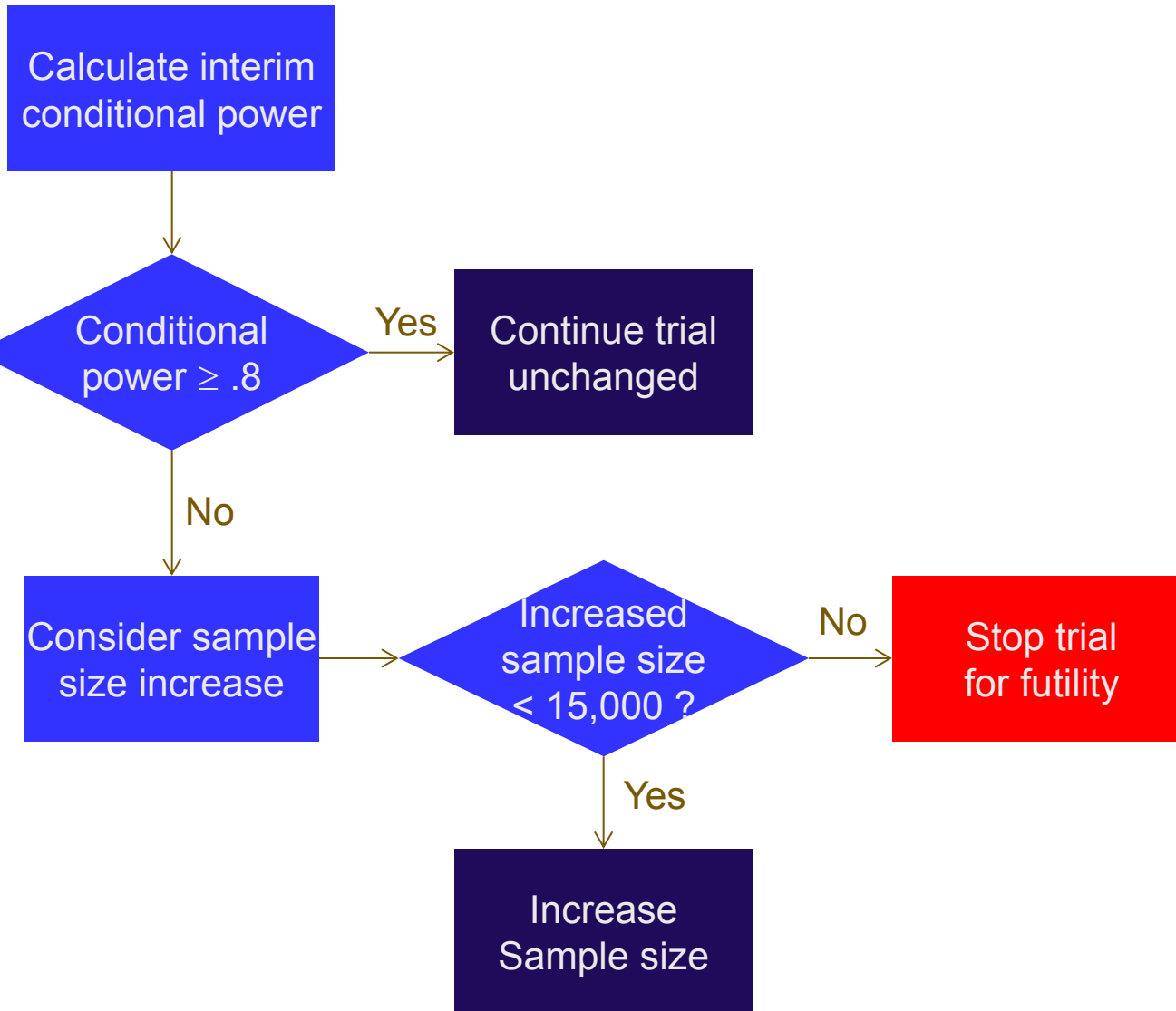
Próba z adaptacyjnym układem doświadczalnym: przykład

- *Próba porównująca leczenie eksperymentalne ze standardowym chorych z ryzykiem powikłań po angioplastyce wieńcowej*
- *Próba z ustaloną liczebnością dla wykrycia redukcji ryzyka powikłań o 17.4% wymagałaby 8,000 chorych*
- *Próba z sekwencyjnymi grupami z dwiema analizami przejściowymi (strategia O'Brien-Fleminga) wymagałaby maksimum 8,750 chorych.*

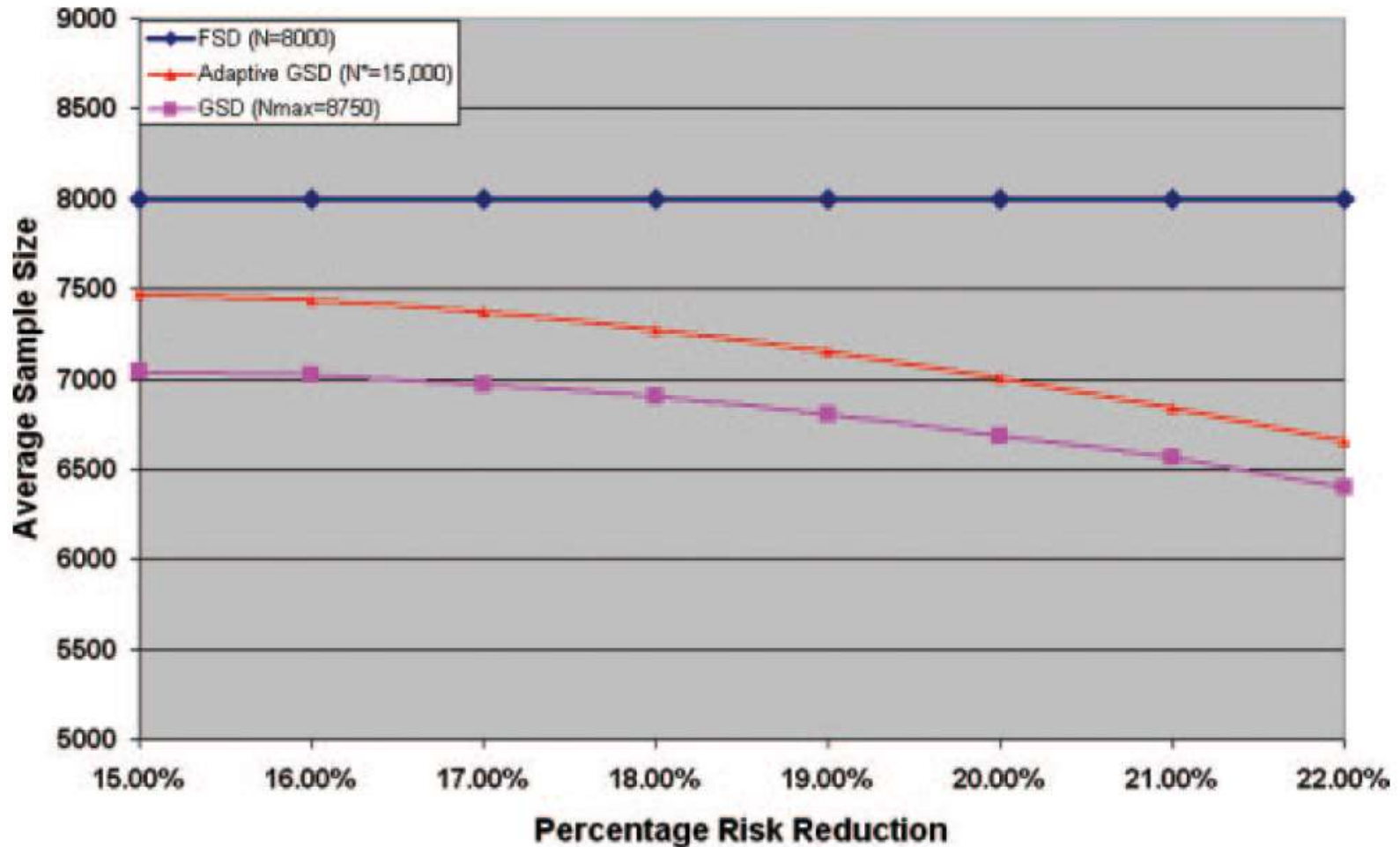
Zysk z punktu widzenia oczekiwanej liczebności próby



