

CTFG Recommendation Paper on Complex Clinical Trials

Recommendation Paper on the Initiation and Conduct of Complex Clinical Trials
Clinical Trials Facilitation and Coordination Group (CTFG)
12 February 2019

Dr. Marianne Lunzer

BASG/AGES MEA, Institut Überwachung, Abteilung Klinische Prüfung

BASG-Gespräch: Klinische Prüfung 06.06.2019

Complex Trials

„Basket Trials“, „Umbrella Trials“ oder „Platform/Matrix Trials“

- Üblicherweise Phase I/II
- Einschränkung:
 - **FIH** Prüfsubstanzen oder Kombinationen mit sehr beschränkter klinischer Erfahrung erfordern **solide Begründung beim Erstantrag** und sollten **nicht über Änderungsanträge** hinzugefügt werden
 - Nicht (in der EU) zugelassene **ATMPs** sollten auch **nicht über Änderungsanträge** hinzugefügt werden (Komplexität, eigene regulatorische Anforderungen)
- **Basket Trial:** ein Diagnostikum/eine Therapie – mehrere Populationen/Erkrankungen
- **Umbrella Trial:** mehrere Therapien - eine Population/Erkrankung
- **Platform trial:** mehrere Therapien in einer oder mehreren Populationen, hochdynamisches Design

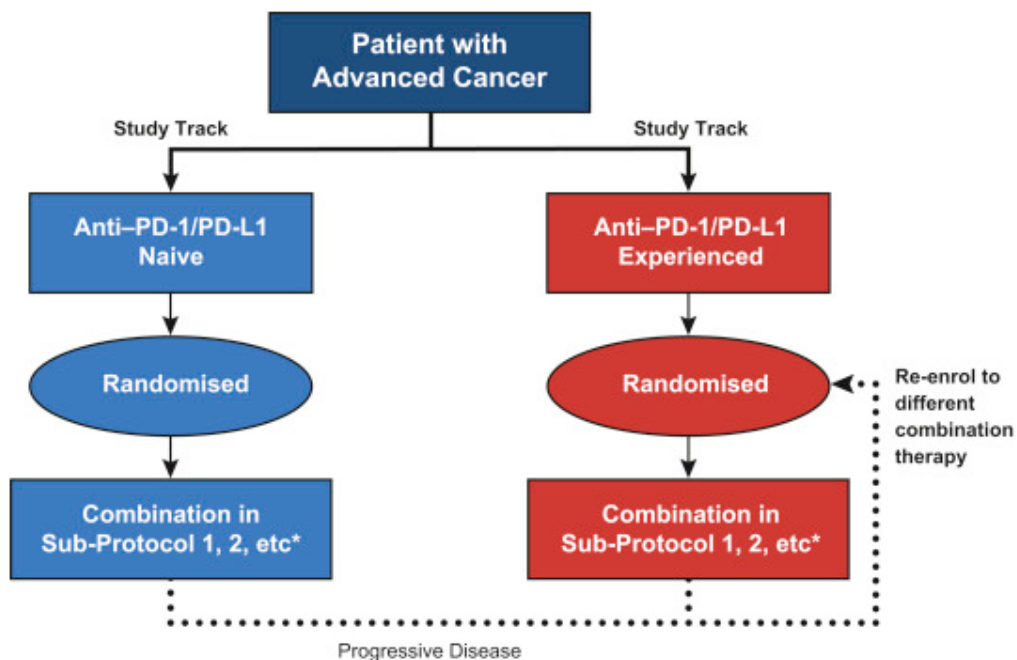
Beispiel: FRACTION

Innovative, high-throughput clinical screening of immunotherapies

- The FRACTION Program comprises open-label, phase II studies that use adaptive randomisation designs with rolling combination regimens.
- Master Protocols provide the overall study design framework, whereas Sub-Protocols introduced over time provide details on specific I-O combination therapies to which patients may be randomised.
- In a Master Protocol, patients are enrolled into different Study Tracks based on characteristics such as prior I-O therapy experience. Patients who progress may be re-randomised to other combination regimens from any ongoing Sub-Protocol.
- Primary objectives are to assess objective response rate, median duration of response and progression-free survival rate at 24 weeks; the secondary objective is to investigate safety and tolerability. Biomarker collection before and on treatment will facilitate identification of patient subsets who benefit most from each therapy.

