



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
HEIDELBERG



Basket, Umbrella & Co

3. D|A|CH Symposium für klinische Prüfungen

Moritz Pohl

Universitätsklinikum Heidelberg
Institut für Medizinische Biometrie (IMBI)

31. Mai 2022

Ausgangslage

- Fortschritte in medizinischer Forschung – Anpassungen klinische Studien
 - Biomarker als Indikatoren für Behandlungserfolg
 - Genomik und Genetik bieten ein riesiges Spektrum an Biomarkern
- => zielgerichtete Therapie (*targeted therapy*)

Ausgangslage

- In onkologischen Indikationen großes Forschungsinteresse
- Paradigmenwechsel von Lokalisation (Organ, Histologie) zu Biomarker definierten Unterarten von Krebs (tumor-agnostisch)
- Ausnutzung der zugrundeliegenden Krankheitseigenschaften durch die Therapie
- Pembrolizumab – PD1 Antikörper mit Erstzulassung durch FDA 2017 (z.B. Melanom, Lungenkarzinom, Nierenzellkarzinom)

Herausforderungen für klinische Studien

- verschiedene zu untersuchende Indikationen
- genetische, molekularbiologische Biomarker müssen vorliegen
=> Patientenanzahl
- Ausreichend hohe Fallzahlen für statistisch valide Schlussfolgerungen
=> Lohnt sich eine Studie?
- Ist der Biomarker in der klinischen Anwendung prädiktiv?
In allen Indikationen? In welchen Indikationen?

Master Protokolle

- Master Protokoll als genereller Überbegriff zur Beschreibung von Studiendesigns zur Untersuchung:
 - mehrerer Indikationen
 - mehrerer Therapien
 - beides
- Woodcock and LaVange (NEJM, 2017) mit Definitionen für verschiedene Studientypen:
 - Basket Studien
 - Umbrella Studien
 - Platform Studien

Basket Studien

- eine Therapie, mehrere Indikationen (Krankheiten, Subtypen)
- Verbindungselement zwischen den Indikationen:
gemeinsamer Biomarker (z.B. molekulare, genetische Aberrationen)
- Therapie macht sich gemeinsamen Biomarker zu Nutze

- Achtung bei Wortwahl – uneindeutig in Literatur
 - Basket Trial setzt sich aus mehreren Baskets (Indikationen, Gruppen) zusammen
 - Basket Trial sammelt mehrere Indikationen in einem Korb (Basket)

Basket Studien

gemeinsame Therapie

I

II

III

IV

V

Basket Studien

Vemurafenib für BRAF V600 Mutation

Brustkrebs

Multiples
Myelom

Kolorektales
Karzinom

NSCLC

Erdheim-
Chester

Basket Studien

- Hauptsächlich frühe Studien mit explorativem Setting
- In welchen Gruppen/Baskets ist die Behandlung vielversprechend
- Grundlage für weitere Untersuchungen
- Endpunkt binär: response ja/nein