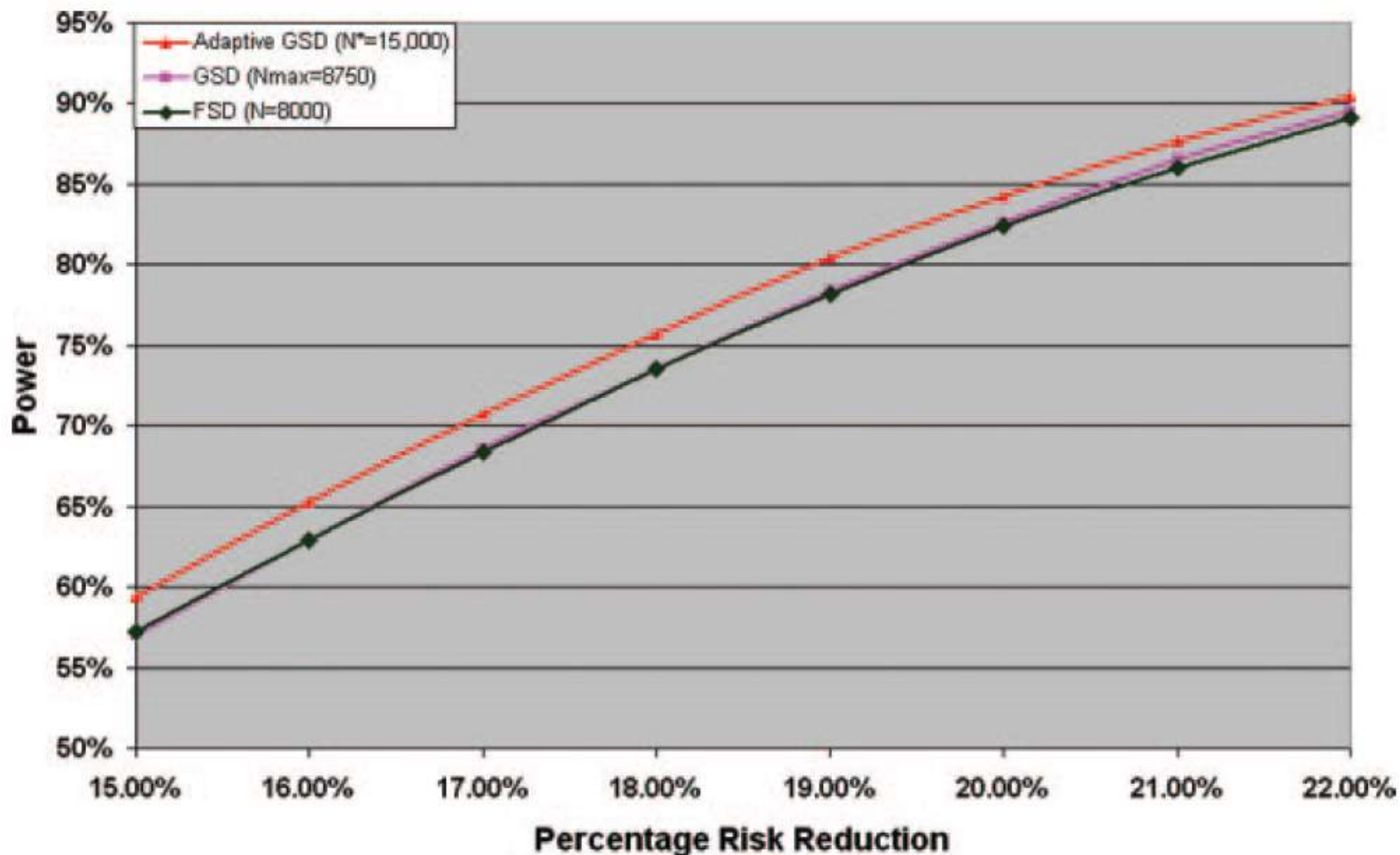
Adaptacja: zwiększenie liczebności



Strata z punktu widzenia oczekiwanej liczebności próby



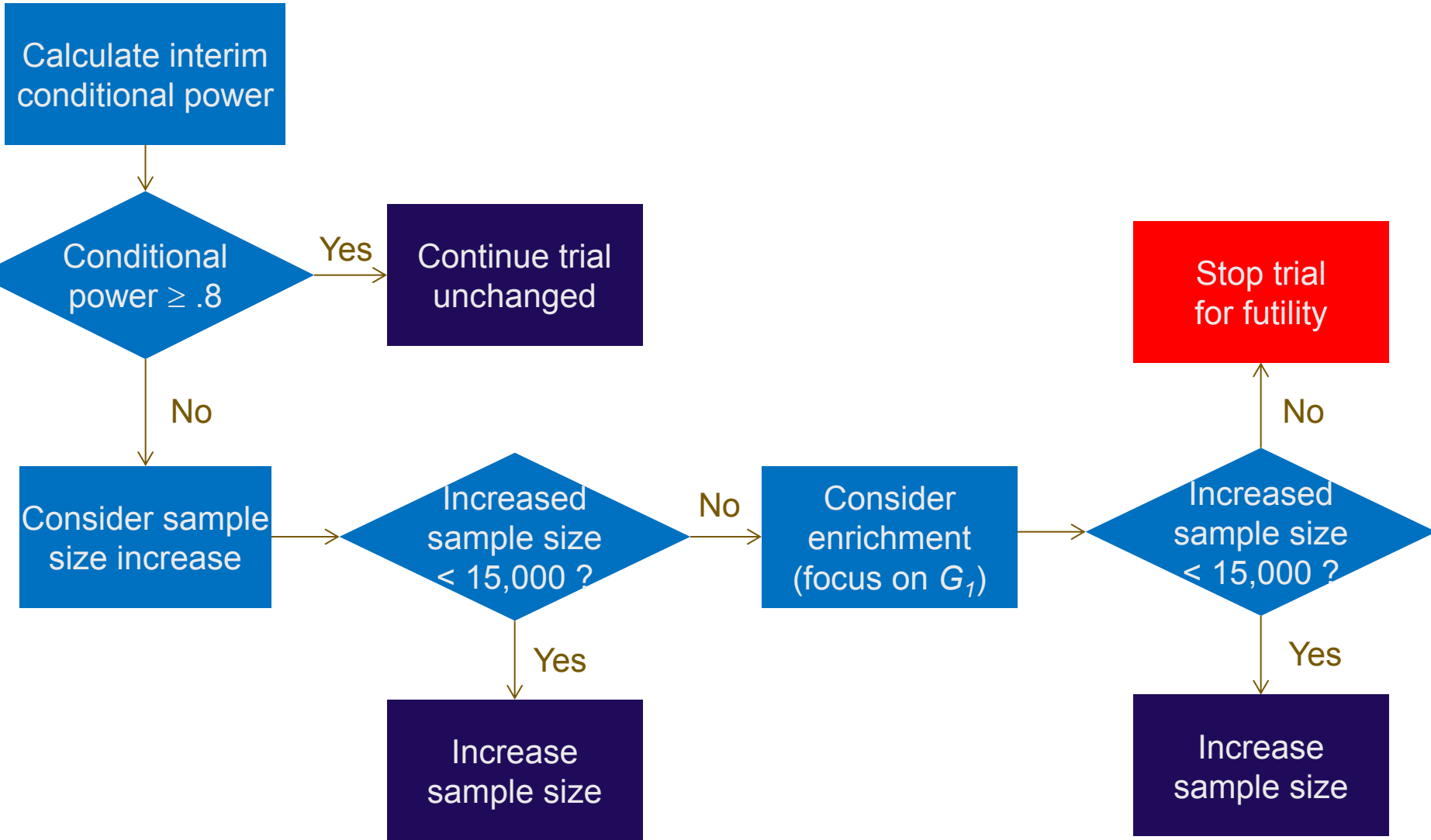
Zysk z punktu widzenia oczekiwanej mocy (p-stwa „wykrycia” efektu leczenia)