Beispiel: FRACTION

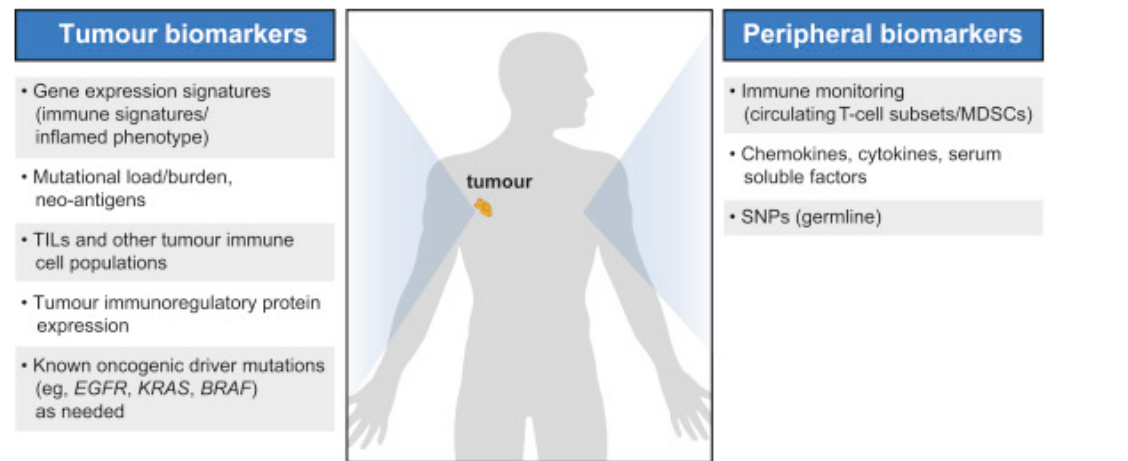
Innovative, high-throughput clinical screening of immunotherapies



[Download high-res image \(355KB\)](#)

[Download full-size image](#)

Fig. 1. FRACTION study design. * Patients will be randomised to all possible combinations open at the time of enrolment. Patients will be considered I-O experienced if they previously received ≥ 4 weeks of anti-PD-1, anti-PD-L1 or anti-CTLA-4 therapy.



[Download high-res image \(310KB\)](#)

[Download full-size image](#)

Fig. 2. Tumour and peripheral biomarker plan. MDSC, myeloid-derived suppressor cell; SNP, single nucleotide polymorphism; TIL, tumour-infiltrating lymphocyte.

EudraCT Number: 2016-003082-26	Sponsor Protocol Number: CA018-005	Start Date*: 2017-09-07			
Sponsor Name: Bristol-Myers Squibb International Corporation					
Full Title: A Phase 2, Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology Study in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma - Master Protocol Revised version 06 dated 15-Nov-2018 ...					
Medical condition: advanced renal cell carcinoma					
Disease:	Version	SOC Term	Classification Code	Term	Level
	20.0	10029104 - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10038414	Renal cell carcinoma stage IV	PT
	20.0	10029104 - Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10067946	Renal cell carcinoma	PT
Population Age: Adults, Elderly			Gender: Male, Female		
Trial protocol: AT (Ongoing)			Trial results: (No results available)		



What makes a FRACTION clinical trial different from a typical clinical trial?

