



Bundesinstitut  
für Arzneimittel  
und Medizinprodukte



# Extrapolation – Chancen und Herausforderungen

Norbert Benda

**Disclaimer:**

**Die Ansichten der Präsentation sind Ansichten des Autors und nicht notwendigerweise des BfArMs**

# Probleme bei klinischen Studien für Kinder

- **Fallzahl klein**
  - Unzureichende Power der klinischen Studien
  - Unzureichende Dosisfindung in Kindern
- **Rekrutierung schwierig, u.U. unmöglich**
  - Keine Datenerhebung in Kindern
- **Placebokontrolle u.U. unethisch oder undurchführbar**
  - Kein direkter Wirksamkeitsnachweis
  - Einarmige Studien mit geringer Aussagekraft mangels Vergleich
- **Andere Endpunkte**
  - Klinische Endpunkte für Erwachsene oft bei Kindern nicht anwendbar
  - Surrogatendpunkte nicht in Kindern validiert

# Pädiatrisches Dilemma

- **Unabhängige Konfirmation in randomisierter kontrollierter Studie**
  - **vs.** historische Information
- **Untersuchung der relevanten Population (Kinder)**
  - **vs.** Extrapolation von anderer Population (Erwachsenen)
- **Placebokontrolle**
  - **vs.** aktive Kontrolle u.U. ohne Nachweis der *assay sensitivity*
  - **vs.** einarmige Studien mit historischer Kontrolle
- **Klinisch relevanter Endpunkt**
  - **vs.** unzureichend validierter Surrogatendpunkt

**Würden Sie ihr Kind an einer klinischen Studie teilnehmen lassen?**

**Würden Sie ihr Kind mit einem nur unzureichend untersuchten Arzneimittel behandeln?**

- **Aber:** Zulassung unzureichend untersuchter Arzneimittel kann echten **Wirksamkeitsnachweis** für immer verhindern

# Extrapolation

- **Nutzung der Daten von Erwachsenen**
  - zum Wirksamkeitsnachweis in Kindern
- **Unterstützung kleiner Studien in Kindern durch Daten in Erwachsenen**
- **Verwendung geeigneter Modelle zur Extrapolation**
  - unter Berücksichtigung verschiedener Daten in Kindern
    - PK Messungen
    - PK/PD Messungen
    - Surrogatendpunkte
- **Reduzierte Daten-Anforderungen in Kindern allein**
  - unter der Annahme der Übertragbarkeit bestimmter Aspekte
  - Übertragbarkeit auf unterschiedlichen Niveaus

# Unterschiedliche Formen der Übertragbarkeit mit zunehmender Verfeinerung/abnehmenden Annahmen z.B.

(0) „Erwachsene = Kinder“



(1) Gleiche Wirkung bei gleicher Exposition (PK)

- u.U. Dosisanpassung



(2) Gleiche Wirkung bei gleichen pharmakodynamischen (PD) Werten

- Übertragung falls PD gleich  
oder
- Adjustierung der klinischen Wirksamkeit entsprechend den Unterschieden in PD



(3) Nutzung komplexer Modelle zur Beziehung PK-PD-Klinischer Response

- Berücksichtigung der Übertragbarkeit bestimmter Modellteile und der unterschiedlichen Verteilung bestimmter Patientencharakteristika (Alter, Gewicht, Clearance, etc.)

