

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

G. Nehmiz, R. Seidler

Boehringer Ingelheim Pharma KG, Biberach/R.

Heidelberg, 2002-03-08

— Übersicht

-
- (1) Präklinische Effekte von BIIB 722
 - (2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten
 - (3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit
 - (4) Ergebnisse: Der zu erwartende Effekt von BIIB 722, und resultierende Fallzahlen für die Phase III
 - (5) Limitierungen, Erweiterungen
 - (6) Eine Bemerkung zur Phase II
 - (7) Literatur

— (1) Präklinische Effekte von BIIB 722 Boehringer Ingelheim

- Aktivität gegen den Na^+ - H^+ -Austauscher 1 (NHE-1)
- NHE-1 erhält im Normalfall das Säure-Basen-Gleichgewicht im Herzmuskel aufrecht, aber bei Ischämie wird der Schaden verstärkt
- NHE-1-Blockade verhindert/verlangsamt die Nekrose nach Akutem Myokardinfarkt (AMI)
- Effekt wirksam nicht nur bei Gabe vor Ischämie, sondern auch noch nach Beginn der Ischämie, vor Re-Perfusion

Ref.: Karmazyn, European Heart Journal Suppl. 1999

____ (2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten



(a) Auswurf fraktion (ejection fraction, EF)

- $EF := (EDV - ESV) / EDV * 100\%$
wobei $EDV :=$ enddiastolisches Volumen
 $ESV :=$ endsystolisches Volumen
- Messmethoden:
Echokardiographie
...

— (2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten



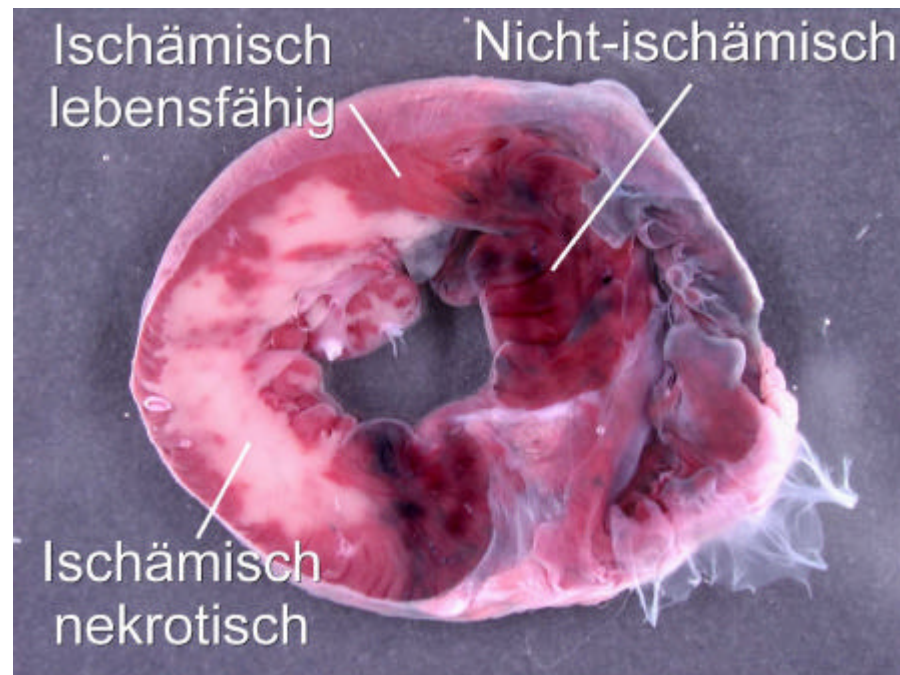
(b) Größe des Herzinfarktes

- Messmethode beim Tier: Nekrose-Färbung mit TTC nach Tötung

(2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten

(b) Größe des Herzinfarktes

- Messmethode beim Tier: Nekrose-Färbung mit TTC nach Tötung



____ (2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten



- Messmethoden beim Menschen:

Marker: Freigesetzte Menge von CK (gesamt oder Subtypen), Troponin, FABP, Myoglobin, ..., oder Maximum, oder AUC

Bildgebende Verfahren: SPECT, ...