Basket Studien

I

II

III

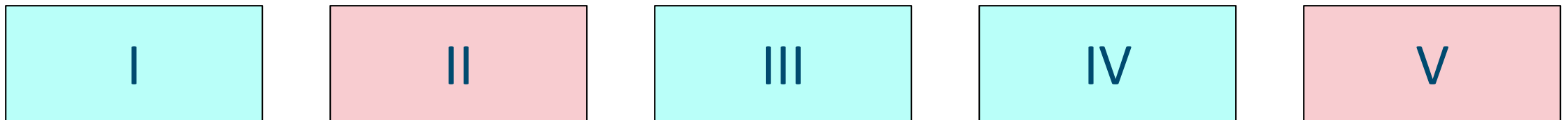
IV

V

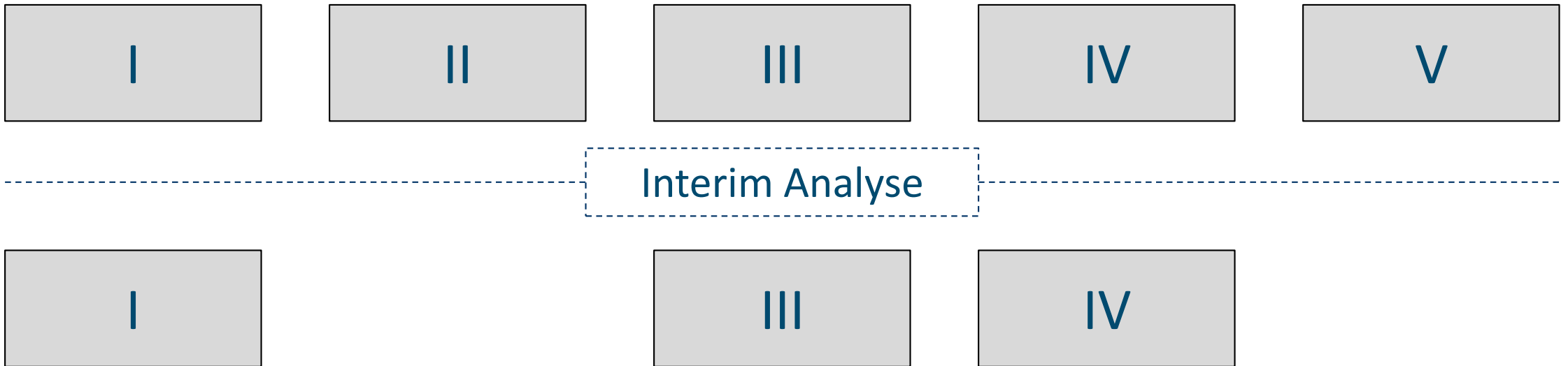
Basket Studien



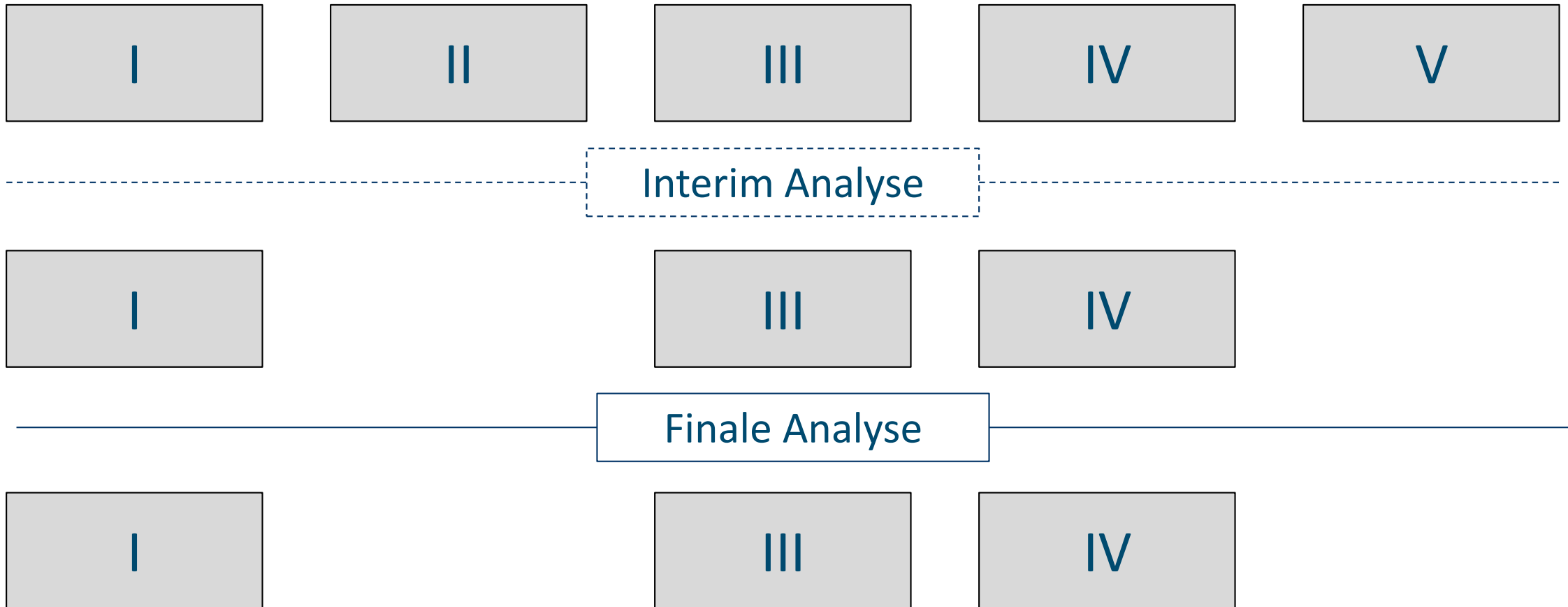
Finale Analyse



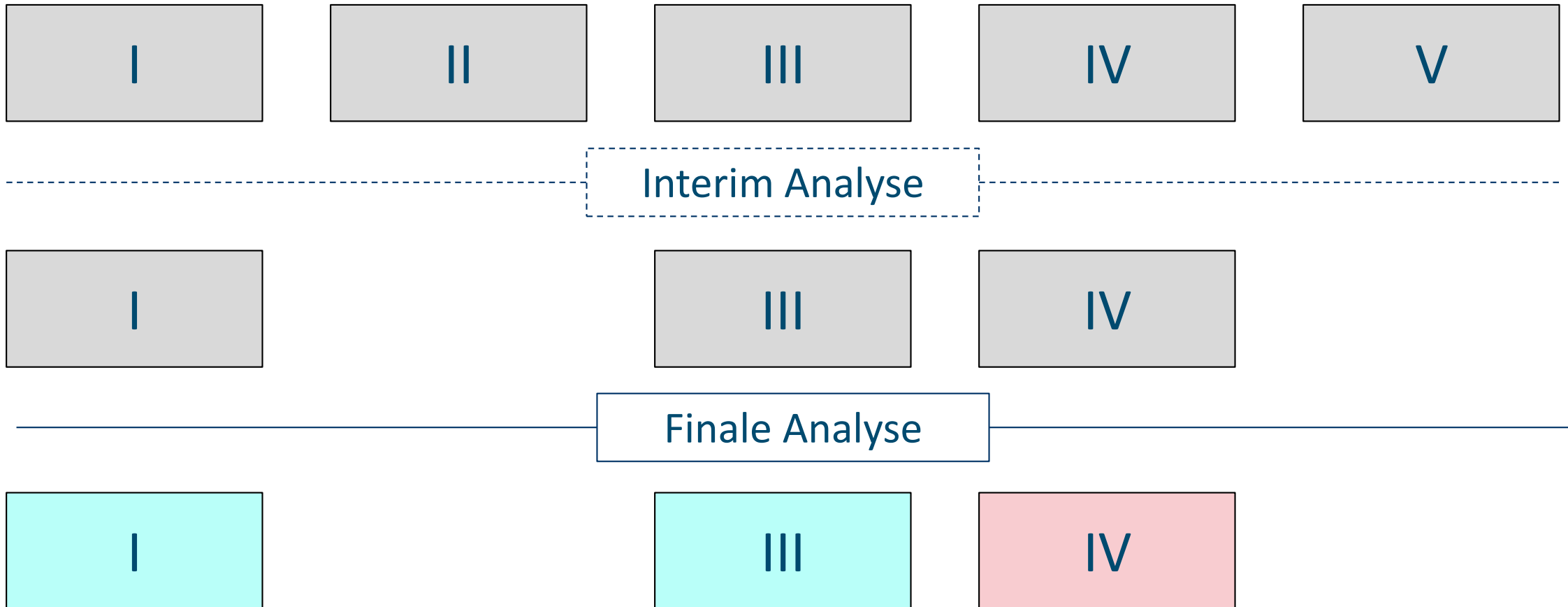
Basket Studien



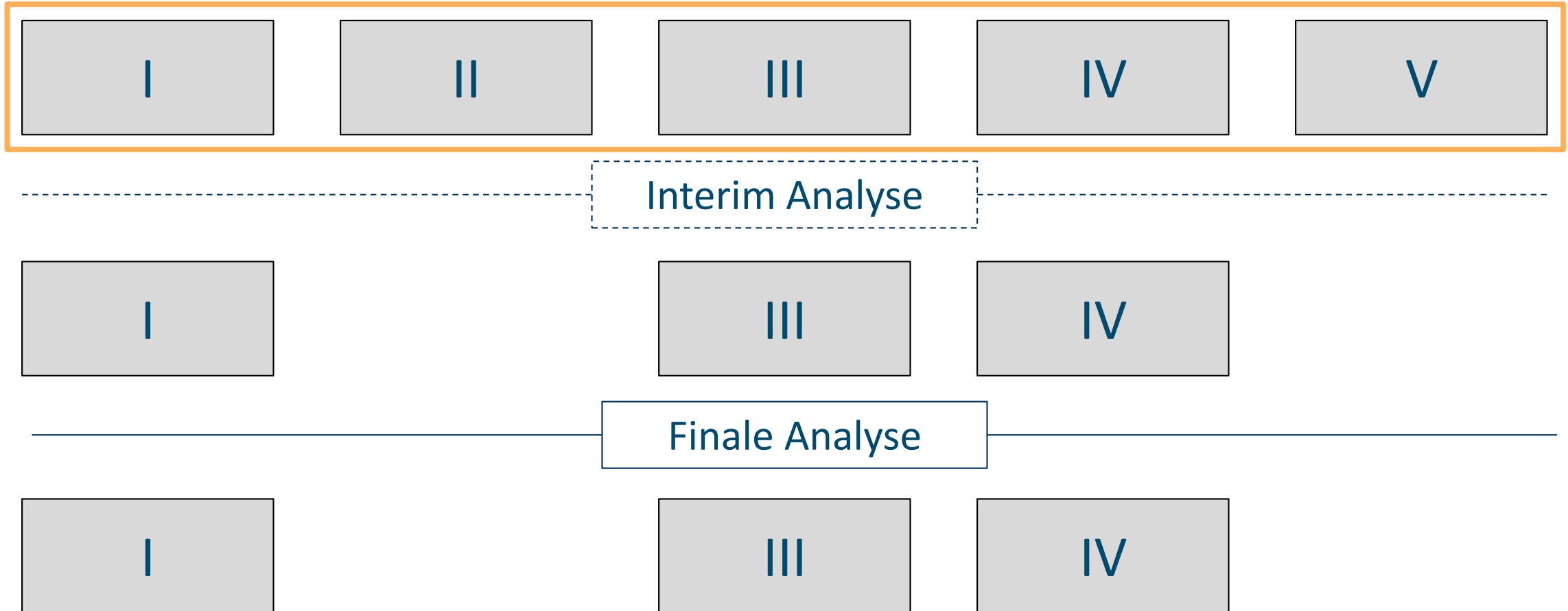