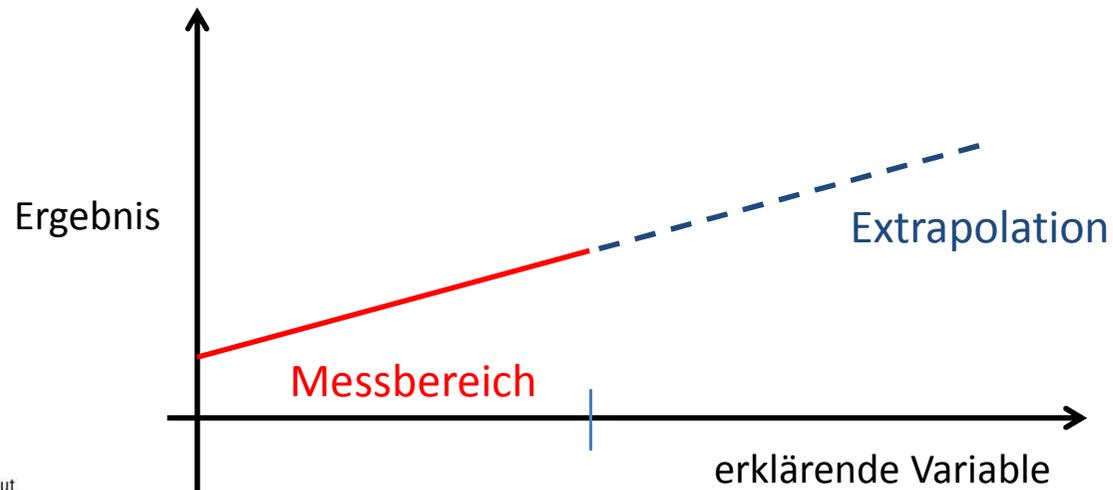
# Extrapolation

- **Unterschiedliche Formen / Grade der Extrapolation**
  - Unterschiedliche Annahmen unterschiedlicher Stärke
  - **Starke Annahmen**
    - Datenanforderung an Kinder geringer
    - Geringere Robustheit der Extrapolation
  - **Schwache Annahmen**
    - Datenanforderung an Kinder höher
    - Höhere Robustheit der Extrapolation
- **Vielzahl verschiedener Ansätze bei unterschiedlicher Datenbasis**
  - Strukturiertes Vorgehen nötig
  - Quantifizierung der Unsicherheiten relevant
    - EMA reflection paper

# Extrapolation

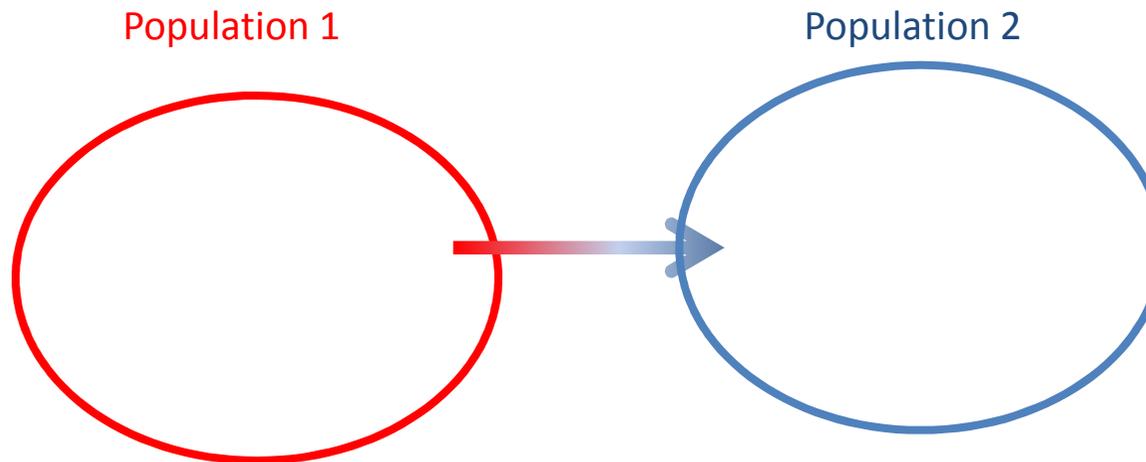
- **Zunächst**
  - Extrapolation der Abhängigkeit einer Messung von einer erklärenden Variablen
    - vom Messbereich auf einen Bereich außerhalb des Messbereichs

Sind Modellannahmen übertragbar?