- Zusammenhänge zwischen je 2 Messmethoden nicht immer direkt untersucht

(2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten



- Infarktgröße ist prognostisch für EF (Messung nach einigen Wochen, falls der Patient überhaupt noch lebt)

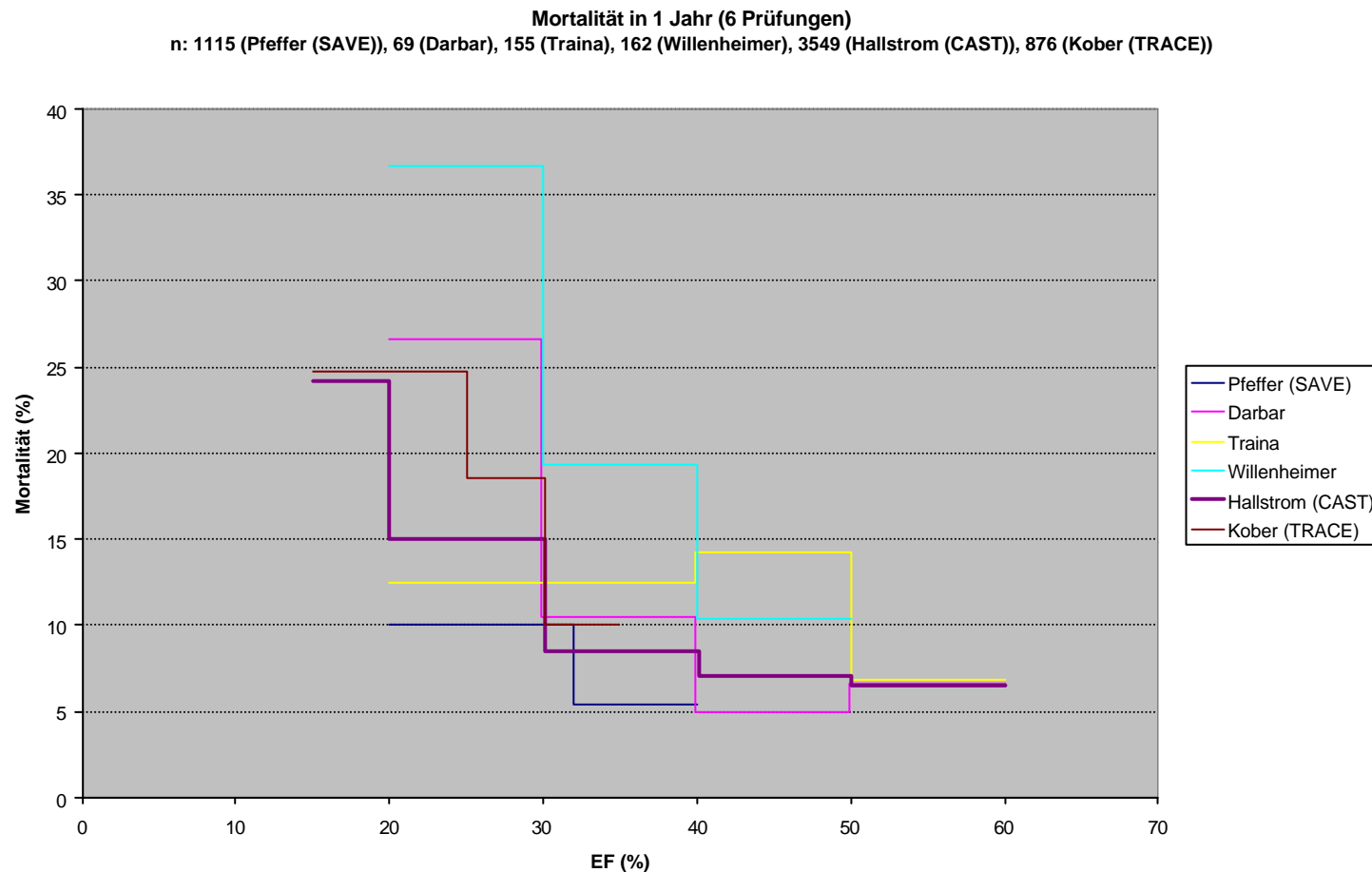
[image removed]

[image removed]

Ref.: Maruyama et al., Japanese Circulation Journal 1999
Yamashita et al., Circulation 1993

