



BMBF- und DFG-Förderung für klinische Studien:
Rahmenbedingungen und Erfolgsfaktoren

Von der Idee zum richtigen Studiendesign

Unterstützung durch das Institut für Biometrie und
Klinische Forschung



Dr. rer. nat. Joachim Gerß, Dipl.-Stat.
joachim.gerss@ukmuenster.de



Institut für Biometrie und Klinische Forschung
Schmeddingstraße 56
48149 Münster
<http://ibkf.uni-muenster.de>

Sekretariat:

Tel.: (0251) 83-50660

Fax: (0251) 83-55277

E-Mail: boldte@uni-muenster.de

Qualifikation des „Trial Statistician“

- ICH E9 (Statistical Principles for Clinical Trials):
“... the actual responsibility for all statistical work associated with clinical trials will lie with an appropriately qualified and experienced statistician.”
- BMBF: “Assure that the biostatistician has the expertise to carry out clinical trials, e.g.: GMDS certificate”

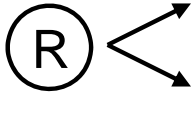


Die CALDIRET-Studie

Effect of calcium dobesilate on occurrence of diabetic macular oedema (CALDIRET study): randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial

Christos Haritoglou, Joachim Gerss*, Cristina Sauerland, Anselm Kampik, Michael W Ulbig, for the CALDIRET study group†*

Lancet 2009; 373: 1364-71

- Patienten mit Diabetischer Retinopathie
-  Tägl. Dosis 3 Kapseln mit je 500 mg Kalziumdobesilat
Plazebo
- Ziel: Verzögerung oder Verhinderung von diabetischen Makular-Ödemen
- Studiendesign (Zielgrößen, Fallzahl, Zwischenauswertungen) ...

Zielgrößen

Abbildung bzw. Operationalisierung des Studienziels

Präzise Definition der Zielgrößen vor Durchführung der Studie (!)

- **eindeutige primäre Zielgröße**
- ggf. mehrere sekundäre Zielgrößen

Eigenschaften

- Eignung:
 - Validität: Misst der Endpunkt das, was er messen soll?
 - Relevanz für den Patienten
- Messbarkeit:
 - Objektivität (Unabhängigkeit vom Erfasser)
 - Reliabilität (Reproduzierbarkeit)
- Validierung (Erfolgreiche Verwendung in anderen Studien)
- Machbarkeit bzgl. Fallzahl, Finanzierung, ...
- > Begründung !

Indikationsspezifische Leitlinien:
Points to consider der EMA

Zielgrößen und Fallzahlschätzung

(a) Diabet. Makular-Ödem ja/nein

Erwarteter Therapieeffekt

(mit publizierten Daten belegen !):

- Plazebo: 5-Jahres Rate = 65%
- Kalziumdobesilat: ... = 50%
- Streuung

(Signifikanzniveau $\alpha=5\%$, Power $1-\beta=90\%$)

- Notwendige Anzahl auswertbarer Patienten.
 $2 \times 227 = 454$

Erwartete Dropout-Rate: 30%

- Rekrutierung: 650 Patienten

(b) Zeit bis zum Auftreten eines Ödems

- Plazebo: 5-Jahres Rate = 65%
- Kalziumdobesilat: ... = 50%

- Notwendige Anzahl eingetretener Ereignisse i. S. der prim. Zielgröße:
244

Dauer der Rekrutierung: 3 Jahre
Follow-up: mindestens 5 Jahre
Erwartete Dropout-Rate: 30%

- Rekrutierung: 492 Patienten

Flexibel-adaptives Studiendesign

(b) Zeit bis zum Auftreten eines Ödems

Erwarteter Therapieeffekt

(mit publizierten Daten belegen !):

- Plazebo: 5-Jahres Rate = 65%
- Kalziumdobesilat: ... = 50%

(Signifikanzniveau $\alpha=5\%$, Power $1-\beta=90\%$)

➤ Notwendige Anzahl eingetretener Ereignisse i. S. der prim. Zielgröße:

244

Dauer der Rekrutierung: 3 Jahre
Follow-up: mindestens 5 Jahre
Erwartete Dropout-Rate: 30%

➤ Rekrutierung: 492 Patienten

Zwischenauswertung

- 50 Ereignisse i. S. der prim. Zielgröße (~2 Jahre nach Beginn d. Rekrutierung)
- > beobachteter Therapieeffekt
- > neue Fallzahlschätzung
- > ggf. („nahtlose“!) Verlängerung der Rekrutierungsdauer

Finale Auswertung

- (im Falle keiner Änderungen)
- nach 259 eingetretenen Ereignissen (entspricht 522 rekrutierten Patienten)

Vorteile des flexibel-adaptiven Studiendesigns:

- Reaktion auf beobachteten Therapieeffekt
- mögl. Studienabbruch in der Zwischenauswertung => niedrigere mittlere Fallzahl

Weitere Möglichkeiten

- Flexibel-adaptive Studiendesigns
 - Population Enrichment
 - Seamless Phase II/III-Designs
- Studien mit mehreren primären Zielgrößen (z.B. Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit)
- Nichtunterlegenheitsstudien
- Crossover-Studien
- Bayes-Verfahren
 - Nutzung von Vorwissen
 - Adaptive Randomisierung
- ...