# Extrapolation

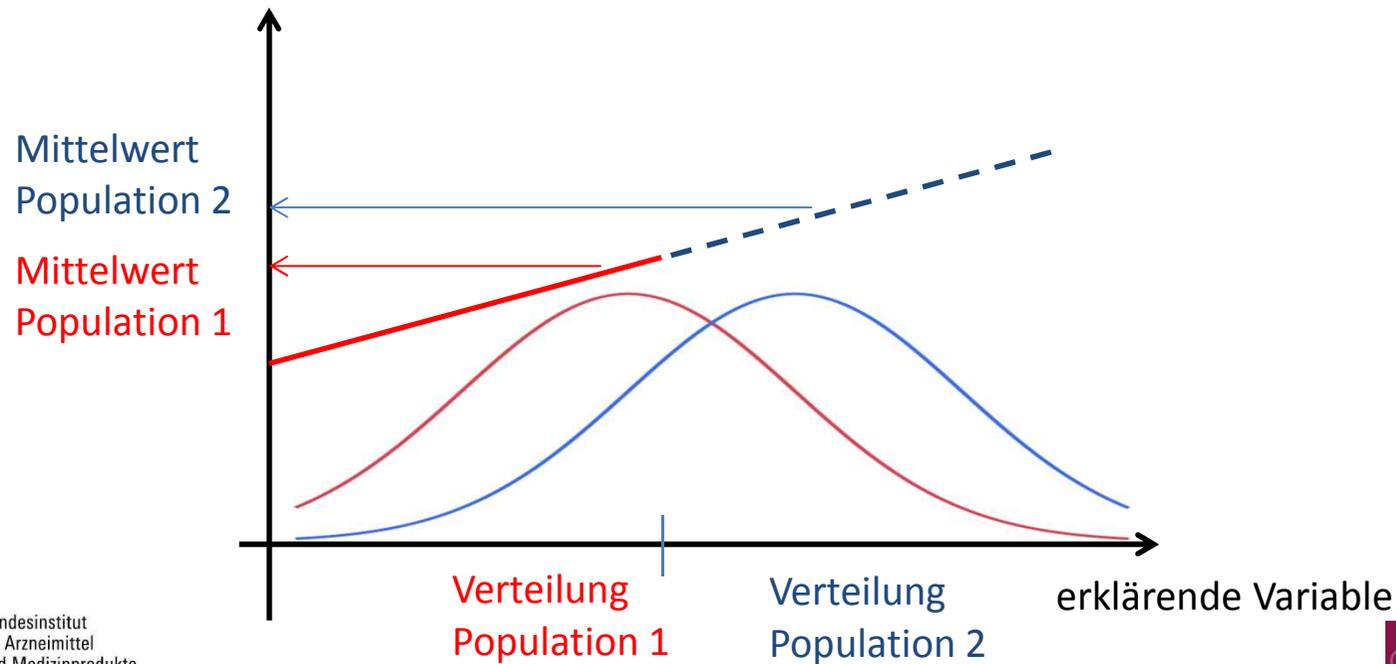
- **Extrapolation in der Arzneimittelentwicklung**
  - Extrapolation der Arzneimittelwirksamkeit/sicherheit
    - von der Studienpopulation auf eine andere Population



# Extrapolation

- **Extrapolation in der Arzneimittelentwicklung**
  - Extrapolation von der Studienpopulation auf eine andere Population mittels erklärender Variablen und (komplexer) Modelle

Sind Modellannahmen korrekt?



# Extrapolation: Populationen

- **Derzeitige Diskussion**

- **Erwachsene → Kinder**

- EMA reflection paper

*EMA Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development (2016)*

- **Andere Möglichkeiten**

- Extrapolation auf

- geriatrische Patienten
    - niereninsuffiziente Patienten
    - andere Krankheitsstadien
    - etc. , siehe