(2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten

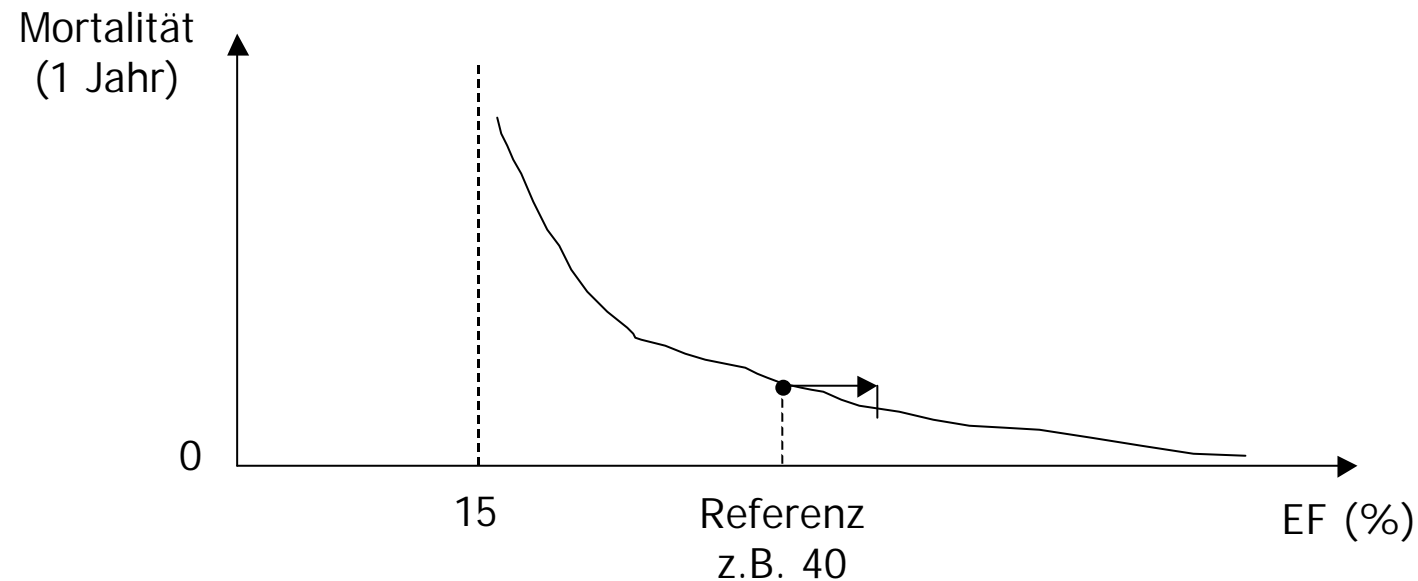
- EF ist prognostisch für das weitere Überleben



Ref.: De Gruttola et al., Controlled Clinical Trials 2001 + [s. u., Dia 11]

(2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten

- Für EF > 15%: Logistische Regression



(2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten



- EF ist prognostisch für das weitere Überleben

```
1 20 32 59 584 # Pfeffer (SAVE), Tod jeder Ursache, Captopril
1 32 40 29 531
# Original: 153 / 75
# Alle Inzidenzen * 1/2 (zurück auf 1 Jahr)
# und * 7/9 (für Nicht-Thrombolyse-Anteil von 2/3)
2 20 30 4 15 # Darbar
2 30 40 2 19
2 40 50 1 20
2 50 60 1 15
# Original: 6 / 4 / 2 / 1
# Alle Inzidenzen * 2/3 (zurück auf 1 Jahr)
# und * 8/9 (für Nicht-Thrombolyse-Anteil von 1/3)
...
```

Ref.: Pfeffer et al., N. Engl. J. Med. 1992
Darbar et al., Am. J. Cardiol. 1996
Traina et al., European Heart J. 1993
Willenheimer et al., Heart 1997
Hallstrom et al., J. Am. Coll. Cardiol. 1995
Køber et al., N. Engl. J. Med. 1995

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



- Δ Infarktgröße (\Downarrow) zunächst unbekannt
 ↓
 Δ EF (\Uparrow) typische Population:
 ↓ EF = 30-50 % (gleichverteilt)
 Δ Mortalität (\Downarrow)
 ↓
 n für Phase III

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



(a) Infarktgröße wird durch Hunderversuche (als IS/AAR) bestimmt:

- Medikationsgabe i.v. nach verschiedenen Ischämie-Dauern, vor Re-Perfusion
- Dosisstufen: Placebo, 0.75mg/kgKG, 3.0mg/kgKG

____ (3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



(b) Übertragung auf den Menschen

- Effekte: Nur der Größenordnung nach übertragbar
- Dosisstufen übertragbar über die Plasma-Konzentration (in Probanden-Versuchen bestimmt)