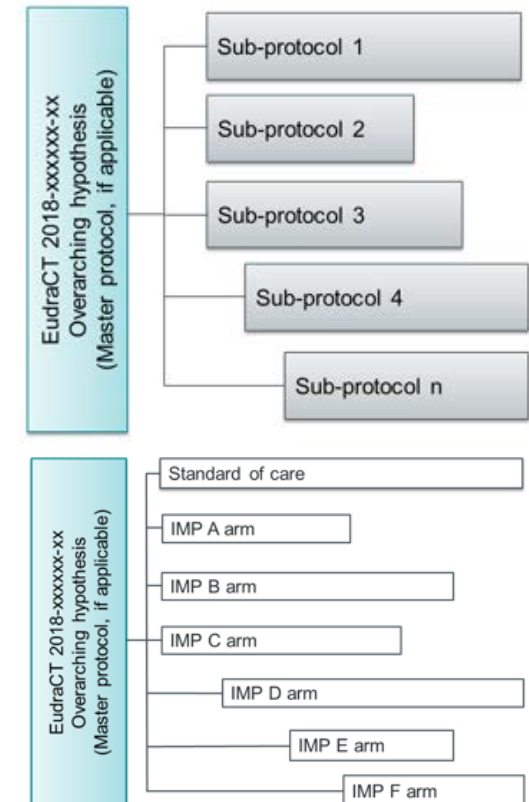
© Bristol-Myers Squibb

Fast Real-time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology

Definitionen

Complex Clinical Trials, Sub-Protokoll, Studienarm

- Bestehen aus Teilen die eine eigene klinische Studie darstellen und/oder weisen erhebliche prospektive Adaptierungen auf (neue Prüfpräparate oder Zielpopulation)
 - **Master Protokoll mit übergeordneter Hypothese**
 - mehrere von einander **unabhängige Sub-Protokolle**
 - **Plan zur Anpassung** vieler Studienaspekte im weiteren Verlauf
- Sub-Protokoll (für sich selbst ist eine eigene Studie)
 - Unabhängiger Teil eines complex clinical trials
 - Eigene Zielsetzung
 - Eigenes Design (ein/mehrmarmig, , +/- Vergleich zu Plazebo/SOC)
 - Eigener Analyseplan
- Arm: Kohorte, deren statistische Analyse abhängig ist von anderen Kohorten (z.B. Vergleich zu gemeinsamen Kontrollarm)



Master Protokoll und Vordefinierte Anpassungen

Sponsor ID und Versionierung empfohlen

- Das Master Protokoll beschreibt alle wissenschaftlichen und operativen Aspekte, die allen Sub-Protokollen/Armen gemeinsam sind
 - Screening Plattform
 - Beschreibung initialer bzw geänderter Patientenzuweisung zu Sub-Protokollen/Armen
 - Kriterien für Öffnen und Schließen von Sub-Protokollen/Armen
 - Grundsätzliche Ein- und Ausschlusskriterien, Vorgaben an Studien- und Begleittherapie, Untersuchungen und Überwachungsmaßnahmen
 - ...
- Anpassungen können das Master Protokoll oder nur Sub-Protokolle betreffen
 - Interim Analysen für Efficacy, Safety, Futility oder Sample-Size-Reassessment
 - Hinzufügen oder Entfernen von Prüfpräparaten oder Populationen vordefiniert im Protokoll
 - **Neu: Abschluss und Auswertung von Sub-Protokollen**

Erwartungen an Complex Clinical Trials

Übersicht aus den Empfehlungen der CTFG

- Klare Beschreibung und Begründung des Designs
- Aufrechterhaltung der wissenschaftlichen Integrität, der Gesamthypothese und der Integrität der Daten
- Sicherstellung der Qualität der Durchführung und Optimierung der Machbarkeit am Zentrum
- Gewährleistung der Sicherheit der Studienteilnehmer
- Neubewertung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses bei wesentlichen Änderungen
- Validierung der Begleitdiagnostik
- Berücksichtigung der Datentransparenz

Begründung und klare Beschreibung des Designs

Übergeordnete Hypothese und prospektive Planung von Anpassungen

- Klare und übersichtliche **Beschreibung** der **komplexen Komponenten** (Master-Protokoll, Sub-Protokolle, gemeinsamer Kontrollarm, geplante Anpassungen)
- Kriterien für und **Ausblick** auf **Hinzufügen und Schließen von Sub-Protokollen/Armen** (mit Grafiken), und Zeitpunkt des Studienendes
- **Begründung des Designs** (Master-Protokoll, Sub-Protokoll, Plattform, Anpassungen)
- **Zusätzlicher studienspezifischer Nutzen** im Vergleich zu nicht-komplexen Studien
- **Positive Nutzen-Risiko-Bewertung** für Gesamtstudie und Sub-Protokolle
- Zusammenhänge zwischen Sub-Protokollen und **gegenseitige Beeinflussung**
- **Beschreibung** von Patientenfluss und **Zuweisungskriterien für Sub-Protokoll/Arm**