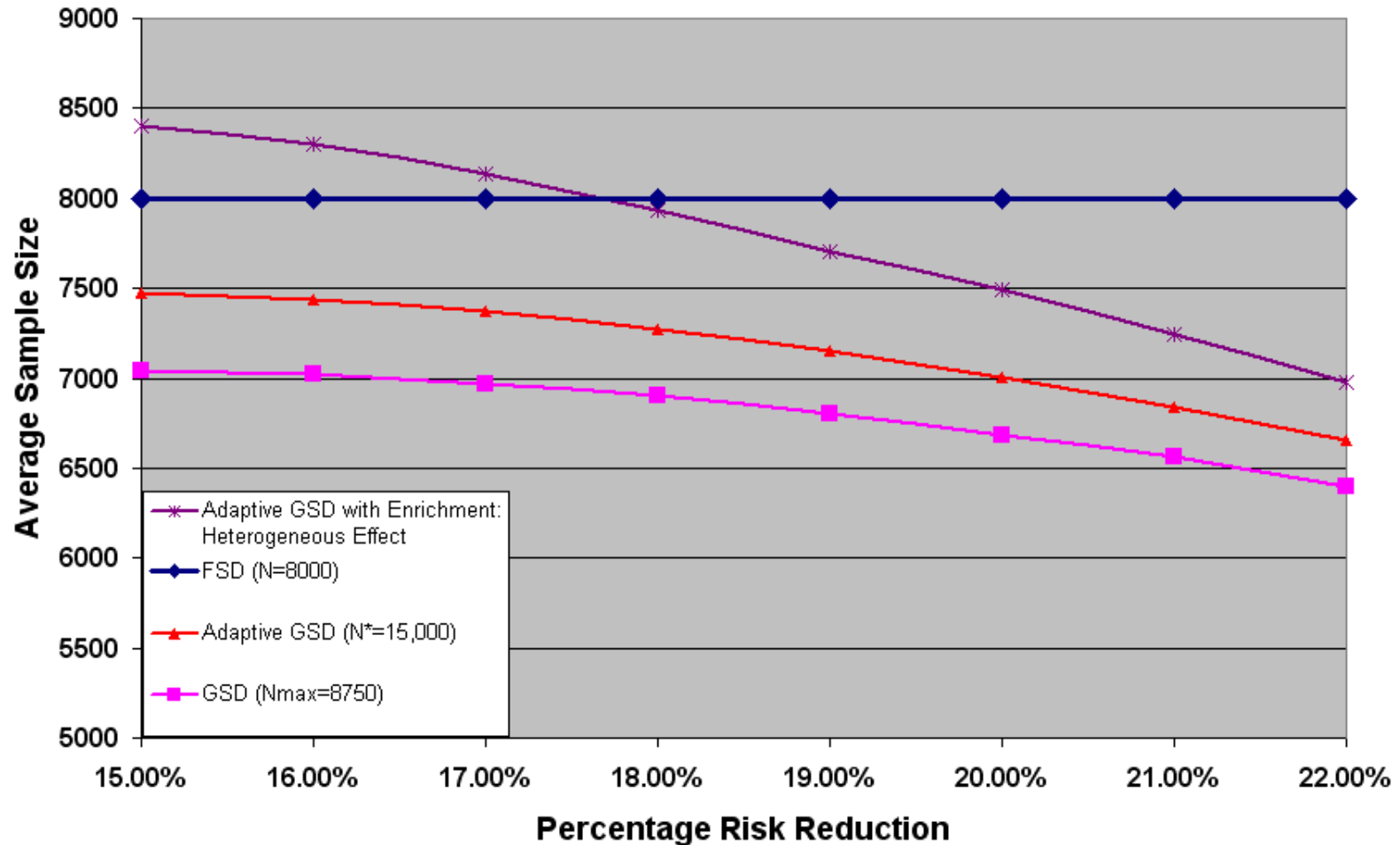
Próba z adaptacyjnym układem doświadczalnym: przykład (cd.)

- *Oczekuje się, że redukcja ryzyka powikłań dla całej grupy chorych (G_0) wyniesie 17.4%*
- *Dodatkowo, redukcja może wynieść 22.6% w pewnej podgrupie chorych (G_1), stanowiącej 60% G_0*

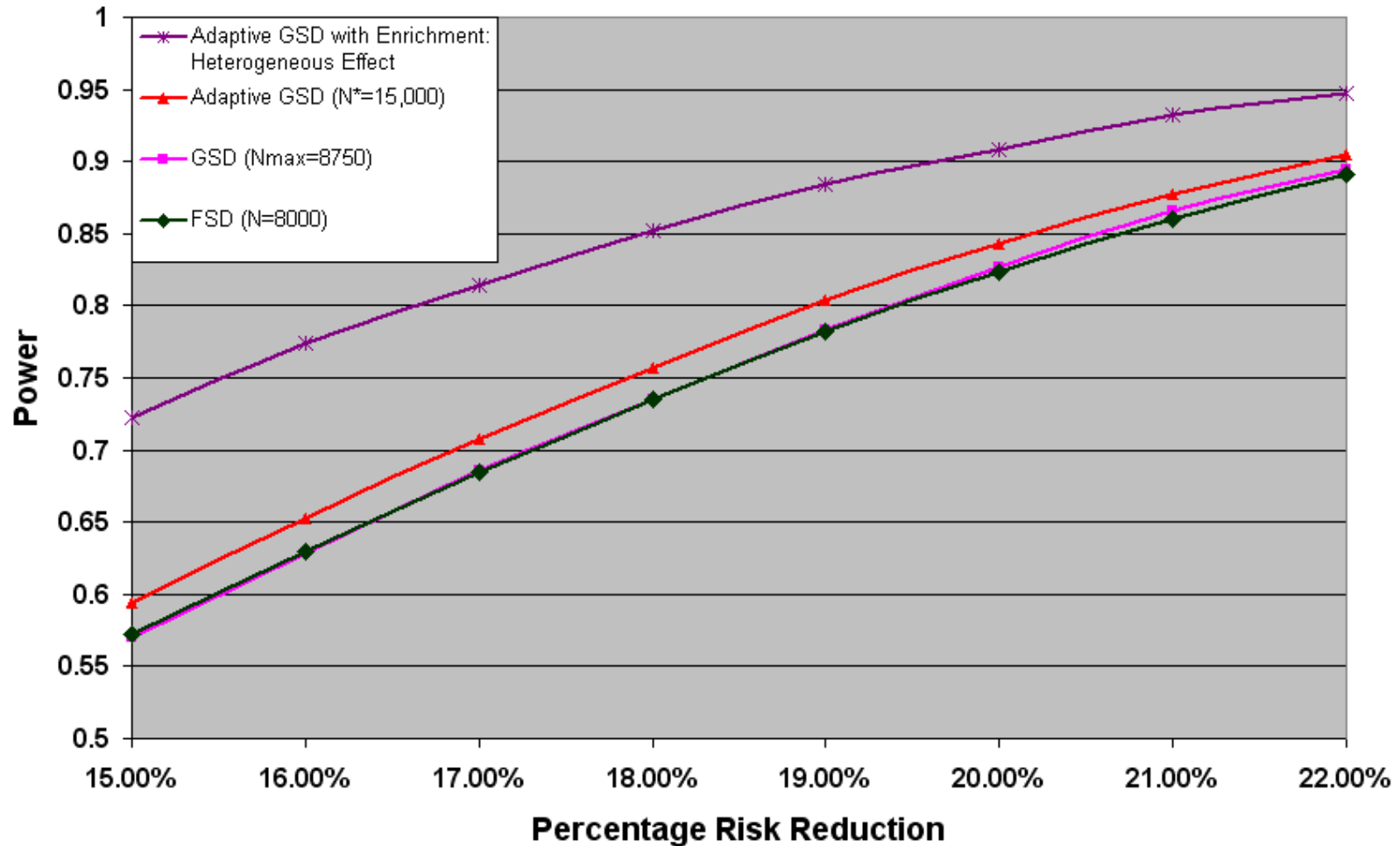
Adaptacja: zwiększenie liczebności oraz „wzbogacenie” populacji (enrichment)



Zysk/strata z punktu widzenia oczekiwanej liczebności próby



Zysk z punktu widzenia oczekiwanej mocy (p-stwa „wykrycia” efektu leczenia)



Wnioski

- Próby z sekwencyjnymi grupami mogą zmniejszać oczekiwaną liczebność
 - Oszczędność kosztów i czasu
- Próby z adaptacyjnym układem doświadczalnym mogą zwiększyć moc
 - Większa szansa na „wykrycie” efektu leku
- Próby z adaptacyjnym układem doświadczalnym są „elastyczne”
 - Możliwość dopasowania układu próby do zmian w założeniach itp.

Scentralizowane monitorowanie statystyczne

Wymagania dla prób klinicznych: naukowy i regulacyjny punkt widzenia

Z naukowego punktu widzenia, próba kliniczna musi zapewnić nieobciążone oszacowanie efektu leczenia.