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



(c) Untersuchte Größenordnungen von Effekten
(Verkleinerung von IS/AAR um einen Faktor):

- kleiner, präziser Effekt:
Faktor 0.75, log-gleichverteilt in [LN 0.7, LN 0.8]
- kleiner, unpräziser Effekt:
Faktor 0.75, log-gleichverteilt in [LN 0.6, LN 0.9]
- großer, präziser Effekt:
Faktor 0.5, log-gleichverteilt in [LN 0.4, LN 0.6]
- großer, unpräziser Effekt:
Faktor 0.5, log-gleichverteilt in [LN 0.3, LN 0.7]

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



- Realisierung beider Zusammenhänge (Infarktgröße -- EF und EF -- Mortalität) in einem gemeinsamen Modell mit BUGS 0.60

```
data trial,...,inf,ef in "ckefb.dat", # Infarkt-Groesse und EF
      k,ug,og,mi,ni in "lok11.dat"; # Mortalitaet im EF-Intervall
```

Ref.: Gilks et al. 1996
<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



- Δ Infarktgröße (\Downarrow) qualitativ
 ↓
 $[\Delta \text{ EF } (\Uparrow)]$ typische Population:
 ↓ EF = 30-50 % (gleichverteilt)
 Δ Mortalität (\Downarrow)
 ↓
 n für Phase III

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



- Abhängigkeit von EF von der Infarktgröße:

```
# Lineare Regression: EF in Abh. von SumCK
#                               Bei Prüfung 2 (trial[j] = 1) wird ein
#                               Umrechnungsfaktor 200 verwendet
# -----

for (j in 1:J) {
  ef[j]           ~ dnorm(prae[j],taua);
  prae[j]         <- cckint + cckregr * lsck[j];
  lsck[j]         <- log(inf[j])+trial[j]*log(200)-8;
}

cckint           ~ dnorm(0.0,taub);
cckregr          ~ dnorm(0.0,tauc);
taua             ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3);
taub             ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3);
tauc             ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3);
```

Wesentlich ist der Regressionskoeffizient („cckregr“).

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



- Bestimmung des BIIB-Effektes auf die EF:

```
# BIIB-Effekt auf Infarktgröße: hier "groß", "unpräzise"  
# BIIB-Effekt auf EF: über den Regressionskoeffizienten  
# -----  
  
# cckbiib      <- log(0.5);  
cckbiib ~ dunif(-1.203973,-0.356675);  
  
cefbiib      <- cckregr*cckbiib;
```

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



- Abhängigkeit der Mortalität von der EF:

```
# Mortalität abhängig von EF: Logistische Regression
# -----

for (i in 1:I) {
  mi[i]      ~ dbin(pt[i],ni[i]);
  logit(pt[i]) <- cp[k[i]]+cefregr*(x[i]-35);
#   x[i]      <- (ug[i]+og[i])/2;
  x[i]      ~ dunif(ug[i],og[i]); }
for (l in 1:K) {
  cp[l]      ~ dnorm(cint,taum); }

cefregr     ~ dnorm(0.0,taui);
taui        ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3);
cint        ~ dnorm(-1.0,1.0E-2);
taum        ~ dgamma(1.0E-3,1.0E-3);
```

Wesentlich ist der Regressionskoeffizient („cefregr“)