Basket Studien



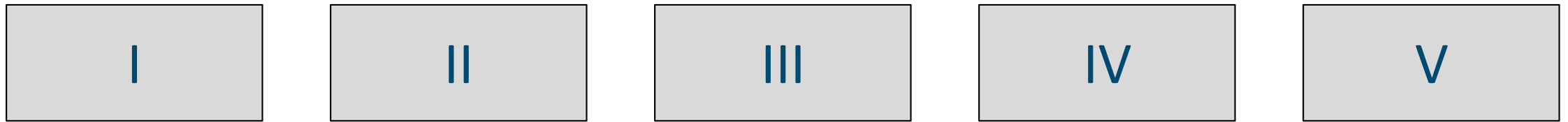
Basket Studien



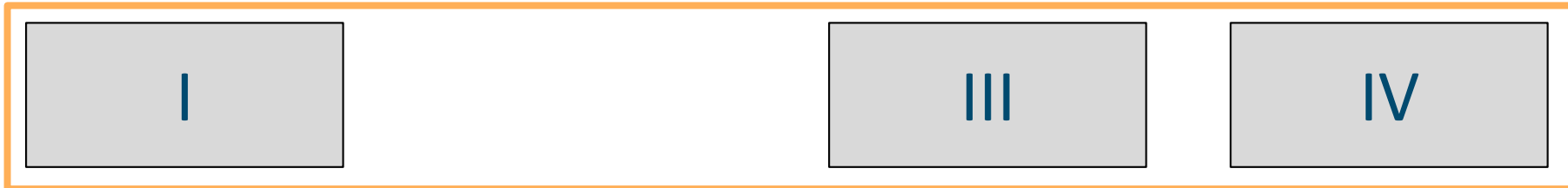
Basket Studien



Basket Studien



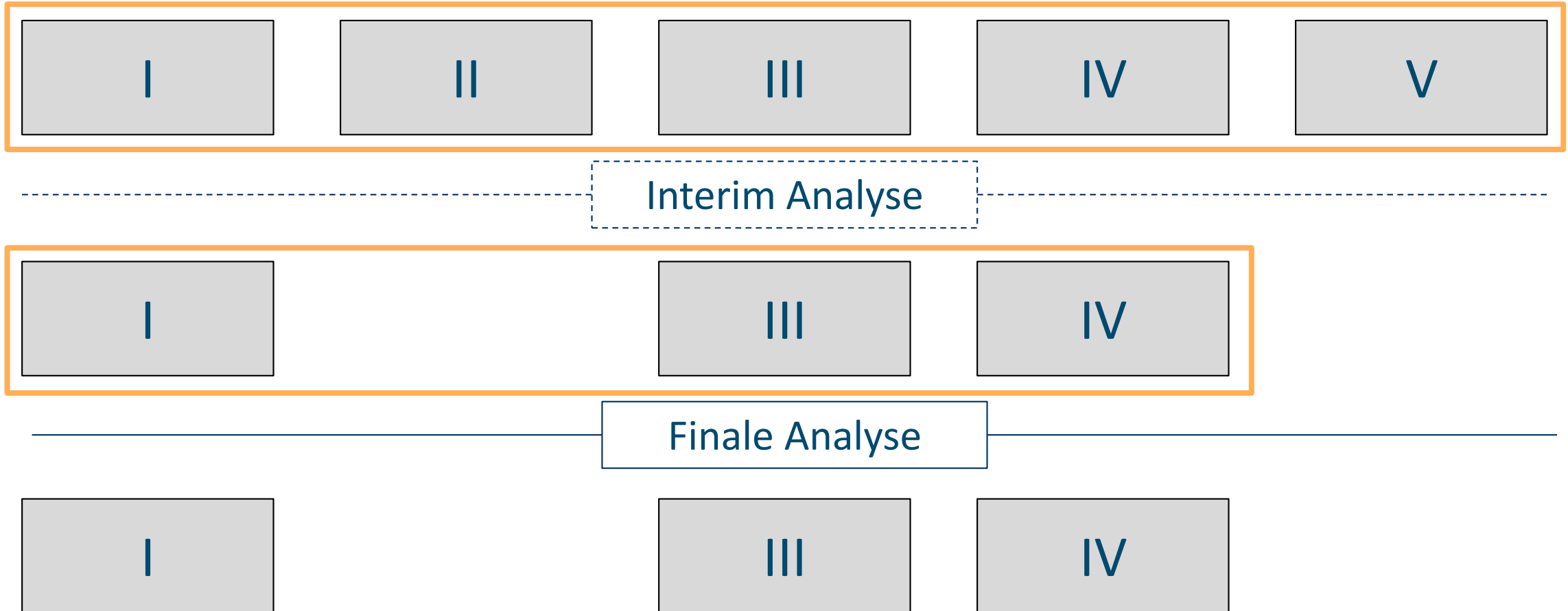
Interim Analyse



Finale Analyse



Basket Studien



Basket Studien



Basket Studien

I

II

III