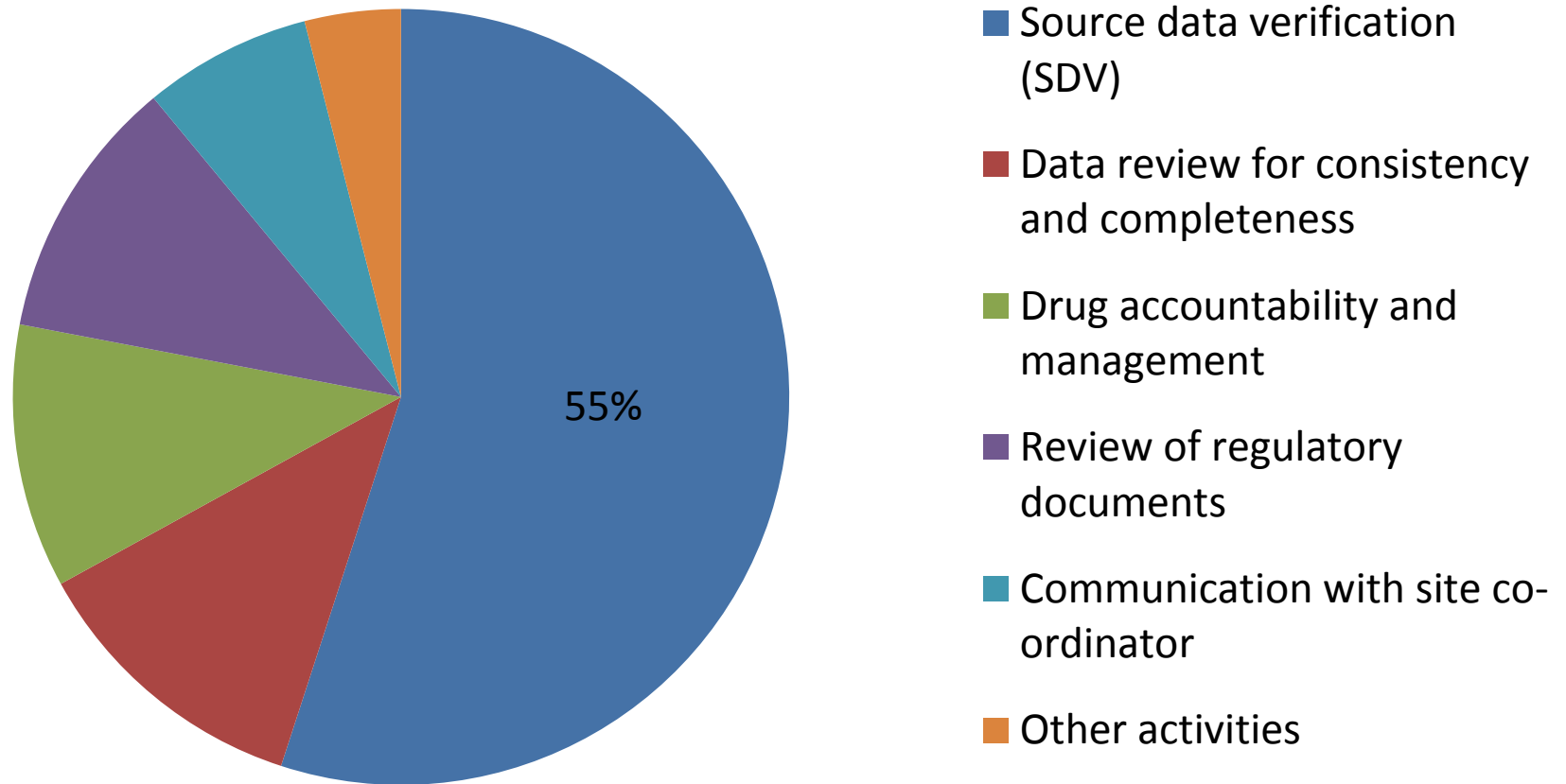
Randomizowane próby kliniczne umożliwiają uzyskanie nieobciążonych oszacowań nawet w przypadku występowania dużej ilości błędów losowych, które jedynie zmniejszają precyzję oszacowań.

Z regulacyjnego punktu widzenia, próba kliniczna musi dotarczyć dowodów, że została przeprowadzona zgodnie z założeniami.

Brak błędów musi zostać wykazany niezależnie od ich konsekwencji.

Aktualna praktyka monitorowania jakości: wizyty w ośrodkach

% of time spent during on-site monitoring visits



Czy monitorowanie ośrodków jest użyteczne?

CLINICAL
TRIALS

DATA MANAGEMENT AND CONDUCT

Clinical Trials 2011; XX: 1–8

The potential for central monitoring techniques to replace on-site monitoring: findings from an international multi-centre clinical trial

Julie M Bakobaki, Mary Rauchenberger, Nicola Joffe, Sheena McCormack, Sally Stenning and Sarah Meredith

Czy monitorowanie ośrodków jest użyteczne?

Results Four site visit reports contained 268 monitoring findings from a review of 104 participant files covering 324 study visits. Of the 268 findings, 76 (28.4%) were also identified in the study database.

Central checks, had these been in place (such as central receipt and review of back-translated documents, enrolment and testing logs, informed consent, and more complex database queries), could have identified a further 179 (66.8%); 13 (4.9%) other findings (all minor) could have been identified through a review of the participant folder at site.

The four PMBe reports reviewed included six major and three critical findings from a review of over 1000 participant files: only two of these (both major) were assessed as unlikely to be identified using central monitoring techniques.

Potencjalna redukcja kosztów prób klinicznych

Założenia próby

- Leczenie choroby przewlekłej
- 20,000 chorych
- 1,000 ośrodków
- 48 miesięcy: nabór (24) + obserwacja (24)
- 24 wizyty w ośrodku (co 2 miesiące)
- 60-page CRF
- 10,000 \$ za chorego

Całkowity budżet (M \$):	<u>421</u>
• Centrum koordynacyjne	170 (40%)
• Koszty związane z ośrodkami	200 (48%)
- wynagrodzenie za chorych	100 (24%)
- monitorowanie itd.	100 (24%)
• Inne koszty: podróże, spotkania...	51 (12%)

Monitorowanie uzasadnione ryzykiem

Guidance for Industry

Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)
Office of Good Clinical Practice (OGCP)
Office of Regulatory Affairs (ORA)
August 2013
Procedural

OMB Control No. 0910-0733
Expiration Date: 03/31/2016
See additional PRA statement in section VII of this guidance.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 4 August 2011
2 EMA/INS/GCP/394194/2011
3 Compliance and Inspection

4 Reflection paper on risk based quality management in
5 clinical trials
6 Draft

7

Draft Agreed by the CTFG ¹ for release for consultation	31 May 2011
Draft Adopted by the GCP Inspectors Working Group for consultation	14 June 2011
End of Consultation (Deadline for Comments)	15 February 2012

8

9

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to GCP@ema.europa.eu.

10

11

Keywords	Quality Management, Risk Management, Quality Tolerance Limit, Risk Control, Clinical Trial
----------	--

¹ Clinical Trial Facilitation Group



Rekomendacje FDA

Oversight of Clinical Investigations — A Risk-Based Approach to Monitoring

Several publications suggest that certain data anomalies (e.g., fraud, including fabrication of data, and other non-random data distributions) may be more readily detected by centralized monitoring techniques than by on-site monitoring.^{21, 22, 23} It has been suggested that a statistical approach to central monitoring can “help improve the effectiveness of on-site monitoring by prioritizing site visits and by guiding site visits with central statistical data checks,” an approach that is supported by illustrative examples using actual trial datasets.²⁴

²² Baigent et al. Ensuring Trial Validity by Data Quality Assurance and Diversification of Monitoring Methods. *Clin Trials*. 5: 49-55 (2008).

²³ Buyse et al. The Role of Biostatistics in the Prevention, Detection and Treatment of Fraud in Clinical Trials. *Statistics in Medicine*. 18: 3435-51 (1999).

²⁴ Venet et al. A Statistical Approach to Central Monitoring of Data Quality in Clinical Trials. *Clin Trials*. 0: 1-9 (2012).