Aufrechterhaltung der Integrität

Wissenschaftliche und Datenintegrität

- **Beibehalten der initialen Hypothese** (auch für zusätzliche Sub-Protokolle/Arme)
- **Gefährdung** von Integrität und Validität der Daten **durch lange Dauer, Komplexität und häufige Anpassung**
- Vom Sponsor werden folgende Maßnahmen erwartet:
 - Beschreibung der Auswirkung der vorgeschlagenen Anpassungen auf die Datenvalidität (Minimierungsstrategie im Protokoll)
 - Valider statistischer Analyseplan mit Kontrolle des α -Fehlers (Multiplizität, Datenpooling, widersprüchliche Ergebnisse aus Sub-Protokollen,...)
 - Vergleichbarkeit der Kontrolle bei verschiedenen aktiven Armen und wechselnden Kriterien (Veränderungen durch die lange Laufzeit der Studie: Änderung in Diagnostik, Biomarkertests und SOC)
 - Gewährleistung der Vertraulichkeit von Interimanalysen (Spannungsfeld Datentransparenz)

Durchführungsqualität und klinische Machbarkeit

Sicherstellung der Qualität und Optimierung der Machbarkeit

- Klinische Machbarkeit für den Prüfer wiegt höher als Übersicht für den Sponsor
- Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle → Verweis auf Empfehlungen für **risikobasiertes Monitoring** (ICH E6 (R2) Abschnitt 5.18.3 und Addendum)
- Vom Sponsor werden folgende Maßnahmen erwartet:
 - Risikobasiertes Monitoring für jedes Sub-Protokoll (high-risk Studie: **on-site monitoring**)
 - **Plan zur Sicherheitsüberwachung** mit möglichst früher Detektion und Management von Risiken, Risikominimierungs- und Kommunikationsstrategien (Empfehlungen der commission expert group “Risk proportionate approaches in clinical trials”, 25 April 2017)
 - Auswahl von **Zentren mit hoher Erfahrung**
 - **Zusätzliches Training** für Zentren entsprechend der Risikoanalyse
 - Fortlaufender **Austausch zwischen Sponsor und Sites** (z.B. Steering Committee)

Gewährleistung der Sicherheit

Risk proportionate approaches in clinical trials (Expert group)

- Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit meist beschränkt (**frühe Entwicklungsphase**)
- **Mehrere IMPs** in unterschiedlichen Entwicklungsstadien können allein oder in Kombination in einer oder **mehreren Populationen** getestet werden
- Gefahr wird durch die **zusätzliche Komplexität** der Studie potenziert
- Vom Sponsor werden folgende Maßnahmen erwartet:
 - **Risikoanalyse und Maßnahmen für jedes Sub-Protokoll** (Tabelle im Protokoll)
(Ein-/Ausschlusskriterien, Abbruchkriterien, Verbotene Medikation, Wash-Out, safety follow up...)
 - Independent Data Monitoring Committee (**IDMC**) gemäß EMA Guideline
(EMA/CHMP/EWP/5872/03 Corr)
 - Sicherheitsüberwachung mit **möglichst früher Detektion von Signalen und Risiken**
 - Klare Verantwortlichkeiten und **Kommunikationsstrategie bei Sicherheitsproblemen**

Neubewertung des Nutzen/Risikoverhältnisses

Während der gesamten Studiendauer bei „kritischen Schritten“

- Prozess zur kontinuierlichen Neubewertung des Nutzen/Risikoverhältnisses erwartet
- Trigger für Neubewertung:
 - mögliches **sicherheitsrelevantes Signal**
 - **Anpassung der Studie** (öffnen und schließen von Sub-Protokollen, neue Prüfpräparate oder Populationen,...) Nutzen-Risiko-Bewertung im Antrag auf Substantielle Änderung
- Vom Sponsor werden folgende Maßnahmen erwartet:
 - Kritische Schritte im Programm müssen vorab identifiziert und beschrieben werden.
 - Das Nutzen/Risiko Verhältnis für jedes Sub-Protokoll sollte regelmäßig überprüft werden.
 - Für jede Änderung muss der **Einfluss auf Nutzen/Risiko des Gesamtprogramms** sowie auf **Patienteninformation und ICF** evaluiert werden
 - Sub-Protokoll spezifische ICFs, „staged consent“ bei Screening Plattformen, neuerliche Einwilligungserklärung bei Wechsel zwischen Sub-Protokollen und B/R-Änderungen (ECs)