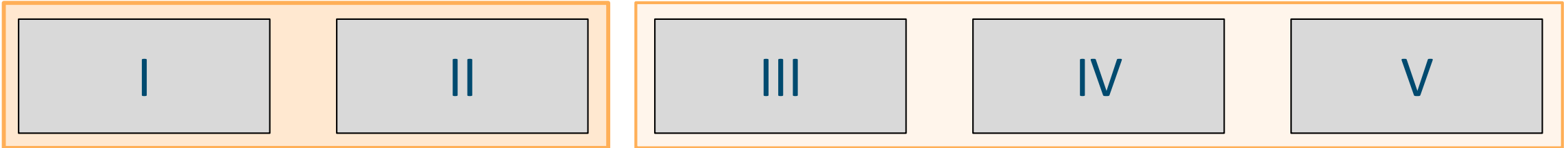
IV

V

Basket Studien



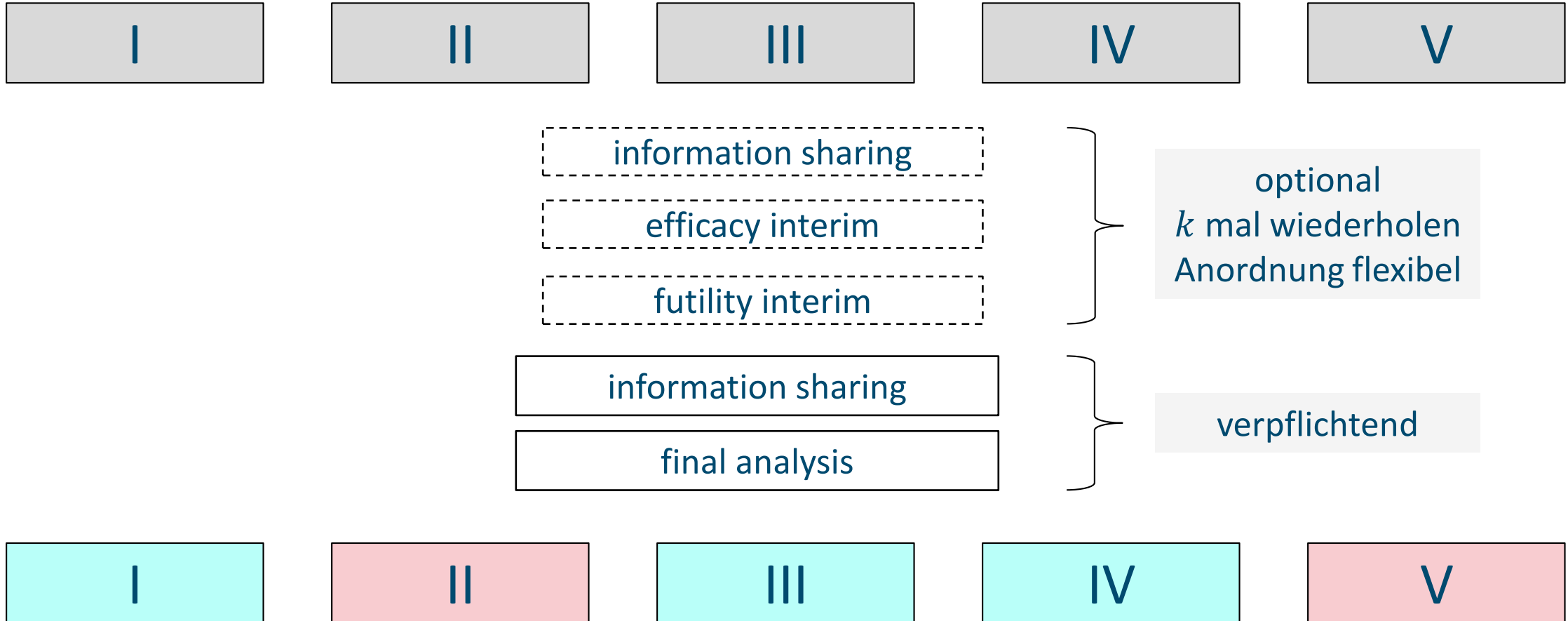
Basket Studien



Basket Studien

- Setzt sich aus vier Komponenten zusammen
 1. Information Sharing
 2. Futility Interim Assessment
 3. Efficacy Interim Assessment
 4. Finale Analyse