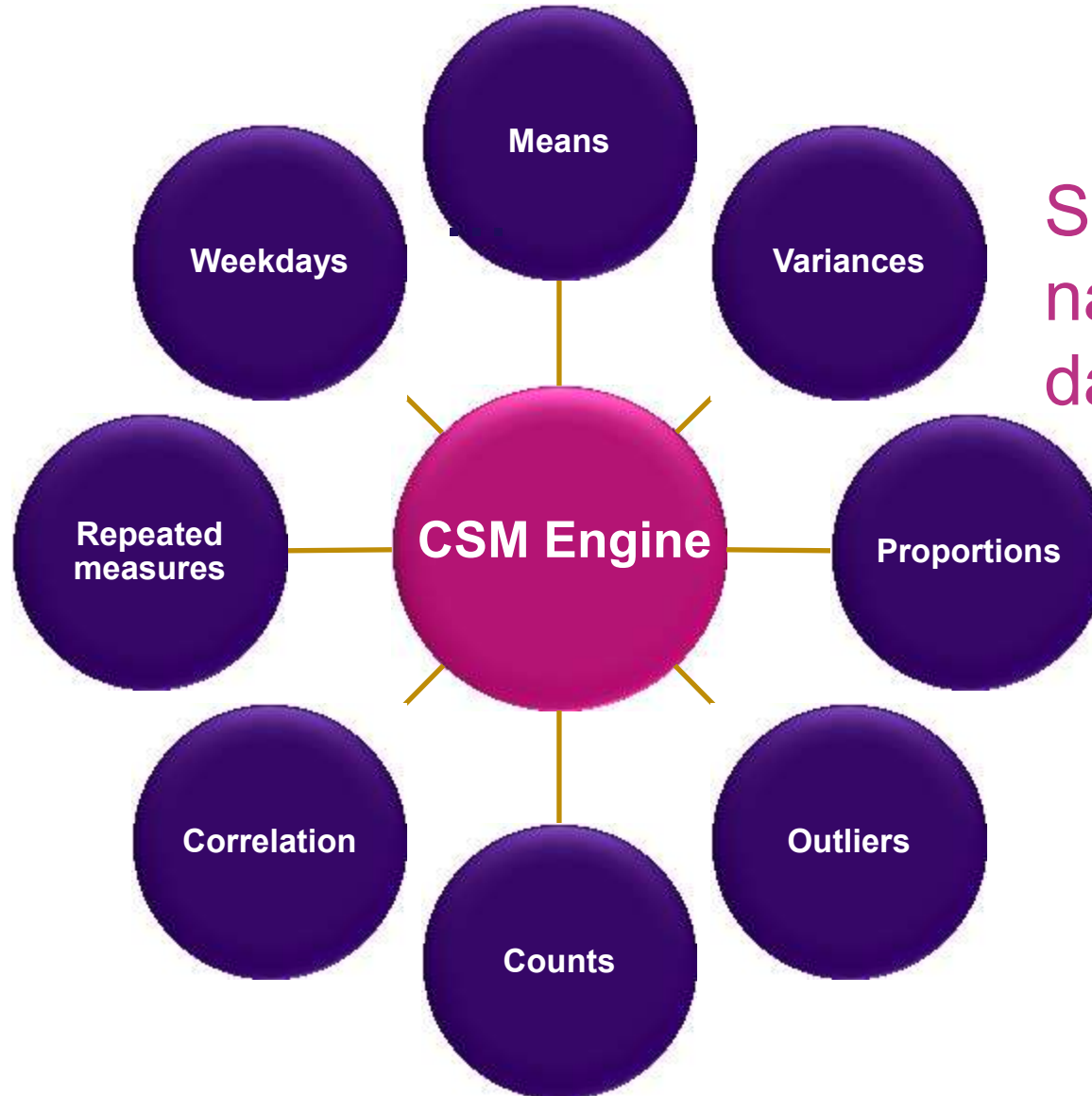
Rekomendacje EMA

- 4 Reflection paper on risk based quality management in
- 5 clinical trials
- 6 Draft

311 There is potential to develop central monitoring systems using statistical methodology to monitor the
312 quality of the trial conduct and data, with regular metrics reports produced to demonstrate the
313 checks/activities being undertaken.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500110059.pdf

Scentralizowane monitorowanie statystyczne



Skoncentrowane
na ocenie jakości
danych

Scentralizowane monitorowanie statystyczne

CLINICAL
TRIALS ARTICLE

Clinical Trials 2012; 0: 1–9

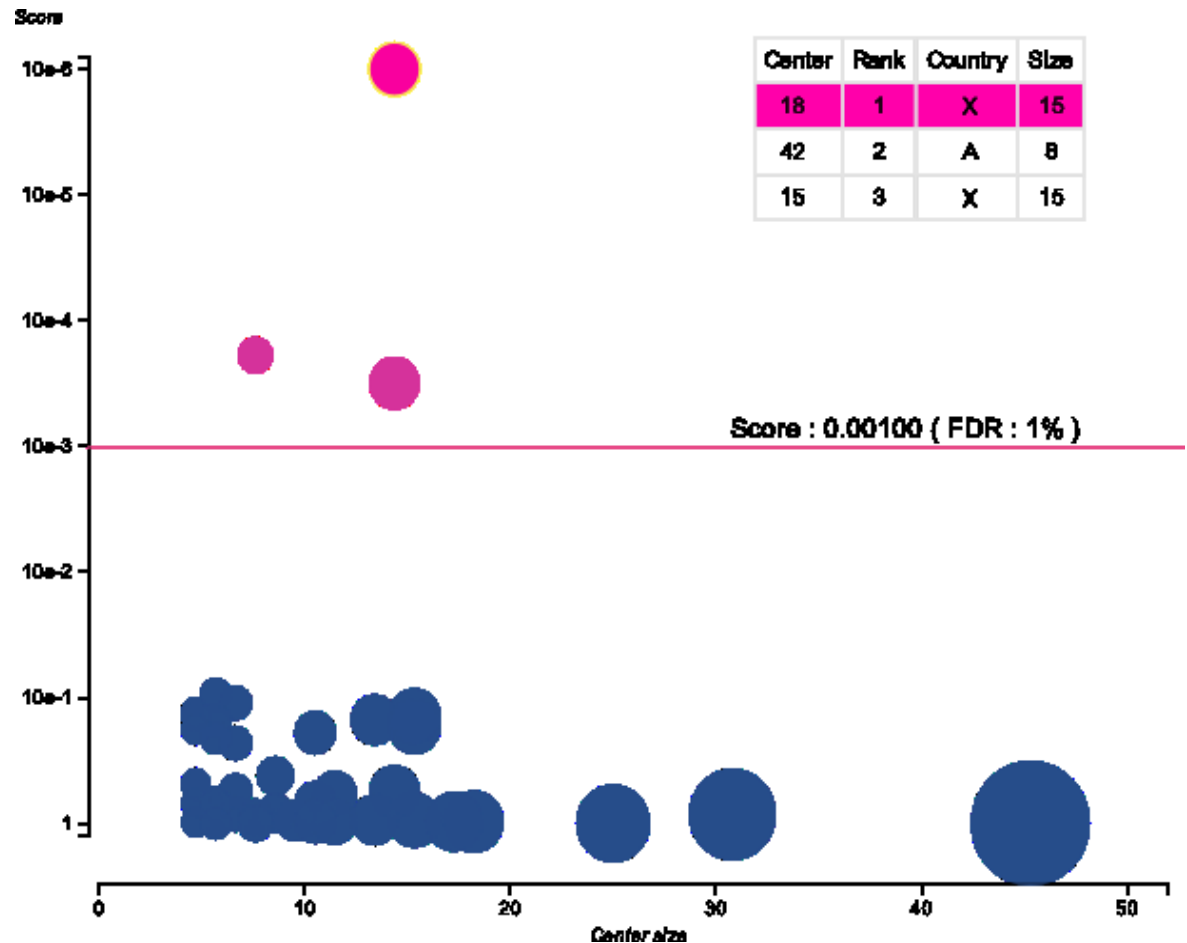
A statistical approach to central monitoring of data quality in clinical trials

*David Venet^{a,b}, Erik Doffagne^a, Tomasz Burzykowski^{a,c}, François Beckers^d,
Yves Tellier^d, Eric Genevois-Marlin^e, Ursula Becker^f, Valerie Bee^g, Veronique Wilson^g,
Catherine Legrand^h and Marc Buyse^{c,i}*

Główna idea: porównywanie ośrodków z użyciem wszystkich możliwych testów istotności statystycznej stosowanych do danych dla wszystkich (np. > 250) zmiennych.

