

Moderne Studiendesigns Statistische Überlegungen und zu vermeidende Fallstricke

PD Dr. Michael Hennig,
Leiter Biostatistik und Epidemiologie
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
München

Worüber reden wir ?



**Moderne
Studien-
designs**

**Komplexe
Studien-
designs**

**Master
Protocol**

**Adaptives
Design**

**Umbrella
Studie**

**Basket
Studie**

**Plattform
Studie**

Master Protocol, Umbrella, Basket, Platform

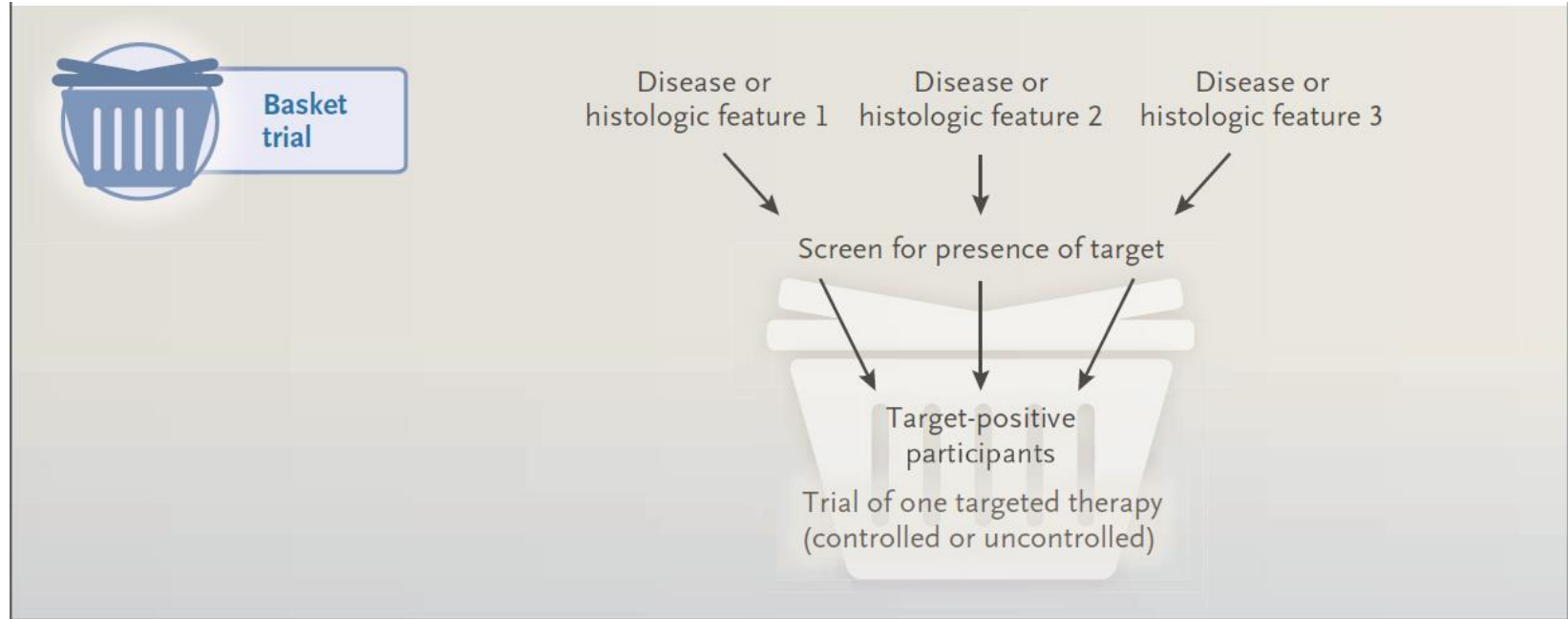


Table 1. Types of Master Protocols.