Basket Studien



Basket Studien

- Setzt sich aus vier Komponenten zusammen
 1. Information Sharing
 2. Futility Interim Assessment
 3. Efficacy Interim Assessment
 4. Finale Analyse
- Anordnung der Komponenten passend für das individuelle Studienziel

Basket Studien – Information Sharing

- Schlüsselement in Basket Studie: Nutzt die gemeinsame Charakteristik aus
- Zeitpunkte:
 - kann vor jeder Entscheidung,
 - an definierten Zeitpunkten
 - nur einmal angewendet werden
- verpflichtende Komponente

Basket Studien – Information Sharing

- *pool all or nothing:* alle Baskets zusammen oder jeder Basket einzeln
- Entscheidungsregel: Erreichen der 2. Stufe
Stat. Test Homogenität (Fisher Test)
- Bayesianische Ansätze: anteiliges Teilen der Informationen zwischen Baskets

Hierarchische Modelle
Konugierte Modelle

Basket Studien – Futility Interim

- Beendigung von Baskets, die keinen Erfolg versprechen
- Ressourcensparend (Budget, Arbeitskraft)
- Patientenorientiert, weil unwirksame Behandlung verhindert wird

- optional – ein oder mehrmalige Anwendung

Basket Studien – Futility Interim

- Minimum Anzahl an Responses pro Basket
- Statistischer Test
- Posterior Wahrscheinlichkeit, dass Response Rate p größer als Referenzwert p_0 gegeben der beobachteten Daten

$$P[p > p_0 \mid \text{beobachtete Daten}]$$

Basket Studien – Efficacy Interim

- Beendigung der Rekrutierung eines Baskets wegen (großem) Erfolg
- Ermöglicht schnelle Weiterentwicklung (konfirmatorische Studie, Accelerated Market Approval)
- optional – ein oder mehrmalige Anwendung
- ggf. zeitgleich mit Futility assessment

Basket Studien – Final Analysis

- abhängig von Studienziel zu wählen
 - Therapie funktioniert in mindestens einem Basket [Proof of Concept]
 - Therapie funktioniert in Basket i, j und h [frühe Phase]
 - Therapie funktioniert in allen Baskets [konfirmatorisch]

- statistische Techniken äquivalent zu Interim Efficacy Assessment

Basket Studien

- modularer Aufbau mit statistischen Tools für die einzelnen Komponenten aus verschiedenen vorgeschlagenen Studiendesigns
- Kontrollgruppen
 - single-arm Design
 - Basket-individuelle Kontrolle
 - gemeinsame Kontrollgruppe
- Ein-stufiges oder mehrstufige Designs möglich

Basket Studien

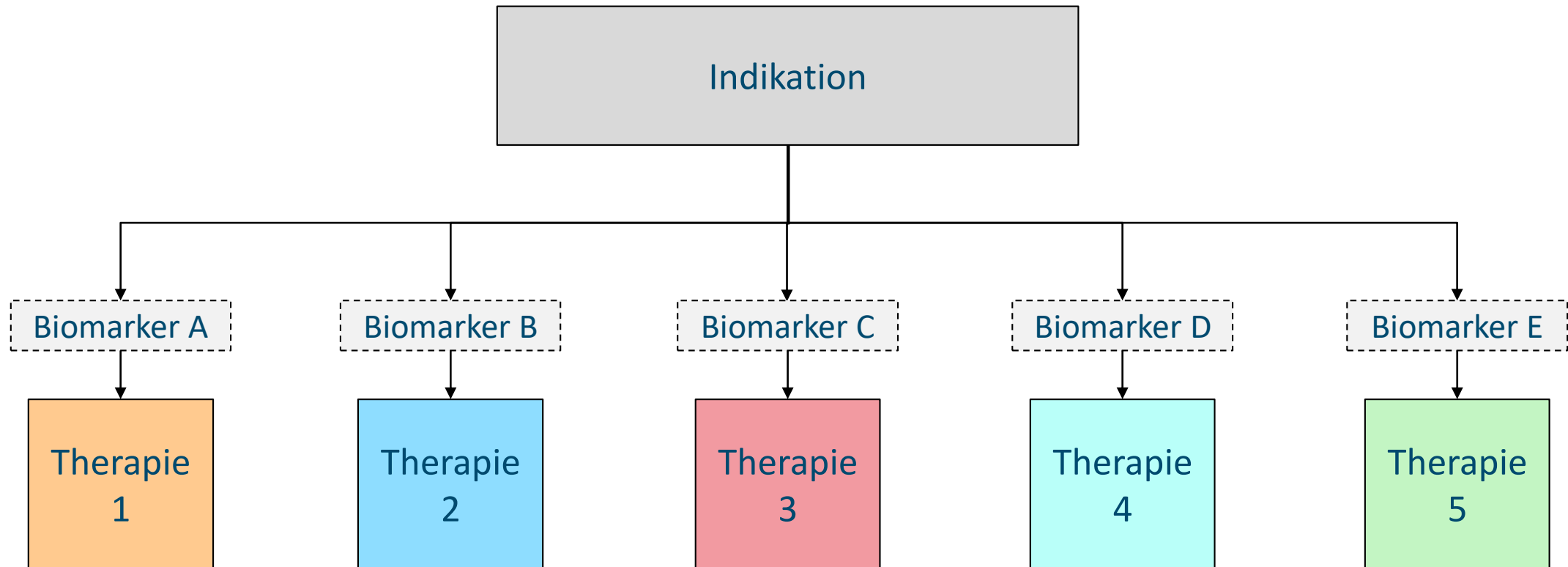
- Herausforderungen:
 - prädiktive Eigenschaft des Biomarkers
 - prognostische Heterogenität zwischen Baskets
 - meist keine aktive Kontrollgruppe
individuelle Referenzwerte, historische Kontrolle
 - komplexe statistische Methoden (insb. Teilen Informationen)
 - unterschiedliche Rekrutierungszeiten