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



- Bestimmung des BIIB-Effektes auf die Mortalität:

```
# Gewichtetes Mittel der Prüfungen
# -----

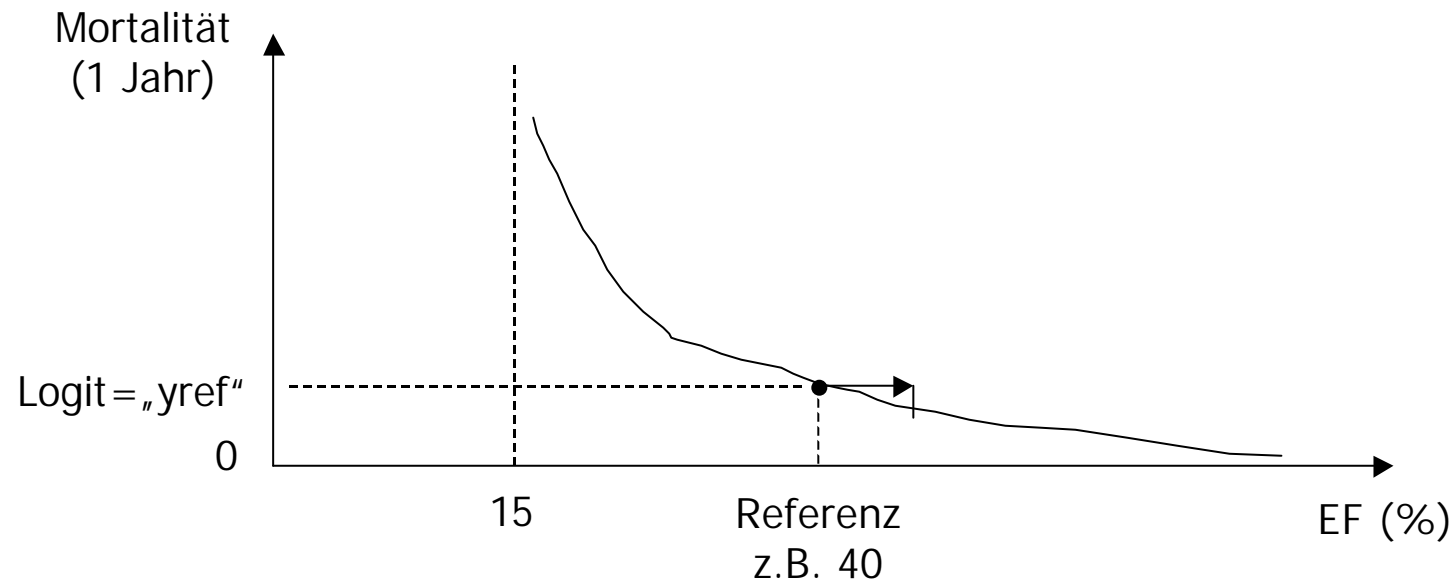
gewm      <- (1115*cp[1]+69*cp[2]+155*cp[3]+162*cp[4]
              +3549*cp[5]+876*cp[6]) / 5926;

# Adjustierung der Logits auf den Referenz-EF-Wert
# -----

# xref      <- 40;
xref      ~ dunif(30,50);
#
yref      <- gewm + cefregr*(xref-35);
yrefb     <- gewm + cefregr*(xref+cefbiib-35);
```

(2) Bekannte Zusammenhänge bei AMI-Patienten (Wdh.)

- EF ist prognostisch für das weitere Überleben



(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



- Bestimmung der Fallzahl für Phase III (Test auf Unterschied): Lokale Teststärke

```
# -----  
  
natba    <- exp(yref)/(1+exp(yref)); # Inzidenz, Basis  
natac    <- exp(yrefb)/(1+exp(yrefb)); # Inzidenz, aktiv behandelt  
#  
pd       <- (natba+natac)/2;  
qd       <- 1-pd;  
pq12    <- natba*(1-natba)+natac*(1-natac);  
#  
ggbeheff <- step(natba-natac); # Effekt in der richtigen Richtung  
# (d.h. =< 0) j/n  
pow06000 <- ggbeheff*(1-phi(  
  (0.5+1.960*sqrt(1500*pd*qd)-1500*(natba-natac))/sqrt(750*pq12)  
  ));  
pow05000 <- ggbeheff*(1-phi(  
  (0.5+1.960*sqrt(1250*pd*qd)-1250*(natba-natac))/sqrt(625*pq12)  
  ));
```

Ref.: Casagrande et al., Biometrics 1978

(3) Das gemeinsame Modell für die BIIB-722-Wirksamkeit



- Bestimmung der Fallzahl für Phase III (Test auf Unterschied): Erfolgswahrscheinlichkeit als Integral, Annäherung durch Summation

```
monitor(pow06000)
monitor(pow05000)
...
```

```
Bugs>stats(pow06000)
      mean      sd      2.5% : 97.5% CI      median      sample
8.441E-1  1.968E-1  3.487E-1  9.999E-1  9.428E-1  10000
```

```
Bugs>stats(pow05000)
      mean      sd      2.5% : 97.5% CI      median      sample
8.021E-1  2.182E-1  2.964E-1  9.999E-1  8.965E-1  10000
```

Ref.: Nehmiz, Informatik, Biometrie, ... 2001

— (4) Ergebnisse

- 4 Szenarien
- Konvergenz des Gibbs-Samplers ohne erkennbare Schwierigkeiten

Basis-Risiko bei Referenz-EF, Median (%)	Effekt auf Infarktgröße	Effekt auf EF, MW / SE (%)	Reduktion, Median (% von %)	n/Gruppe für 80% Power, Median	n/Gruppe für 80% integrierte Power
8.1	klein, präzise	+2.9 / 0.5	12.1	11900	13000
8.1	klein, unpräzise	+3.0 / 1.2	12.7	10900	16500
8.1	groß, präzise	+7.1 / 1.5	27.3	2200	2600
8.1	groß, unpräzise	+7.7 / 2.7	29.3	1900	2500

— (4) Ergebnisse

- Entscheidung, das Projekt fortzusetzen.
- Entscheidung, in Phase II die EF zu untersuchen und so genauer festzustellen, wo man steht.