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

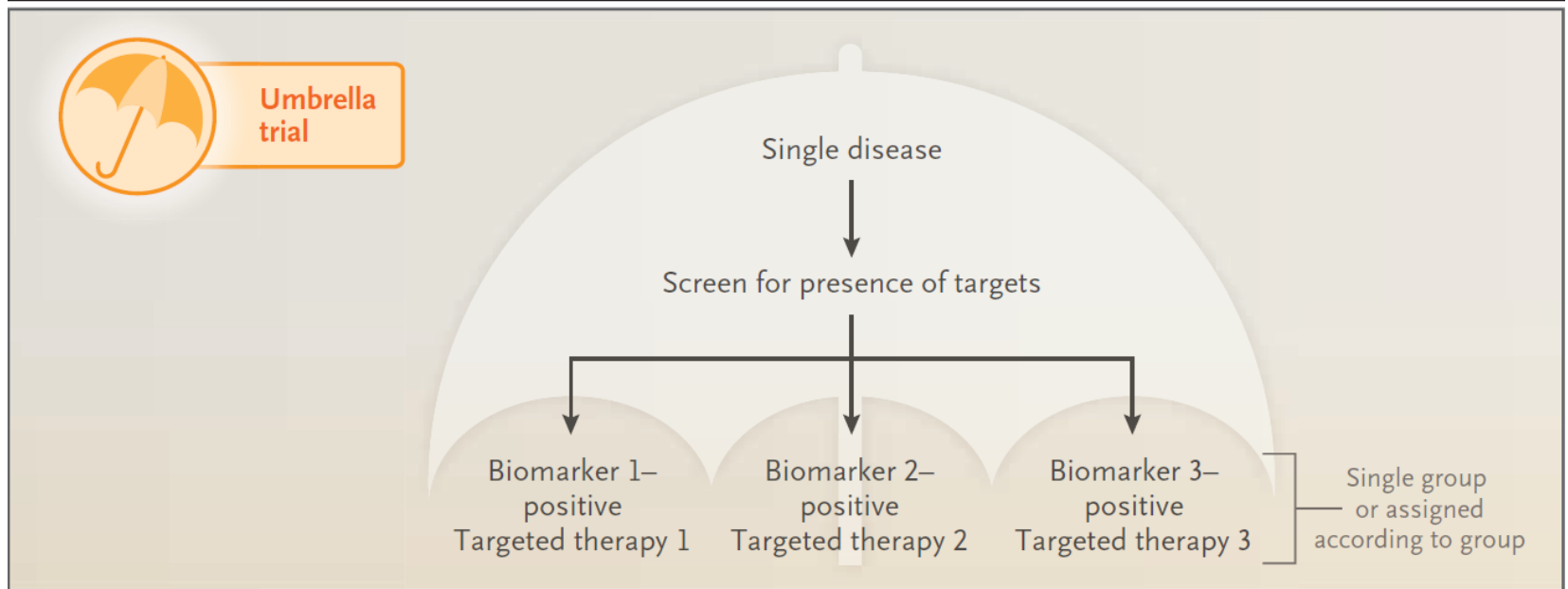
Woodcock, LaVange (NEJM, 2017)

