

# Ein Beispiel für die Planung von Phase-III-Prüfungen unter Ungewissheit: BIIB 722 nach akutem Myokardinfarkt

G. Nehmiz, R. Seidler

Boehringer Ingelheim Pharma KG, Birkendorfer Str. 65, 88397 Biberach/R.  
gerhard.nehmiz@bc.boehringer-ingelheim.com

Um konfirmatorische Prüfungen zu planen und die Fehlerrisiken 1. und 2. Art zu bestimmen, sollte so viel Vorinformation wie möglich herangezogen werden. In einer innovativen (nicht "me-too"-) Situation ist diese Vorinformation in der Regel nur unscharf und indirekt, oder sie bezieht sich auf Surrogat-Endpunkte ([1]).

Wir betrachten als Beispiel ein klinisches Prüfprogramm mit dem NHE1-Inhibitor BIIB 722 bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (AMI). Die Auswurfraction (ejection fraction, EF) wird echokardiographisch gemessen und beschreibt die Pumpleistung des Herzens. Es ist bekannt, dass die Langzeit-Mortalität nach AMI um so geringer ist, je höher die EF ist, die einige Wochen nach dem AMI gemessen wird (z.B. [2], [3]). Andererseits liegen Untersuchungen vor ([4], [5]), wie die EF von der Größe des Infarkts abhängt. Vorinformation über die Wirkung von BIIB 722 auf die Infarktgröße wurde, abhängig von der Plasmakonzentration, in Hundexperimenten gewonnen.

Es wird ein elementares, aber umfassendes Modell gezeigt, das Literaturinformation und tierexperimentelle Ergebnisse zusammenfasst. Im Sinne des Bayes-Ansatzes besitzen die unbekannt, zu schätzenden Parameter Verteilungen. Wir erhalten daraus eine Verteilung für den zu erwartenden Effekt auf die 1-Jahres-Mortalität in einer typischen Population.

Die Fallzahl wird dann nach dem Verfahren von [6] durch MCMC-Methoden bestimmt, allerdings mit der Modifikation, dass die verfügbare Vorinformation durch die a-posteriori-Verteilung der Parameter selbst beschrieben wird, nicht wie in [6] vorgeschlagen durch die prädiktive Verteilung.

Bemerkung: Die Größe der Phase II (in der nur die EF gemessen wird) richtet sich nach der Genauigkeit, mit der man die Fallzahl für die Phase III kennen muss.

## Literatur:

[1] De Gruttola VG et al.:

Considerations in the Evaluation of Surrogate Endpoints in Clinical Trials: Summary of a National Institutes of Health Workshop.  
Controlled Clinical Trials 2001; 22: 485-502

[2] Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al.:

Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.  
New England Journal of Medicine 1992; 327: 669-677

[3] Hallstrom A, Pratt CM, Greene HL et al.:

Relations Between Heart Failure, Ejection Fraction, Arrhythmia Suppression and Mortality: Analysis of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial  
Journal of the American College of Cardiology 1995; 25: 1250-1257

[4] Maruyama Y, Kato T, Ito H et al.:

New Method of Estimating Myocardial Infarct Size Using Technetium-99m Pyrophosphate and Thallium-201 Dual Single Photon Emission Computed Tomography Imaging.  
Japanese Circulation Journal 1999; 63: 155-159

[5] Yamashita T, Abe S, Arima S et al.:

Myocardial Infarct Size Can Be Estimated From Serial Plasma Myoglobin Measurements Within 4 Hours on Reperfusion.  
Circulation 1993; 87: 1840-1849

[6] Nehmiz G:

Planung von klinischen Prüfungen unter Ungewissheit.  
Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 2001; 32 (2-3), 236-237

# An example for the planning of Phase III trials under uncertainty: BIIB 722 after acute myocardial infarction

G. Nehmiz, R. Seidler

Boehringer Ingelheim Pharma KG, Birkendorfer Str. 65, 88397 Biberach/R.  
gerhard.nehmiz@bc.boehringer-ingelheim.com

In order to plan confirmatory trials and to determine the error risks of the 1st and 2nd kind, it is advisable to consider as much of the available information as possible. In an innovative (not “me-too”) situation, this preinformation is usually only unprecise and indirect or it is related to surrogate endpoints ([1]).

We investigate as an example a clinical trial programme with the NHE1 inhibitor BIIB 722 in patients with acute myocardial infarction (AMI). The ejection fraction (EF) is measured echocardiographically and describes the pump function of the heart. It is known that the long-term mortality after AMI is lower with higher EF that is measured few weeks after the AMI (e.g. [2], [3]). In addition, there exist investigations ([4], [5]) how EF depends from the size of the infarction. Preinformation about the concentration-dependent effect of BIIB 722 on the infarct size was obtained in dog experiments.

An elementary but integrative model is shown that combines literature information and results from animal experiments. According to the Bayes approach, the unknown to-be-estimated parameters have distributions. From these, we obtain a distribution for the to-be-expected effect on the 1-year mortality in a typical population.

The sample size is then determined by the method of [6] with the help of MCMC, however with the modification that the available preinformation is described by the a-posteriori distribution of the parameters themselves and not, as proposed in [6], by the predictive distribution.

Remark: The size of Phase II (in which only EF is measured) is determined by the precision with which one has to know the sample size for Phase III.

## References:

- [1] De Gruttola VG et al.:  
Considerations in the Evaluation of Surrogate Endpoints in Clinical Trials: Summary of a National Institutes of Health Workshop.  
Controlled Clinical Trials 2001; 22: 485-502
- [2] Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA et al.:  
Effect of Captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.  
New England Journal of Medicine 1992; 327: 669-677
- [3] Hallstrom A, Pratt CM, Greene HL et al.:  
Relations Between Heart Failure, Ejection Fraction, Arrhythmia Suppression and Mortality: Analysis of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial  
Journal of the American College of Cardiology 1995; 25: 1250-1257
- [4] Maruyama Y, Kato T, Ito H et al.:  
New Method of Estimating Myocardial Infarct Size Using Technetium-99m Pyrophosphate and Thallium-201 Dual Single Photon Emission Computed Tomography Imaging.  
Japanese Circulation Journal 1999; 63: 155-159
- [5] Yamashita T, Abe S, Arima S et al.:  
Myocardial Infarct Size Can Be Estimated From Serial Plasma Myoglobin Measurements Within 4 Hours on Reperfusion.  
Circulation 1993; 87: 1840-1849
- [6] Nehmiz G:  
Planung von klinischen Prüfungen unter Ungewissheit. [Planning of clinical trials under uncertainty.]  
Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 2001; 32 (2-3), 236-237