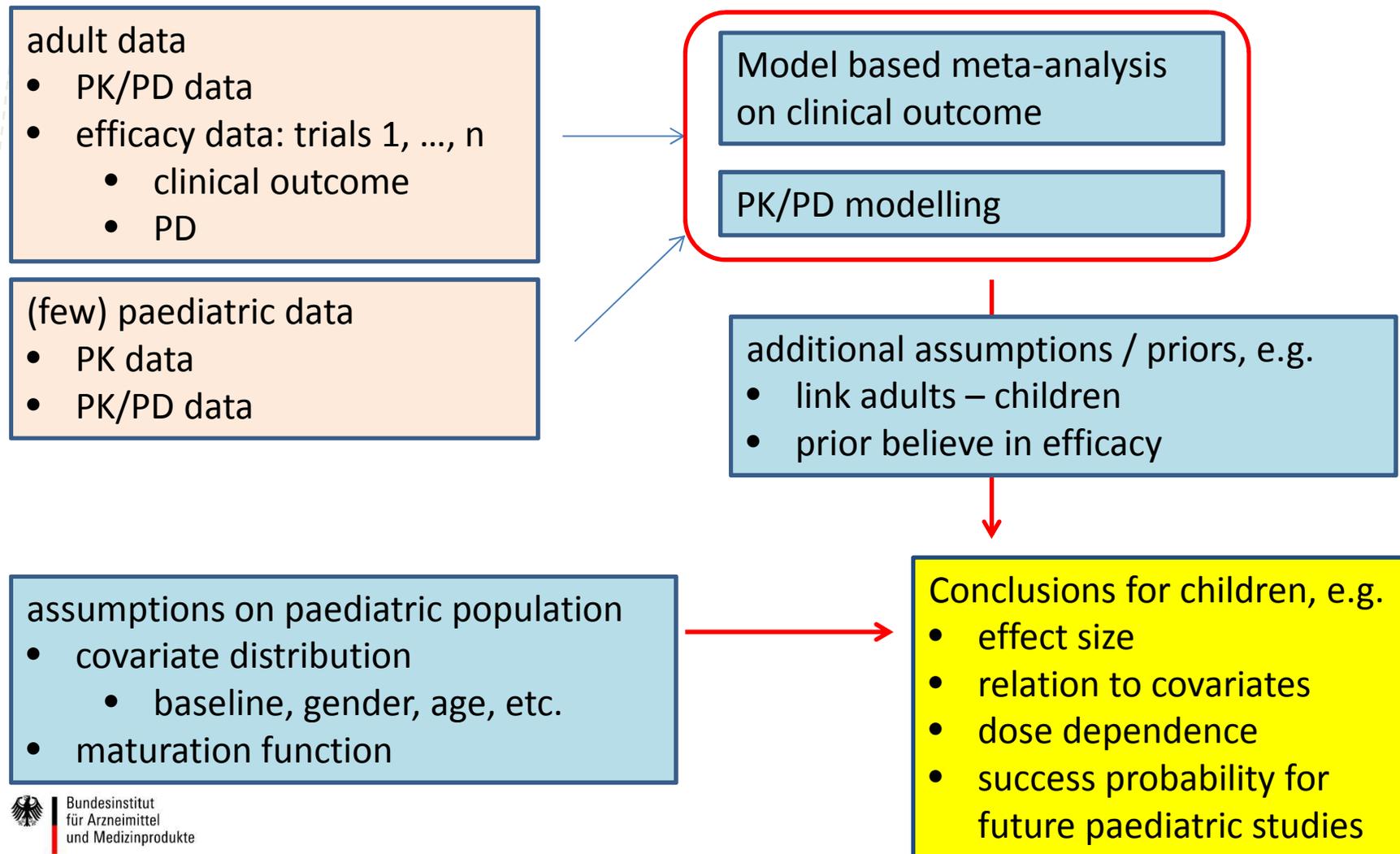
- *EMA Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development (2012)*

# Extrapolation von Erwachsenen auf Kinder

Extrapolation kann verschiedene Komponenten beinhalten

- **PK/PD modelling**
- **Modellbasierte Meta-Analysen verschiedener Erwachsenen-Studien**
- **Bayesianische Ansätze zur Übertragbarkeit der Erwachsenen-Daten auf Kinder**
- **Bayesianische Zusammenfassung von Studien mit unterschiedlichen Designs**
  - placebo- und aktiv kontrolliert, einarmig, etc.
- **Entwicklung eines Kovariaten-Modells mit Daten von Erwachsenen**
  - Schätzung der Modellparameter incl. (intra- und interindividuellen) Varianzen
  - Übertragung auf Kinder unter Annahme einer bestimmten Verteilung der Kovariaten