Basket Trial



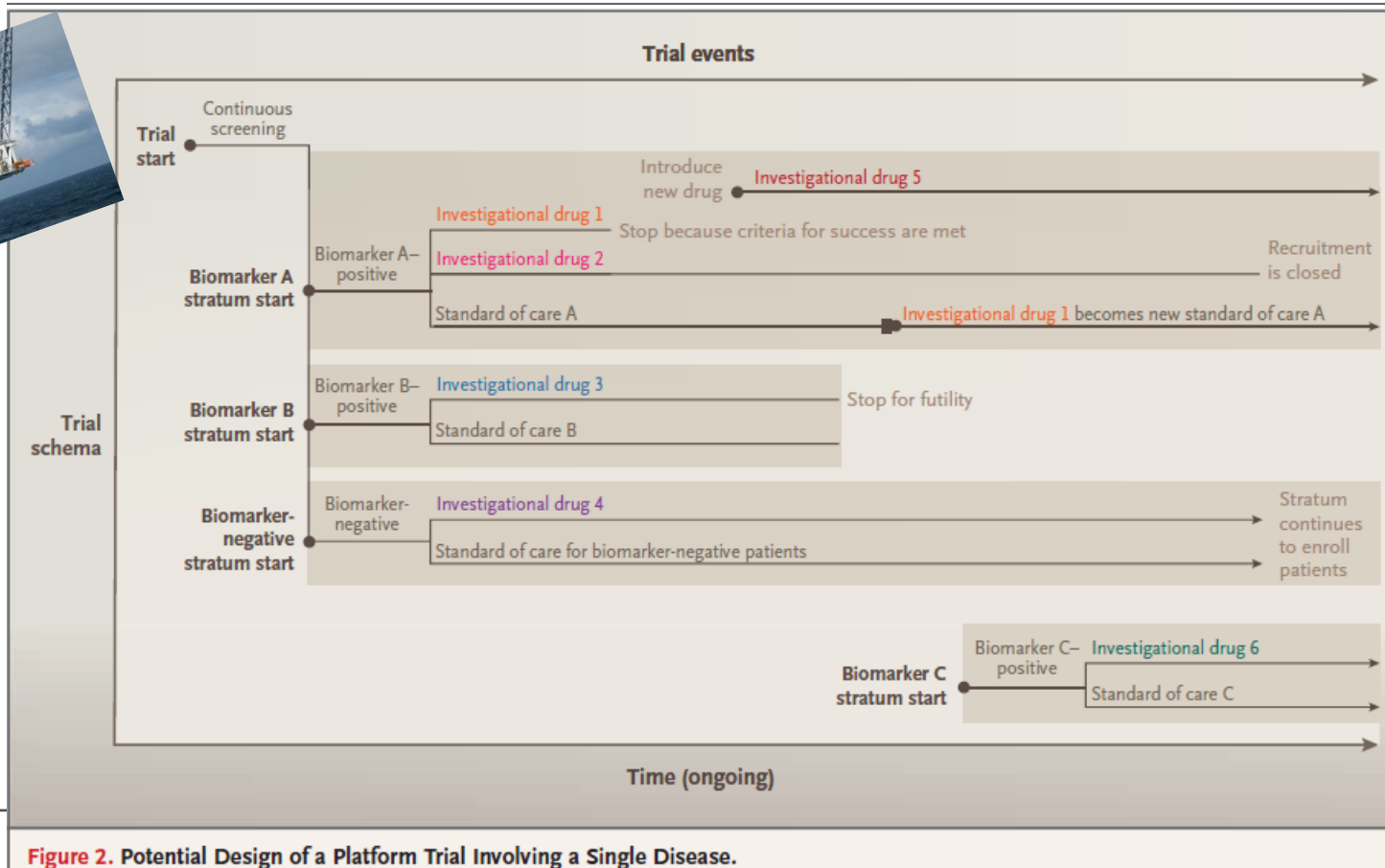
Woodcock, LaVange (NEJM, 2017)

Umbrella Trial



Woodcock, LaVange (NEJM, 2017)

Platform Trial



Woodcock, LaVange
(NEJM, 2017)

Figure 2. Potential Design of a Platform Trial Involving a Single Disease.

Zusammenfassung: Basket, Umbrella, Plattform



Studie	Targeted Therapy	Erkrankung	Weitere Besonderheiten
Basket	Single	Multiple	<ul style="list-style-type: none">• Gleiche Targeted Therapy für alle
Umbrella	Multiple	Single	<ul style="list-style-type: none">• Target basiert auf: Biomarker, Indikation, Histologie,..• Target-Populationen definieren Substudien• In den Substudien werden Patienten mit einer oder mehreren Therapien behandelt
Plat(t)form	Multiple	Single	<ul style="list-style-type: none">• Zusätzlich zu Umbrella:• Adaptives Design – Start / Stop von neuen Substudien