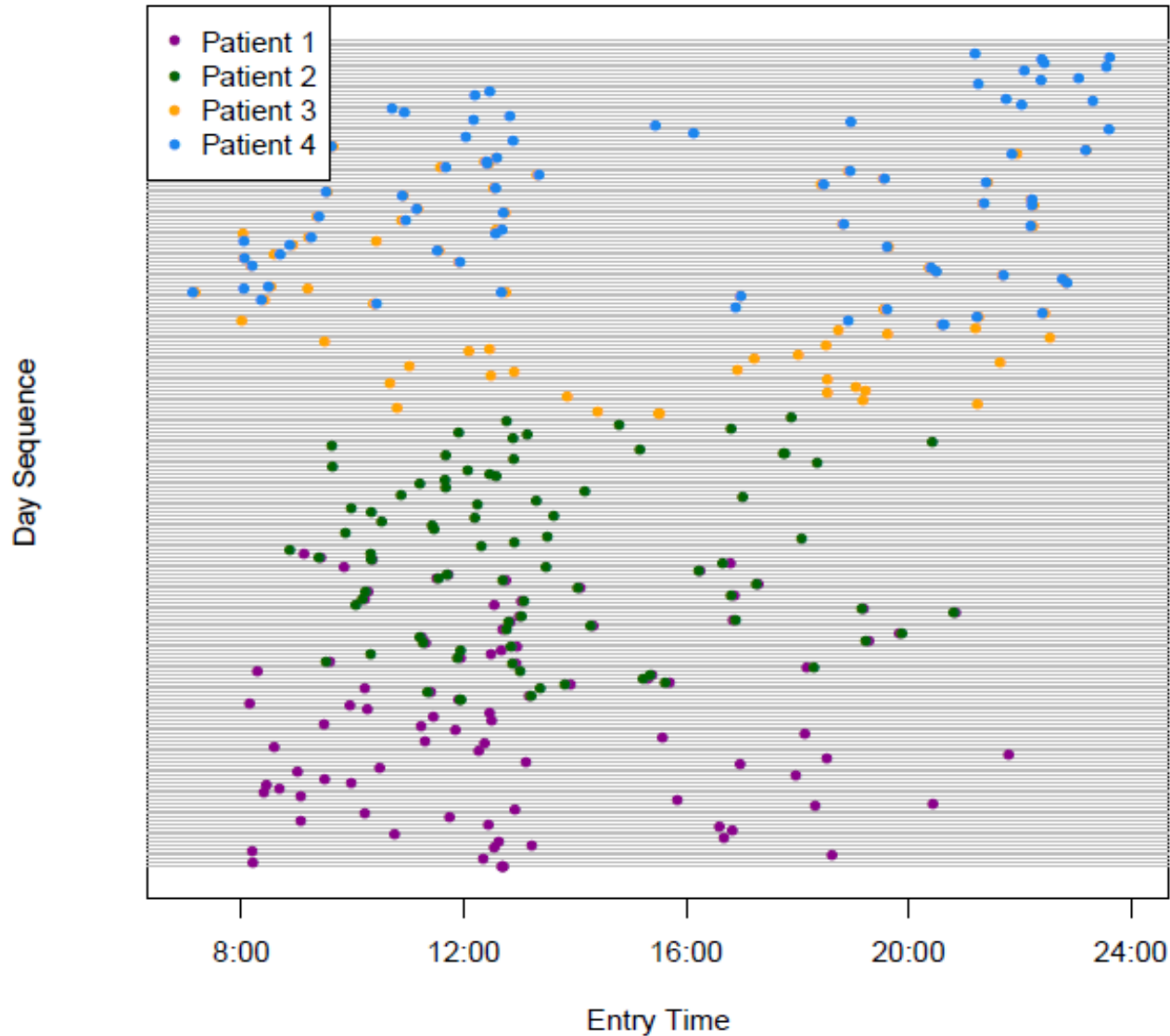
Przykład sygnału z CSM: fałszerstwo

- ◆ Próba kliniczna leczenia choroby przewlekłej
- ◆ 500+ chorych
- ◆ 74 ośrodki



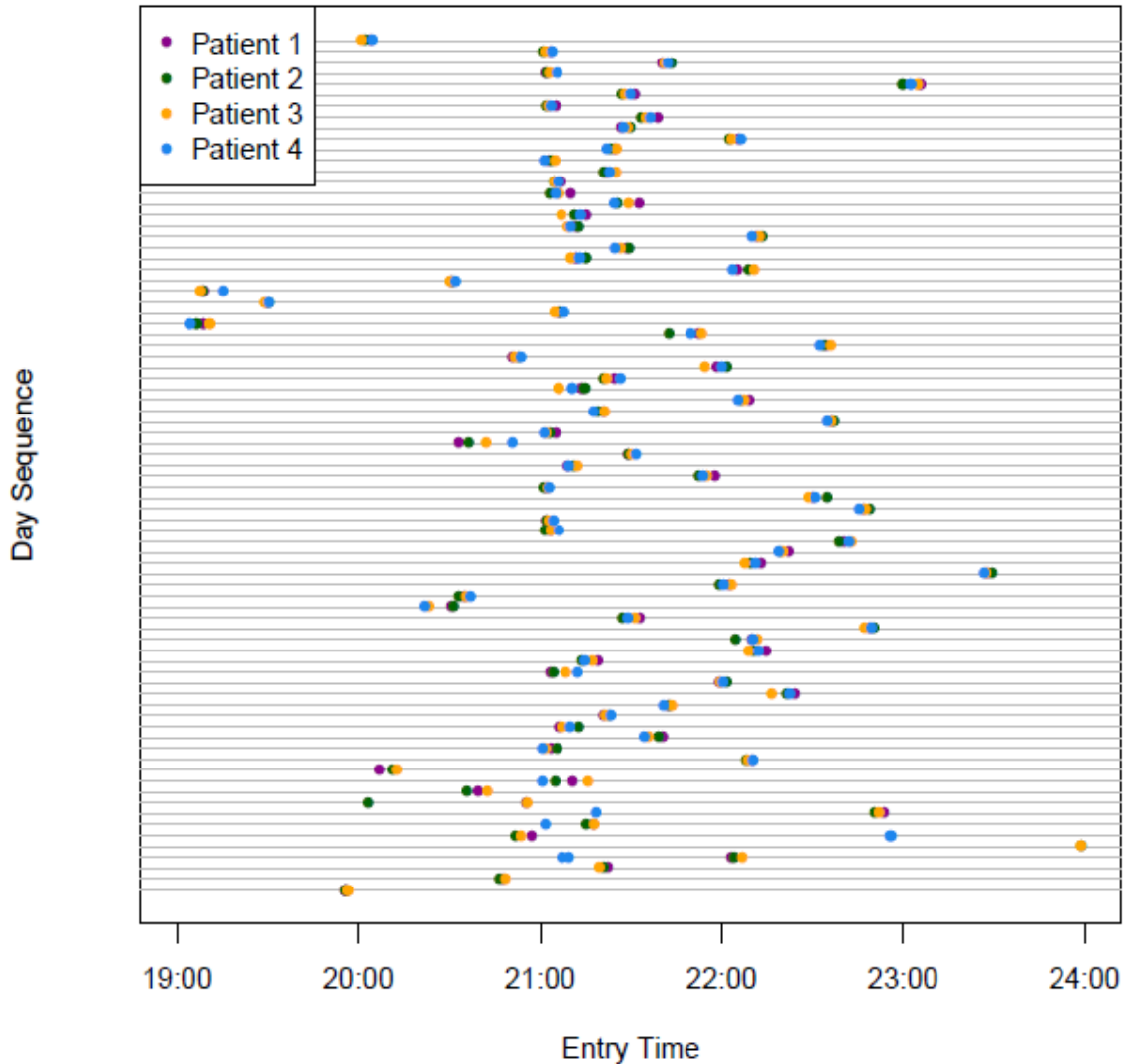
Przykład sygnału z CSM: fałszerstwo

Ośrodek z „typowymi” wpisami w dzienniku chorego



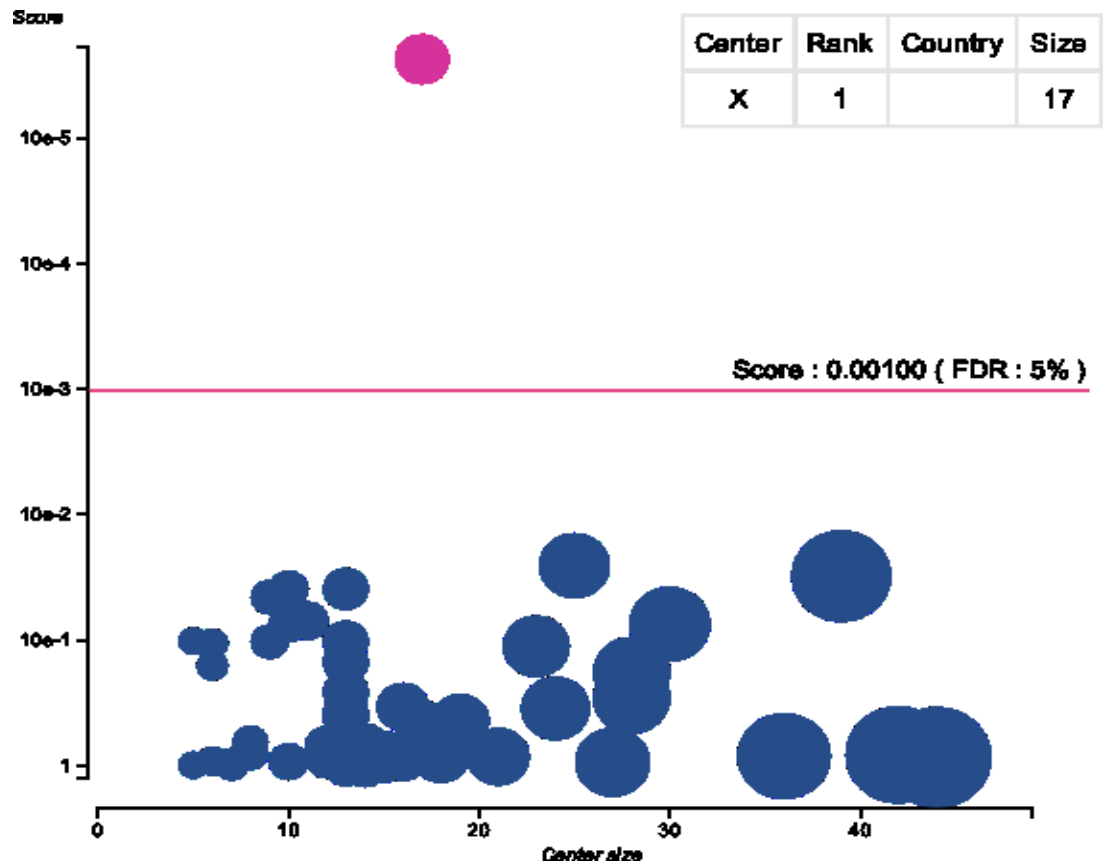
Przykład sygnału z CSM: fałszerstwo

Ośrodek, w którym czasy wpisów do dziennika wskazały na fałszerstwo



Przykład sygnału z CSM: manipulacja

- ◆ Próba kliniczna leczenia oftalmologicznego
- ◆ 900 chorych
- ◆ 60 ośrodków
- ◆ Zakończona próba rejestracyjna