## Extrapolation von Erwachsenen auf Kinder (Beispiel)



# Regulatorische Guidelines

- **ICH E11: *Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population* (2000)**
- **EMA Guideline: *Role of pharmacokinetics in the development of medicinal products in the paediatric population* (2006)**
- **EMA *Guideline on Small Populations* (2009)**
- **EMA *Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development* (2012)**
- **Draft EMA *Reflection Paper on Extrapolation of efficacy and safety in medicine development* (2016)**

# Vorgehen bei (sehr) seltenen Erkrankungen

- **Erforderliche Studiengröße unrealistisch**
  - Nutzung externer Daten  
bzw.
  - Abschwächung der Anforderungen

# Evidenz externer Daten / außerhalb von randomisierten Studien

- **Beobachtungsstudien**
  - vergleichende aber nicht-randomisierte Studien
  - einarmige Studien
    - zu aktivem Arzneimittel
  - natürlicher Verlauf
    - entsprechend der Placebogruppe
- **Nutzung dieser Daten mittels**
  - “evidence synthesis”
  - Annahmen über
    - Übertragbarkeit
    - Variabilität zwischen Studien und Studiensettings
  - Nutzung von relevanten Kovariaten, etc.

# Probleme bei der Nutzung von nicht-randomisierten Studien

- **Fehlende Randomisierung**
  - fehlender Kausalitätsnachweis
    - “liegt es am Medikament oder am Patienten?”
    - fehlende Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen
- **Nutzung von randomisierten und nicht-randomisierten Studien**
  - Modellannahmen
  - Bayesianische Vorannahmen (subjektive “priors”)

# Allgemein: Probleme bei Extrapolation und Nutzung externer Daten

- **Modellannahmen**
  - Robustheit gegenüber Modellannahmen möglicherweise fraglich
  - Berücksichtigung der Modellselektion
- **Eingeschränkte Präspezifizierung**
  - Eingeschränkte Kontrolle falsch-positiver Entscheidungen
- **Allgemein:**
  - Je unzuverlässiger die zugrundeliegenden Annahmen umso höher das Risiko einer falsch-positiven Entscheidung  
(Zulassung eines unwirksamen Arzneimittels)
  - Hoher “medical need”:
    - falsch-negative Entscheidung relevant  
(Nichtzulassung eines wirksamen Arzneimittels)
  - Abwägen erforderlich
    - u.U. Inkaufnahme falsch-positiver Entscheidungen

# Mögliche Lockerung der Anforderungen ?

- **Gebrauch von historischen Daten**
  - Verzerrung durch Selektion der Daten ?
    - publication bias ?
  - übertragbare Studienbedingungen ?
  - Typ-1-Fehler kann Generierung historischer Daten nicht berücksichtigen
- **Erhöhung des Typ-1 Fehlers**
  - Falsch positive vs falsch negative
- **Surrogatendpunkte bzw. PD statt klinisch relevanter Endpunkte**
- **Externe Validität:**
  - Studiendesign (Population) nicht entsprechend der angestrebten Indikation

Lassen wir ein höheres Risiko einer falsch-positiven Entscheidung zu ?

# Unsicherheit der Extrapolation

## Unsicherheit in

- Modellannahmen
- Priors
- Übertragbarkeit (bedingt auf Kovariaten)

## Unsicherheit (Variabilität) der Methode

- *bias* - Verzerrung
- falsch positive Entscheidungen

**schwieriger zu quantifizieren als bei einfachen Test- und Schätzverfahren:**

- komplexe Entscheidungsbäume
- Modellselektion
- möglicher Eingang von Expertenmeinungen