Zweck der Studie / Studienphase

- Explorativ
- Konfirmatorisch

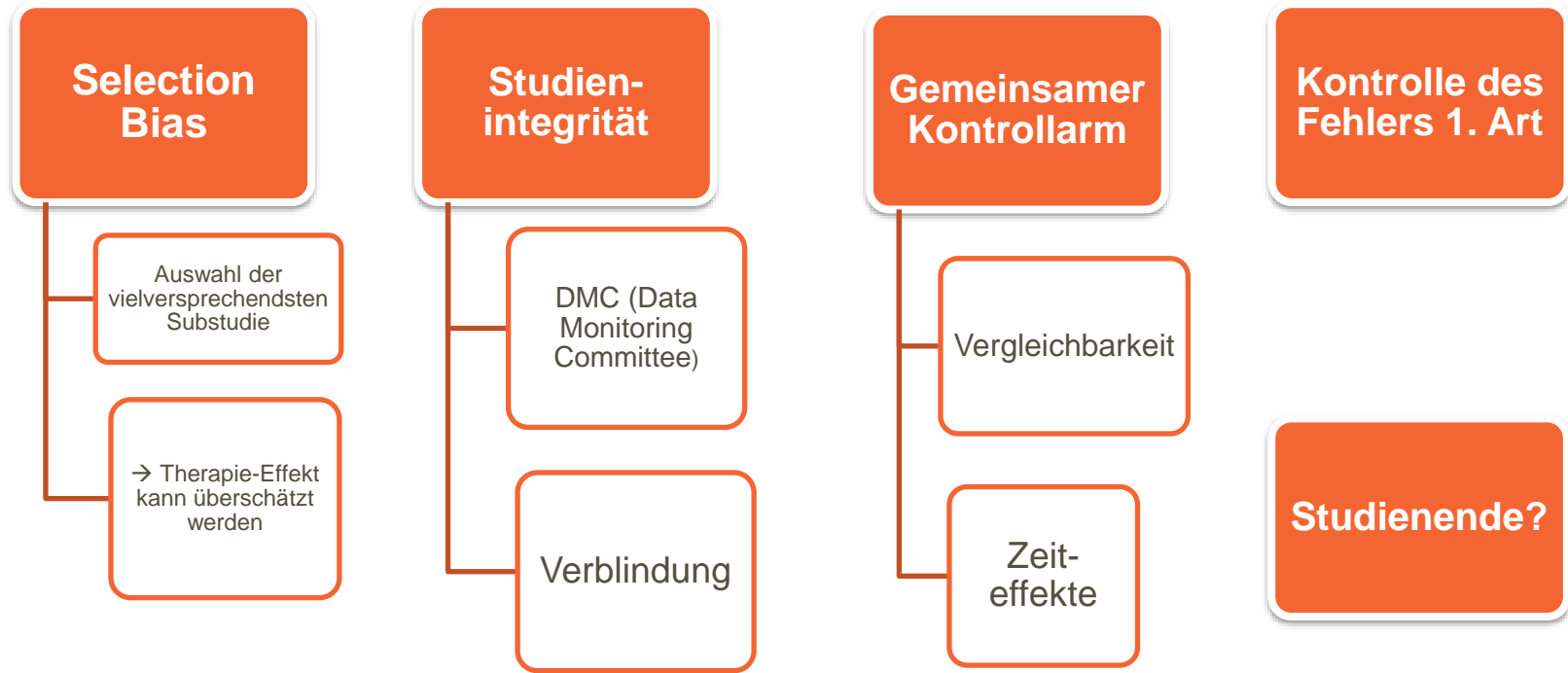
Analysen

- Getrennt für Substudien
 - Power der Substudien
- Gemeinsame Analyse (pooled)

Definition einer positiven Studie

- Mindestens eine Substudie positiv
- Alle Substudien positiv?

Herausforderungen: Plattform-Studie





Herausforderungen: Adaptive Designs



Prä-Spezifizierung: Welche Adaptionen? / Welche Regeln für Adaptionen?

Adaption	Akzeptanz von EMA (confirmatorische Studien)
Fallzahl-Adjustierung	Hoch
Interim Analyse (Futility, Überlegenheit)	Hoch
Modifikation des primären Endpunkts	Niedrig
Switch von Überlegenheit zu Nicht-Unterlegenheit (oder vice versa)	Medium
Modifikation der Randomisierung	Medium
Modifikation von Ein- bzw. Ausschlusskriterien	Medium
Ad-hoc / Post-Hoc Adaption	Nein

Verwendung in frühen
explorativen
Studienphasen

Beschreibung des
Designs bezüglich
des Ziels
(nicht primär bezüglich des
Namens)

Präspezifikation

Ausführliche
Studienplanung

Scientific Advice mit
Zulassungsbehörden
/ HTA

Früher Dialog mit
Statistik

-
- Woodcock J, LaVange LM (2017). Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. NEJM, 377:62-70.
 - Methodological issues in confirmatory clinical trials planned with an adaptive design (CHMP/EWP/2459/02). Reflection Paper
 - Draft Guidance for Industry – Interacting with the FDA on Complex Innovative Trial Designs for Drugs and Biological Products
(<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/interacting-fda-complex-innovative-trial-designs-drugs-and-biological-products>)

