

Stella Preussler

Dr. sc. hum.

Integrated Planning of Pilot and Subsequent Confirmatory Study in Clinical Research – Finding Optimal Designs in a Utility-Based Framework

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie u. Informatik

Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. Meinhard Kieser

Das Ziel der Arbeit war die Entwicklung von Methoden zur optimalen Planung von Pilot- und konfirmatorischer Studie in der klinischen Forschung. Dies geschah am Beispiel von Phase-II/III-Arzneimittel-Entwicklungsprogrammen, bestehend aus einer Phase-II-Studie, die bei vielversprechenden Ergebnissen durch (mindestens) eine Phase-III-Studie weitergeführt wird. Mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Bayesisch-Frequentistischen Ansatz können optimale Phase-II/III-Arzneimittel-Entwicklungsprogramme bestimmt werden, die den erwarteten Nutzen durch optimale Wahl der Designparameter maximieren. Die Utility-Funktion berücksichtigt die Kosten des Programms (fixe und variable Kosten pro Patient für Phase II und III), den erwarteten Nutzen bei der erfolgreichen Markteinführung des Produkts und ein Entwicklungsrisiko (erwartete Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Programms). Die Arbeit beinhaltet Methoden zur optimalen Planung von Phase-II/III-Arzneimittel-Entwicklungsprogrammen für verschiedene Endpunkte (Überlebenszeit-, binäre und stetige Endpunkte), bei der die Modellierung der wahren angenommenen Behandlungswirkung(en) als fester Effekt oder durch Verteilungen vorgenommen wird. Um der Selektionsverzerrung, das heißt der Überschätzung des Behandlungseffekts nach einer Go-Entscheidung, entgegenzuwirken, wurden verschiedene Adjustierungsmethoden in das Framework für Überlebenszeit-, binäre und stetige Endpunkte aufgenommen. Ein breites Spektrum möglicher Szenarien für die Entwicklung von Medikamenten wird durch die Einbeziehung von Methoden für Programme mit mehreren Phase-III-Studien oder mit mehreren Armen abgedeckt. Insbesondere wurden Arzneimittel-Entwicklungsprogramme mit einer, zwei, drei oder vier Phase-III-Studien mit Überlebenszeit-, binärem oder stetigem Endpunkt untersucht. Außerdem wurden Programme mit drei Armen in Phase II und zwei oder drei Armen in Phase III für Überlebenszeitendpunkte untersucht. Die Flexibilität des Frameworks wurde durch die Integration von beispielsweise der Möglichkeit, die Phase II zu überspringen, die Durchführung von Optimierungen mit Nebenbedingungen oder die Berücksichtigung von Zeiteffekten verdeutlicht.

Zur Veranschaulichung der Ansätze wurden Planungsszenarien gewählt, die typischerweise in Onkologie- und Depressionsstudien zum Einsatz kommen, wobei die Kosten- und Nutzenparameter entsprechend gewählt wurden. Verschiedene Nutzenszenarien und unterschiedliche Verteilungen/Werte für die tatsächlich angenommenen Behandlungseffekte wurden untersucht, um zu quantifizieren, wie sich die optimalen Designparameter und somit wichtige Grundfaktoren verschiedener Programmdesigns ändern.

Basierend auf den Ergebnissen wird empfohlen, (multiplikativ) adjustierte Schätzer des Behandlungseffekts der Phase II zur Berechnung des Stichprobenumfangs für die Phase III in einem Phase-II/III-Arzneimittel-Entwicklungsprogramm mit Go/No-Go-Entscheidungsregel zu verwenden. Die quantitative Begründung für die Wahl des Adjustierungsparameters (das „Adjustierungsausmaß“) erfolgt durch die Einbeziehung der Adjustierungsparameter in die Optimierung.

Die Bewertung der Wirtschaftlichkeit verschiedener konkurrierender Medikamentenentwicklungsstrategien, das heißt, der Vergleich eines Arzneimittel-Entwicklungsprogramms mit einer größeren Phase-III-Studie im Vergleich zur Durchführung

mehrerer Phase-III-Studien oder der Durchführung von zwei- oder dreiarmligen Phase-III-Studien, ergab, dass es keine Designkonfiguration gibt die für alle Szenarien optimal ist. Es zeigte sich vielmehr, dass die optimalen Designparameter von den Kosten- und Nutzenparametern sowie von den wahren angenommenen Behandlungseffekten abhängen. Dies unterstreicht die Bedeutung angemessener Annahmen über diese Parameter, da Fehlspezifikationen zu einer unangemessenen Wahl des Designs führen können. Es wird empfohlen, die vorgeschlagenen Optimierungsverfahren und die dazugehörige Software zu verwenden, um optimale Designs für Phase-II/III-Arzneimittel-Entwicklungsprogramme zu finden.