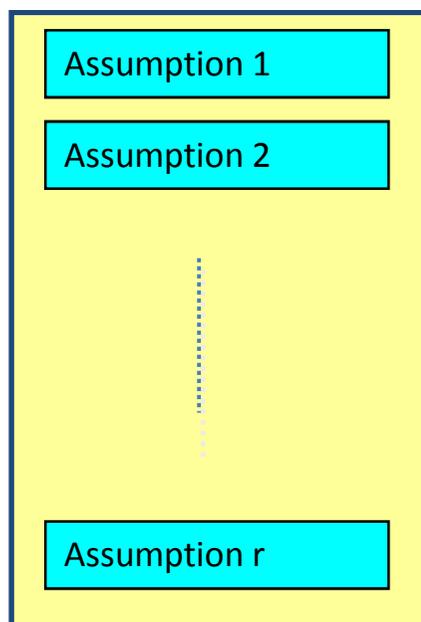
# Unsicherheit der Extrapolation

- **Extrapolation dient einer Entscheidung, z.B.**
  - Medikament / Dosis wirksam in Kindern ?
  - Schätzung des Behandlungseffektes, der Dosisabhängigkeit, etc.
- **Extrapolation kann zu Fehlentscheidungen führen**
  - wie oft würde ich eine Fehlentscheidung treffen ?
  - wie genau schätze ich was ich schätzen möchte ?
- **Extrapolation ist komplexer als**
  - Statistischer Test
  - Schätzfunktion
- **Evaluation der Extrapolationsstrategie nötig, z.B.:**
  - Simuliere alle nötigen Daten unter unterschiedlichen Annahmen
  - Wende die Extrapolationsstrategie auf die Simulationen an
  - Berechne Eigenschaften der Strategie

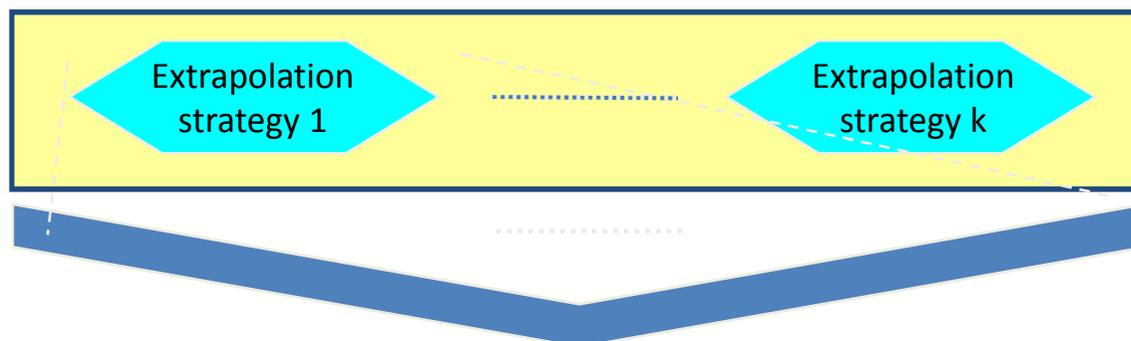
# Komplexe Evaluation der Extrapolation

Assumption set on

- *adult data*
- *paediatric data*
- *link*



*Set of different extrapolation strategies*



*Clinical Scenario Evaluation*

Repeated simulations of an extrapolation exercise:

- Simulation of adult trials and paediatric data according to the different assumptions
- Apply different extrapolation strategies
- Conclusion/result for a specific simulation

Summarize simulation results, e.g.

- probability of a false positive decision  
= conclusion of a positive/relevant effect in children if assumption x implies no effect in children

cse framework described in

Benda et al (2010) Aspects of modernizing drug development ... DIJ 44

Friede et al (2010) Refinement of the clinical scenario evaluation framework ... DIJ 44

# Schlussfolgerung

- **Verringerte Belastung möglicher Studienteilnehmer erfordert**
  - verstärkte Annahmen  
oder
  - verringerte Anforderungen (Typ-1 Fehler)
- **«Risk/Benefit-Bewertung des Designs» nötig**
  - *Risk*: Geringere Robustheit
  - *Benefit*: Geringere Belastung der Studienteilnehmer  
Möglichkeit der Durchführung
- **Entwicklung weiterer methodischer Ansätze**
  - und deren **Evaluierung** erforderlich

# Schlussfolgerung

- **Herausforderungen**
  - Quantifizierung der Unsicherheiten und Eigenschaften der Verfahren
    - Kontrolle falsch-positiver Entscheidungen
  - Evaluierung der Extrapolationspläne
  - Abwägen zwischen geringerer Robustheit und höherer Effizienz
  - Bereitstellung relevanter Modellbibliotheken
  - Nutzung und Validierung von Surrogatendpunkten