- neue Therapien erfordern Neuerungen in den Designs für klinische Studien

Umbrella Studien

- mehrere Therapien, eine Indikation
- Auswahl der Therapie basierend auf Biomarkern
- Patienten werden nach prädiktiven Faktoren stratifiziert und es entstehen Sub-Studien

Umbrella Studie



Umbrella Studien

- Sub-Studien verwenden gemeinsame standardisierte Prozesse (z.B. Screening)
- Unter gemeinsamen Schirm des Master Protokolls versammelt
- Einzelne Sub-Studien würden vmtl. nicht zustande kommen (z.B. Screeningaufwand)
- prognostischer Einfluss der Indikation homogen über die Substudien

Umbrella Studie

- Kontrollgruppe:

- keine Kontrollgruppe
- individuelle Kontrollen
- gemeinsame Kontrollgruppe

Abhängig von: Studienziel (Phase), Verfügbarkeit Patienten, erwarteter Therapieeffekt

- Fallzahlplanung für jede Sub-Studie separat

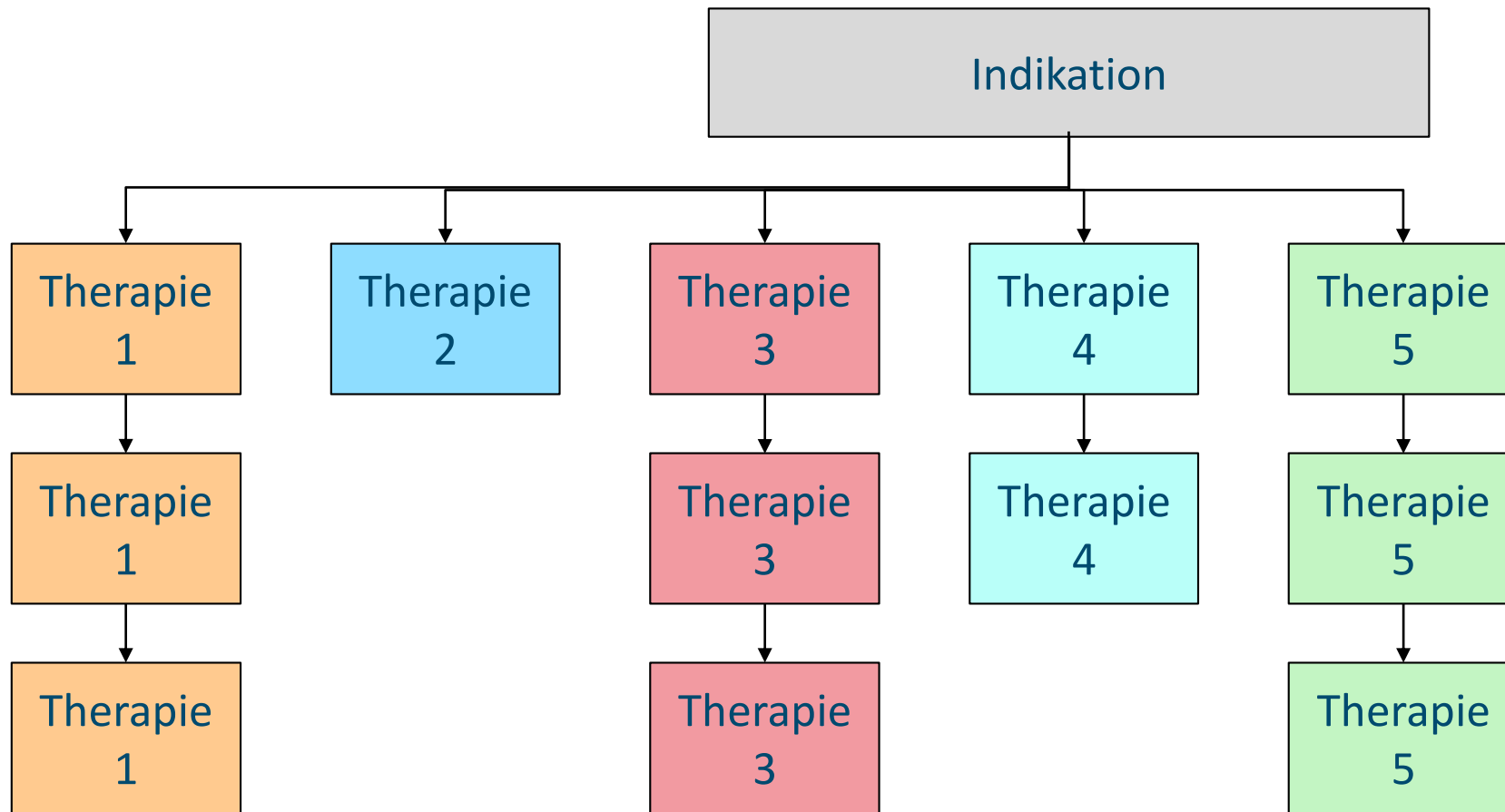
Umbrella Studie

- Herausforderungen:
 - mehrere Biomarker erfüllt
 - logistische Herausforderung mehrere Therapien (Firmen) in einer Studie zu bündeln, ggf. Gentherapien für wenige Patienten und hohe Margen
 - Eigentümer der Daten, wenn mehrere Firmen mitwirken?
 - Dynamik in Kontrollgruppe