— (5) Limitierungen, Erweiterungen

- Bisher kein gemeinsames Modell für Untersuchungen am Tier und am Menschen.
- Validierung der Modelle für die Zusammenhänge zwischen Daten (Infarktgröße -- EF, EF -- Mortalität)
- Validierung der Annahmen (Gleichverteilung in den Intervallen; Unter- und Obergrenze; Referenz-EF)

— (5) Limitierungen, Erweiterungen

Parallel hierzu ist zu untersuchen:

- Andere Populationen, z.B. mit direkter PTCA statt Thrombolyse
- 2-fach-Endpunkt (Mortalität oder Entwicklung von CHF)
- Andere Zielpopulationen auf der EF-Skala
- Andere Messmethoden für EF und MI-Größe

— (6) Eine Bemerkung zur Phase II



-
- Es zeigt sich, dass in der Phase II ΔEF bis auf ± 1 %-Punkt genau (= SEM) bestimmt werden muss.
 - Nächster Schritt ist die Simulation der Phase II mit verschiedenen Eingangsgrößen (z.B. Messmethodik (wegen Reproduzierbarkeit), Fallzahl, Zielpopulation).
 - Indikation wurde eingestellt wegen negativer Ergebnisse mit ähnlichen Substanzen bei anderen Firmen.

— (7) Literatur

Karmazyn M:

Expression and role of the Na^+/H^+ exchanger in myocardial injury: From the ischaemic and reperfused myocardium to congestive heart failure.
European Heart Journal Supplements 1999; 1 (Suppl. K): K38-K44

Maruyama Y, Kato T, Ito H, Tanaka S, Yoshimoto N, Kishi Y, Numano F:
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

Yamashita T, Abe S, Shinichi A, Nomoto K, Miyata M, Maruyama I, Toda H, Okino
H, Atsuchi Y, Tahara M, Nakao S, Tanaka H:
Myocardial Infarct Size Can Be Estimated From Serial Plasma Myoglobin
Measurements Within 4 Hours of Reperfusion.
Circulation 1993; 87: 1840-1849

De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, Gail
MH, Prentice R, Wittes J, Zeger SL:
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

— (7) Literatur

Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM:
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 [SAVE]

Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy A-MJ, Lang CC, Shyr Y, McNeill GP, Pringle TH, Struthers AD:
Diagnostic Value of B-Type Natriuretic Peptide Concentrations in Patients With Acute Myocardial Infarction.
American Journal of Cardiology 1996; 78: 284-287

Traina M, Rotolo A, Rainer M, Trapani R, Candela B, Raineri AA:
Prognostic significance of the evolution of left ventricular ejection fraction in patients with acute myocardial infarction not treated with thrombolytic therapy.
European Heart Journal 1993; 14: 1034-1039

Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, Israelsson B:
Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure.
Heart 1997; 78: 230-236

— (7) Literatur

Hallstrom A, Pratt CM, Greene HL, Huther M, Gottlieb S, DeMaria A, Young JB:
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 [CAST]

Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbæk J,
Cole DS, Auclert L, Pauly NC, Aliot E, Persson S, CammAJ:
A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor Trandolapril in patients
with left ventricular dysfunction after myocardial infarction.
New England Journal of Medicine 1995; 333: 1670-1676 [TRACE]

Gilks WR, Richardson S, Spiegelhalter DJ (Hg.):
"Markov Chain Monte Carlo in Practice".
London / Weinheim / New York / Tokyo / Melbourne / Madras: Chapman & Hall
1996

<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>

Casagrande JT, Pike MC, Smith PG:
An Improved Formula for Calculating Sample Sizes for Comparing Two Binomial
Distributions.
Biometrics 1978; 34: 483-486

Nehmiz G:
Planung von klinischen Prüfungen unter Ungewissheit.
Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 2001; 32: 236-237