Validierung der Begleitdiagnostik

Definition und Anforderungen

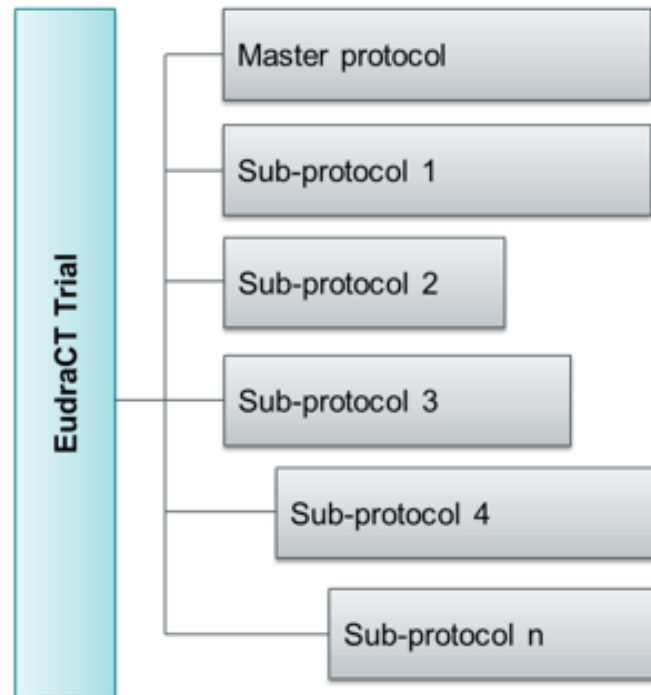
- Begleitdiagnostik: Assays die Biomarker messen für **Patientenauswahl, -zuweisung, Sicherheitsüberwachung und Auswertung**
- Sponsorverantwortung:
 - **Validierung bezüglich Leistung** (Sensitivität und Spezifität) **und klinischer Relevanz**
 - Verwendung in Übereinstimmung mit den geltenden Gesetzen
- Vom Sponsor werden folgende Maßnahmen erwartet:
 - Begründung für klinische Relevanz des Assays und seiner Grenzwerte im Protokoll (muss relevanten klinischen Nutzen bieten)
 - Beschreibung des Assays und der Verwaltung biologischer Proben (Probengewinnung und Handhabung)
 - Definition eines Prozesses für die Patientenzuweisung zu Subprotokollen/Armen in der Situation von zwei oder mehr positiven Biomarkern

Einreichung und EudraCT Nummer

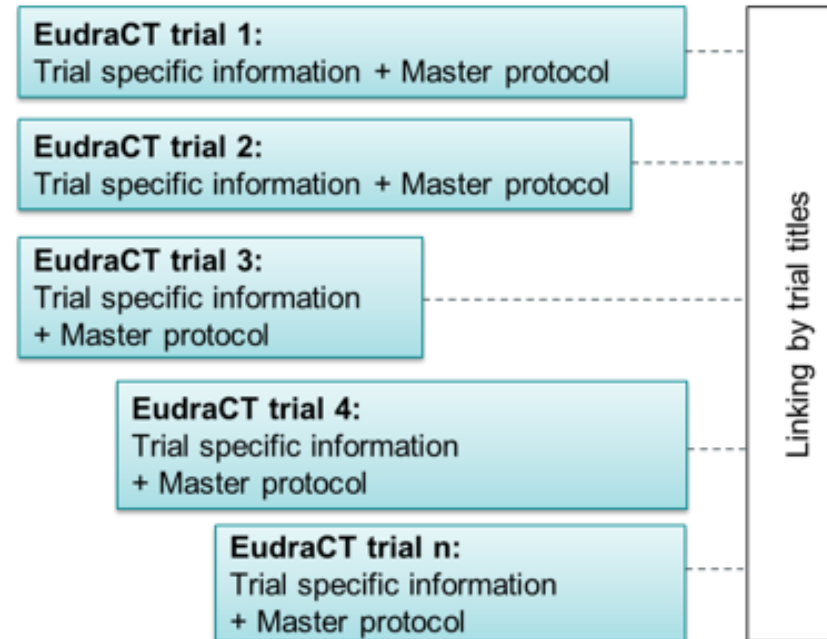
Eine oder viele? Argumentation durch übergeordnete Hypothese