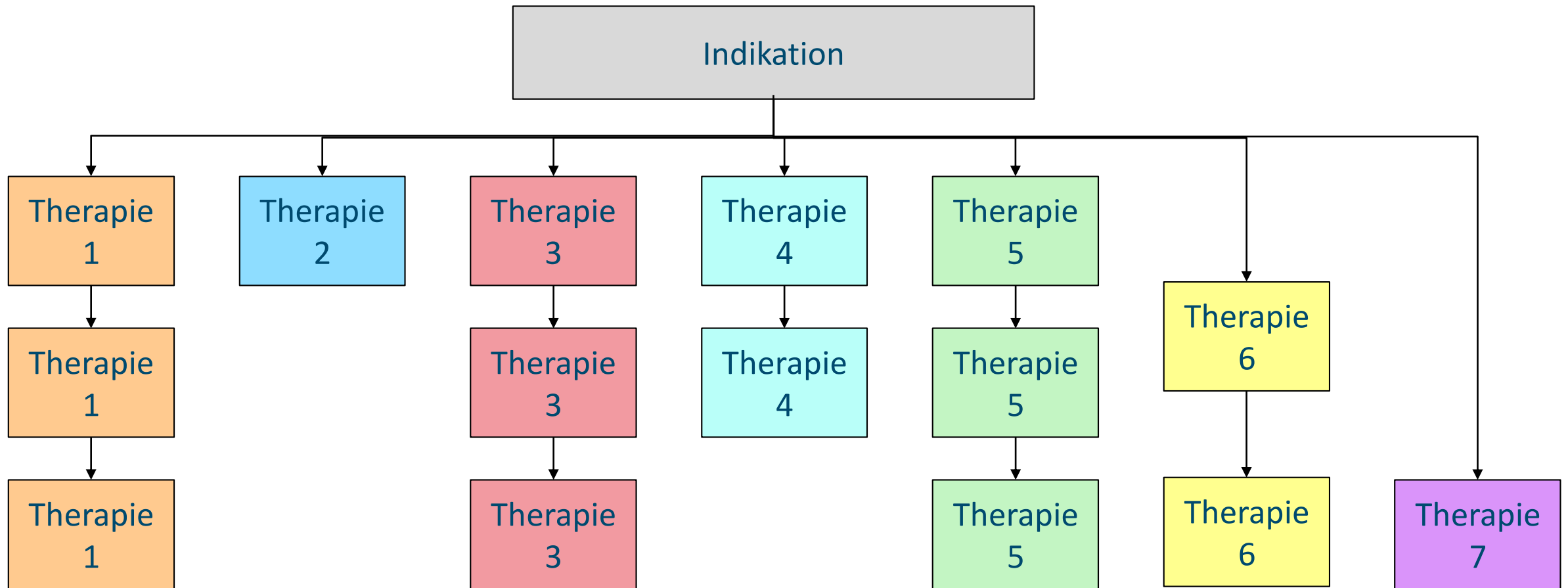
Plattform Studien

- mehrere Therapien, eine Indikation
dynamisches Eröffnen und Schließen einzelner Therapiearme (Woodcock, 2017)
- Studiendesigns zur Untersuchung mehrerer Therapien/Indikationen welche sich nicht eindeutig als Basket oder Umbrella charakterisieren lassen (Lu, 2021)
- Praktische Umsetzung meist Ersteres

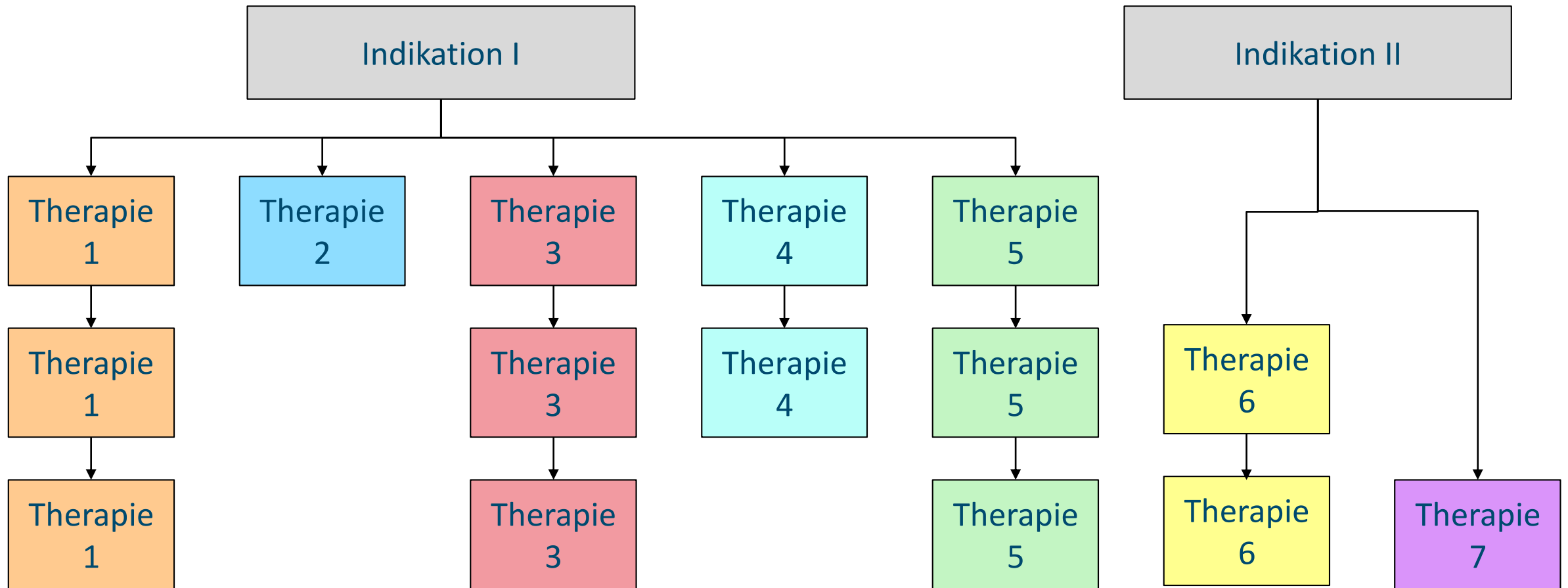
Plattform Studien



Plattform Studien



Plattform Studien



Plattform Studien

- Kontrollgruppe (SoC) kann sich über die Zeit ändern
„non-concurrent controls“ – Vergleichbarkeit? (normal dynamic linear model)
- Unterschiedliche Ein- Ausschlusskriterien in einzelnen Sub-Studien - Ist gemeinsame Kontrolle dann noch korrekt?
- Minimierung von Bias bei Auswertung einzelner beendeter Substudien
(Summary oder patientenindividuelle Daten, öffentlich oder intern)
- Regelbasierter Ein- und Ausschluss von Substudien