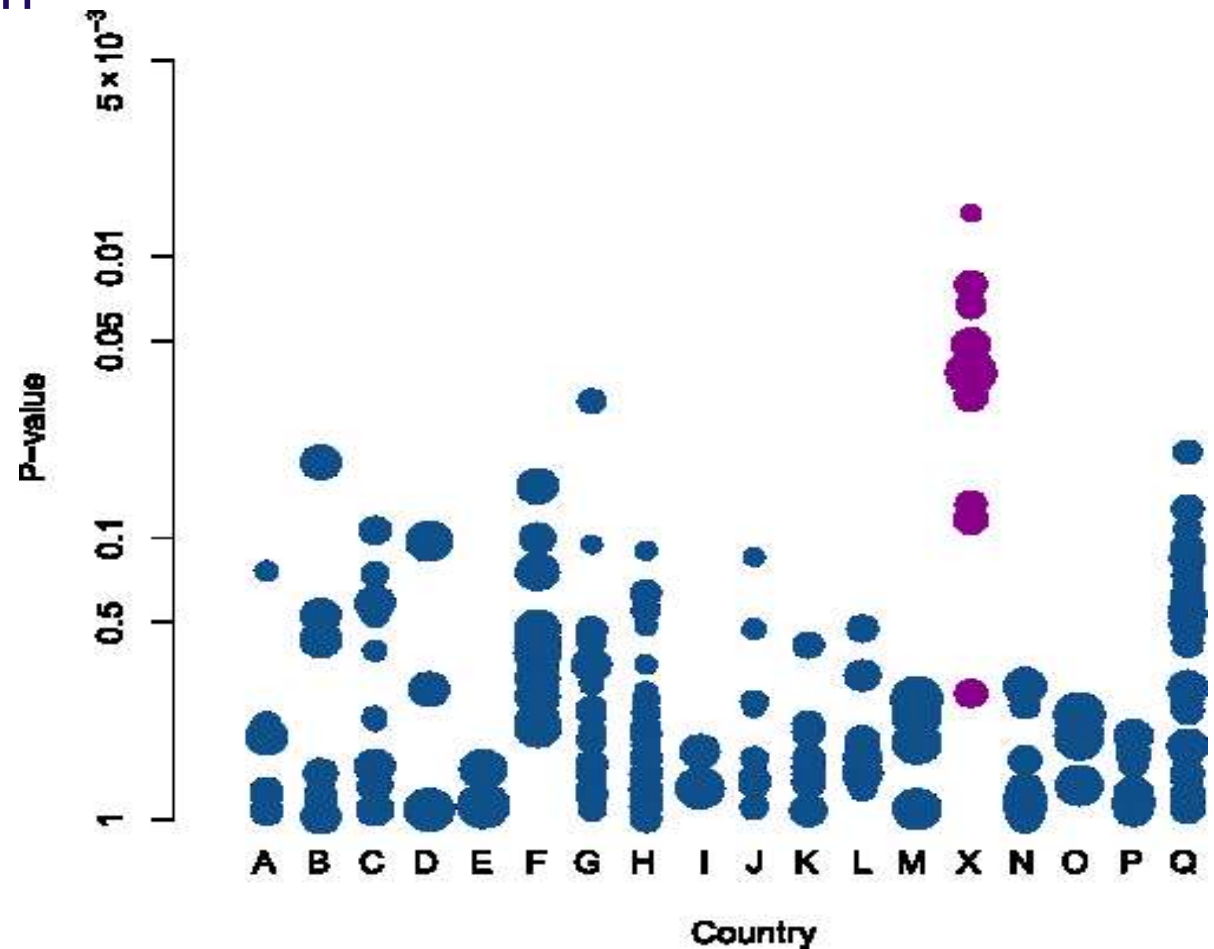


Przykład sygnału z CSM: manipulacja

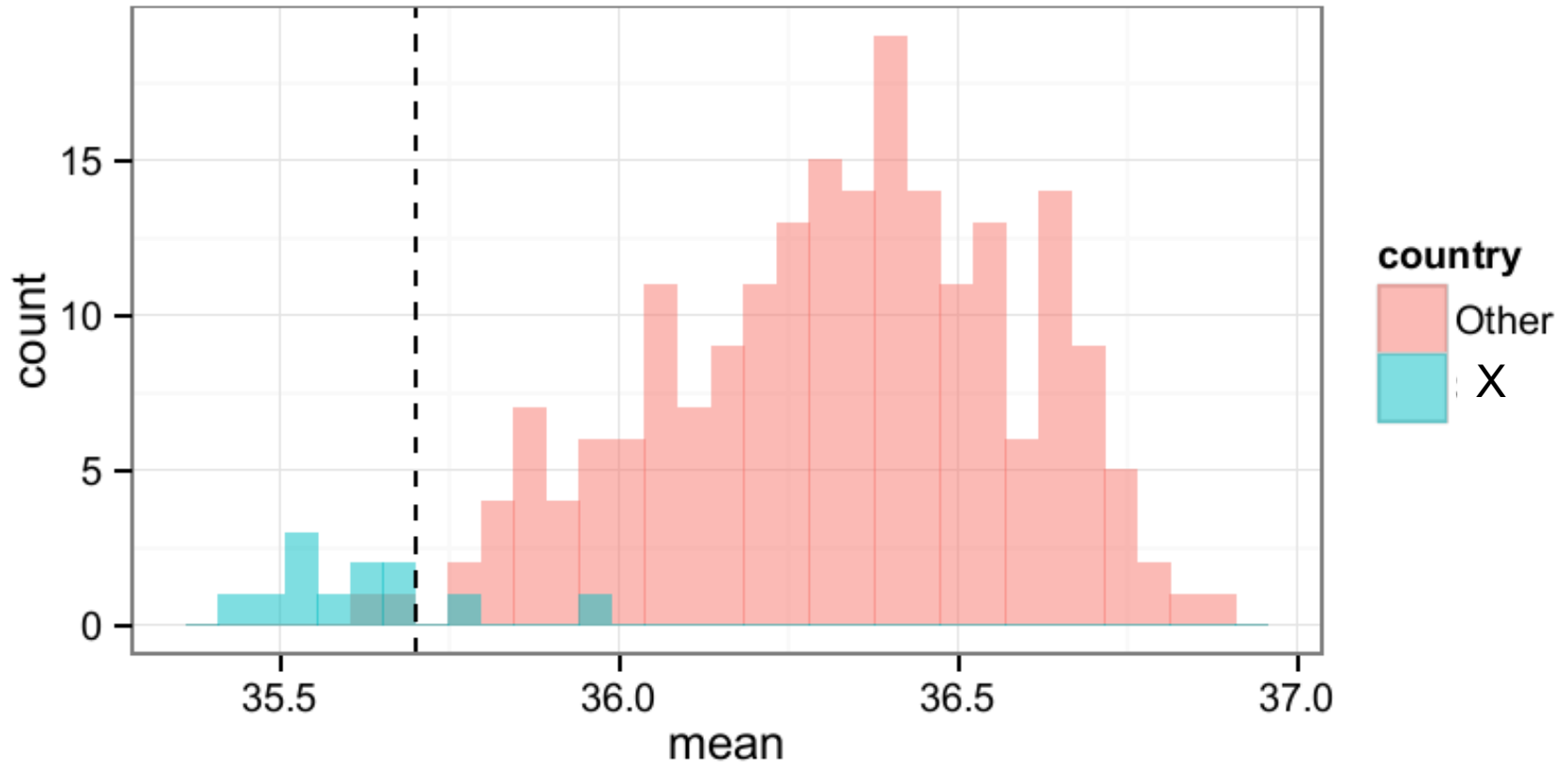
Visit	SBP (mm Hg)	BDP (mm Hg)	Respiratory rate
Baseline	130	80	16
Visit 1	130	80	16
Visit 2	130	80	16
Visit 3	130	80	16
Visit 4	130	80	16
...

Przykład sygnału z CSM: błąd przypadkowy

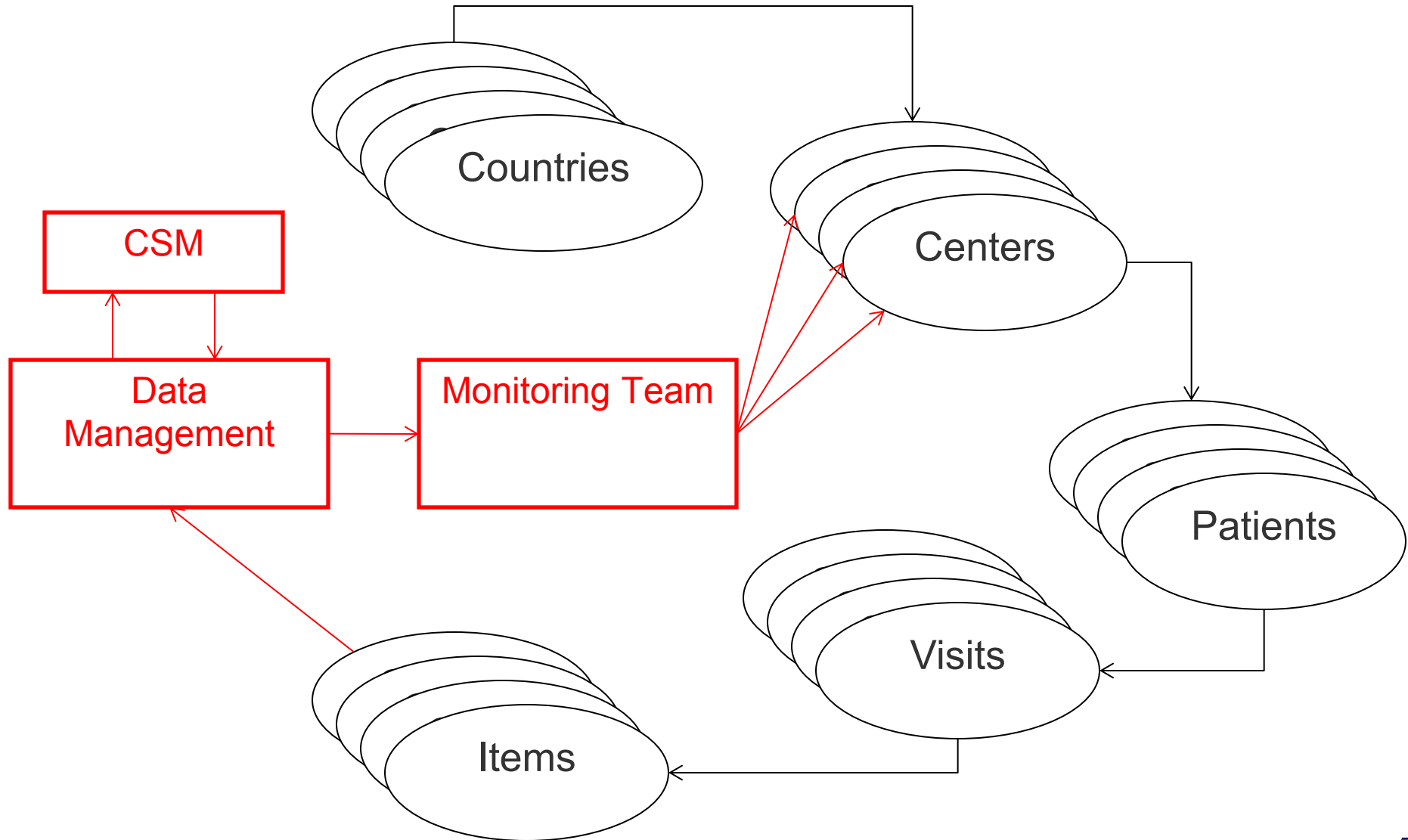
- ◆ Trwająca próba szczepionki
- ◆ 16,000 chorych
- ◆ 200 ośrodków



Przykład sygnału z CSM: błąd przypadkowy



„Celowane” monitorowanie ośrodków z użyciem CSM



Potencjalna redukcja kosztów prób klinicznych

Założenia próby

- Leczenie choroby przewlekłej
- 20,000 chorych
- 1,000 ośrodków
- 48 miesięcy: nabór (24) + obserwacja (24)
- 24 wizyty w ośrodku (co 2 miesiące)
- 60-page CRF
- 10,000 \$ za chorego

Całkowity budżet (M \$):	<u>421</u>
• Centrum koordynacyjne	170 (40%)
• Koszty związane z ośrodkami	200 (48%)
- wynagrodzenie za chorych	100 (24%)
- monitorowanie itd.	100 (24%)