- Nationale und EU Systeme basieren auf der „single study“ und der EudraCT Nummer.
- Ein Master Protokoll allein kann keine EudraCT Nummer haben.

a) Single EudraCT Trial



b) Multiple EudraCT Trials



Berücksichtigung der Datentransparenz

Einfluss des gewählten Designs

- **Veröffentlichung von zusammenfassenden Berichten** (Phase II-IV und paediatrischen Phase I, 12 bzw 6 Monate nach Studienende) **im EU Clinical Trial Register**
- Beeinträchtigte Datentransparenz bei „one trial“ Option
- Verfügbarkeit der Daten aus Sub-Protokollen/Armen erst nach Ende der gesamten klinischen Prüfung
- Vom Sponsor werden folgende Maßnahmen erwartet:
 - **Beschreibung der „publication policy“** im Protokoll (interim und finale Ergebnisse)
 - Abbildung von Daten aus Sub-Protokollen in IB bzw. IMPD (wenn vertraulich)
 - **Übermittlung der Daten aus abgeschlossenen Sub-Protokollen an die Behörde empfohlen** (12 bzw. 6 Monate)

Herausforderungen für BASG und Ethikkommission

- Erhöhter Workload bei der Ersteinreichung (mehrere IMPs, Komplexität)
- Erhöhter Workload bei „Amendments“ (= eigene Studien)
- Schwierige Übersicht bei Sicherheitsmeldungen und Sicherheitsberichten
- Komplexität und Umfang der GCP Inspektion steigt
- Gewährleistung der Transparenz (Abschlussbericht basiert auf Studienende)
- PatientInneninformation vor und während der Studie (EK!)

Empfehlungen für die Einreichung

Antrag auf Genehmigung für die Durchführung der Klinischen Prüfung

- **Scientific Advice** vor Einreichung
- **VHP** wird empfohlen (bis zur CTR)
- Entscheidung für Modell (gemeinsame oder getrennte klinische Prüfungen)
 - Eine EudraCT Nummer: Übergeordnete Hypothese? Neue Sub-Protokolle/Arme über SA
 - Viele EudraCT Nummern (verbunden über Namen): Einreichung des Master Protokolls mit jedem Antrag
- **Klare Beschreibung** und Referenzierung im **Anschreiben**
 - Beschreibung der „komplexen“ Charakteristika (Master Protokoll, Sub-Protokolle, Plan zur Anpassung, Begleitdiagnostik)
 - Zusätzliche Sub-Protokolle/Arme als neue Studien oder Änderungsanträge
 - Auflistung der EudraCT Nummern aller klinischen Prüfungen der selben Plattform
 - Tabellarische Statusübersicht (Sub-Protokolle/Arme) in beteiligten Staaten

Empfehlungen für die Einreichung

Substantielle Änderungen (öffnen und schließen von Sub-Protokollen)

- Klarstellung im Begleitschreiben (**neue Prüfsubstanz oder Population**)
- Argumentation für die Übereinstimmung mit der **übergeordneten Hypothese**
- Zusammenfassung der **aktualisierten Nutzen-Risiko-Analyse** (Sub-Protokoll/Arm und gesamt)
- Hinweis auf neue **risikominimierende Maßnahmen**
- Evaluierung der **Aktualität des Kontrollarms**
- Beschreibung aller wichtigen **Designänderungen** seit dem Erstantrag
- **Interim Daten** zu Wirksamkeit und Sicherheit (IB, IMPD)
- Argumentation etwaiger **vorzeitiger Beendigungen** von Sub-Protokollen (bei negativer Nutzen-Risiko-Bewertung USM, Auswirkungen auf Prüfungsteilnehmer)
- Aktualisierte Einschätzung zu Zahl der Prüfungsteilnehmer und erwartetem EOT



Austrian
Federal Office for
Safety in Health Care
BASG

Dr. Marianne Lunzer

Department for Clinical Trials, Institute Surveillance

BASG -

Austrian Federal Office for Safety in Health Care

Traisengasse 5

1200 Vienna

T: +43 (0) 50555-36251

marianne.lunzer@ages.at

www.basg.gv.at