Praktische Anwendung Master Protokolle

- Systematische Literaturrecherche zu begonnenen und beendeten Studien
Stand: Juli 2019 (Park et al., 2019)

Exponentielles Wachstum an Masterprotokollen: 83 Studien (49 B, 18 U, 16 P)

- | | | |
|--------------|-----------------|-----------------------------------|
| ■ 44 in USA | 76 in Onkologie | 82 mit experimenteller Behandlung |
| ■ Basket: | 47 Phase I/II | 44 nicht randomisiert |
| ■ Umbrella: | 16 Phase I/II | 10 nicht randomisiert |
| ■ Plattform: | 8 Phase I/II | 1 nicht randomisiert |

Basket Trial - BRAF V600

- Vemurafenib für BRAF V600 positiv Mutation
- 6 verschiedene Lokalisationen (u.a. Kolorekales Karzinom, Gallengangskarzinom, multiples Myelom)
- 5 bis 27 Patienten pro Basket
- Für jeden Basket individuelle Analyse für Overall Response nach 8 Wochen

- Basket Studien führte zu FDA Zulassung von Pembolizumamb

Umbrella Trial – Lung-MAP

- Phase II/III für nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, 2. Behandlungslinie
- Start 2014 mit 5 Behandlungsrmen und individuellen Kontrollen
- Futility Entscheidung basierend auf PFS
- Gepowerte Efficacy Beurteilung in Phase II Teil auf OS

- Beendigung der Arme durch Futility
- Weiternutzung als Plattform

Plattform Trial – I-SPY COVID

- Planungsbeginn März 2020 als „rapid response“ zu Pandemiebeginn
- Große Unklarheiten und Vielzahl an möglichen Therapien -> Phase II
- Logistische Basis war I-SPY2 Plattform Study für Brustkrebs Behandlung
- 4 aktive Behandlungsarme, 1 gemeinsame Kontrolle, 10 Therapien untersucht
30 Sites, 2100 Patienten
- Präspezifizierte Bayesianische Entscheidungsregeln bzgl. Futility und Efficacy
(6 Fut, 1 Logistik, 3 Efficacy) - Signal und keine definitive Aussage

Regulatorik & Guidelines

- Basket Studien:
 - Bisher alle Zulassungen als Accelerated Approval und hauptsächlich für last-line
 - Umwandlung in Full Approval durch unabhängigen Review, weitere Beobachtungen und mittelfristige Bestätigung der Effekte
- Umbrella/Plattform Studien:
 - Konfirmatorisch können nur Intervention vs. Kontrolle getestet werden
Cross-Therapie Vergleiche sind nicht konfirmatorisch möglich

Statistische Herausforderungen

- p-Werte Adjustment für multiples Testen:
 - Platform/Umbrella: Inhaltliche Abgrenzung zwischen Substudien
-> keine Adjustierung
 - Basket: hauptsächlich frühe Phase, Fokus nicht auf Signifikanz sondern auf Effekt
 - kann eine Sub-Studie, Basket auch einzeln durchgeführt werden?
- Nachvollziehbarkeit der statistischen Methoden („Black-Box“)
Speziell bei Basket: Welche Methode ist die Beste?

Zusammenfassung – Basket, Umbrella & Co.

- Vorteile:
 - gemeinsame Infrastruktur: Study Sites, Screening und Rekrutierung, Datenmanagement, Monitoring, Personal, Ethikkommission
 - Synergien nutzbar in Wissensgenerierung (speziell Basket Studien)
 - Umsetzung klinischer Forschung auch bei seltenen Erkrankungsvarianten
 - Hohe Flexibilität, besonders bei COVID-19 hilfreich
- Herausforderungen:
 - Logistische Abstimmungen (Planung, Ein- Ausschluss, Interessensgruppen, ...)
 - Statistische Methoden

Literatur

- Park, J.J. H et al. (2019). Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials* **20**, 572
- Woodcock, J., LaVange L.M. (2017). Master Protocols to Study Multiple Therapies, Multiple Diseases, or Both. *N Engl J Med*;377:62-70.
- Meyer, E. L. et al. (2020). The Evolution of Master Protocol Clinical Trial Designs: A Systematic Literature Review. *Clinical therapeutics*, 42(7), 1330–1360
- Newton, W. (2021) Basket and umbrella trials: untapped opportunities in rare disease. <https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/basket-and-umbrella-trials-untapped-opportunities-in-rare-disease/>
- Lu, C. C. et al. (2021). Practical Considerations and Recommendations for Master Protocol Framework: Basket, Umbrella and Platform Trials. *Therapeutic innovation & regulatory science*, 55(6), 1145–1154.
- Pohl, M., Krisam, J., Kieser, M. (2021). Categories, components, and techniques in a modular construction of basket trials for application and further research. *Biometrical Journal*. 63: 1159– 1184.

Literatur

- Park, J., Key design considerations for basket and umbrella trials, 2020, www.cytel.com/hubfs/2020%20Webinars/Master%20Protocols%20Jay%20Park%202020/Cytel_Webinar_Umbrella_Basket_Trials_Final.pdf?hsLang=en
- Renfro, L. A.; Basket and Umbrella Trials, 10th CDDF Alpine Conference 2018 <https://cddf.org/files/2018/03/02-Lindsay-Renfro.pdf>
- Hyman et al. (2015) Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations; *New England Journal of Medicine*, 373(8):726–36.
- Steuer, C. et al. (2015), Innovative Clinical Trials: The LUNG-MAP Study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 97: 488-491.
- The I-SPY COVID Consortium (2022). Clinical trial design during and beyond the pandemic: the I-SPY COVID trial. *Nat Med* **28**, 9–11.