• Inne koszty: podróże, spotkania...	51 (12%)

Potencjalna redukcja kosztów prób klinicznych

Elementy próby	Oszczędność (M \$)	% budżetu
Planowanie: 6 mies. → 4 mies.	1.7	0.4%
Nabór: 24 mies. → 18 mies.	6.7	1.6%
CRF: 60 stron → 20 stron	14.7	3.5%
Liczba ośrodków : 1000 → 750	35.6	8.4%
Forma CRF: kwestionariusz → EDC	41.3	9.8%
Zarządzanie ośrodkami*	89.0	21.1%
Wszystkie zmiany	149.1	35.4%
Wszystkie zmiany, 50% opłaty/ośrodek	250.1	59.3%

- * Wizyta otwierająca: 500 ośrodków → 100 ośrodków
 Wizyty w czasie próby: 24 → 4 na ośrodek
 Wizyty zamykające: 1000 ośrodków → 0
 Sprawdzanie dokumentacji: 100% → 10%

Wnioski

- CSM potrafi wykryć problemy z jakością danych trudne do przewidzenia na etapie planowania próby i niemożliwe do wykrycia poprzez „tradycyjne” wizyty w ośrodkach
- CSM może być wykorzystane do efektywnego zarządzania wizytami monitorującymi
- CSM może prowadzić do redukcji kosztów próby klinicznej związanych z monitorowaniem ośrodków