

# Extrapolation: Der Bayesianische Ansatz

Martin Posch

joint work with Gerald Hlavin    Franz König    Christoph Male  
Peter Bauer

Medical University of Vienna

[www.meduniwien.ac.at/user/martin.posch](http://www.meduniwien.ac.at/user/martin.posch)

IQWiG-Herbst-Symposium

24./25.11.2017



This work has received funding from the European Union's 7th Framework Programme for research, technological development and demonstration under the grant agreement IDEAL (602552) and grant agreement ASTERIX (603160). Disclaimer: The views expressed the presenters' and should not be understood or quoted as being made on behalf of any organization they are affiliated with.

# Der Paediatric Investigation Plan (PIP)

## REGULATION (EC) No. 1901/2006 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL (+ AMENDMENT)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Plan für die pharmazeutische und klinische Entwicklung bei Kindern
- Am Ende der Phase 1 der Entwicklung bei Erwachsenen
- Vom Sponsor vorgeschlagen
- Genehmigt, modifiziert oder abgelehnt durch das pädiatrische Komitee (PDCO) der EMA
- Spätere Modifikationen auf Antrag des Sponsors möglich
- Rechtlich verbindlich

EMA/PDCO/367243/2015  
London, 14 August 2015

Opinion of the Paediatric Committee on the agreement of a Paediatric Investigation Plan and a deferral and a waiver

EMEA-001461-PIP02-14

### Scope of the application

#### Active substance(s):

Acotiamide

#### Condition(s):

Treatment of functional dyspepsia

#### Pharmaceutical form(s):

Coated tablet

#### Route(s) of administration:

Oral use

#### Name/corporate name of the PIP applicant:

Zeria Pharmaceutical Co Ltd

#### Basis for opinion

Pursuant to Article 16(1) of Regulation (EC) No 1901/2006 as amended, Zeria Pharmaceutical Co Ltd submitted for agreement to the European Medicines Agency on 7 November 2014 an application for a paediatric investigation plan for the above mentioned medicinal product and a deferral under Article 20 of said Regulation and a waiver under Article 13 of said Regulation.

The procedure started on 16 December 2014.

Supplementary information was provided by the applicant on 20 May 2015. The applicant proposed modifications to the paediatric investigation plan.

# Entwicklung der EMA Guidance für Extrapolation

- Rahmen um Umfang und Art der Daten, die bei Kindern erhoben werden müssen, festzulegen, mit dem Ziel vorhandenes Wissen möglichst effizient zu nutzen.
- 29. Juni 2012 Draft Concept Paper
- 19. März 2013 Concept Paper
- 1. April, 2016 Preliminary Draft Reflection Paper
- 13. Oktober 2017 Draft Reflection Paper (Kommentierungsphase bis 14. Jänner 2018)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 1 April 2016  
2 EMA/199678/2016

3 [Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development](#)  
4  
5 Draft

Draft agreed by Biostatistics Working Party	March 2016
Draft agreed by Modelling and simulation group	March 2016
Draft agreed by PKWP	March 2016
Draft agreed by Scientific Advice Working Party	March 2016
Draft Adopted by PRAC	17 <sup>th</sup> March 2016
Draft Adopted by PDCO	31 <sup>st</sup> March 2016
Draft Adopted by CHMP	31 <sup>st</sup> March 2016

*“extending information and conclusions available from studies in one or more subgroups of the patient population (source population(s)), or in related conditions or with related medicinal products, in order to make inferences for another subgroup of the population (target population), or condition or product (...)”*

## Rationale

- **Unötige Studien vermeiden**  
Aus ethischen Gründen und zur effizienten Nutzung von Ressourcen
- **Zur Optimierung von Entscheidungsprozessen, wenn die Patientengruppen klein sind**  
Nutzung aller verfügbarer Information

*“Examples of approaches could be using a **higher nominal significance level than the usual 5%** two-sided, widening a non-inferiority margin or using **Bayesian methods to explicitly borrow information** (from adult trials, from control groups, from other paediatric clinical trials).“*

REFLECTION PAPER ON THE USE OF EXTRAPOLATION IN THE DEVELOPMENT OF MEDICINES FOR PAEDIATRICS , EMA, 2017

Reverend Thomas Bayes (1702-1761)



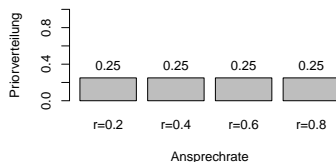
[https://de.wikipedia.org/wiki/Thomas\\_Bayes](https://de.wikipedia.org/wiki/Thomas_Bayes)

- Quantifizierung der a-priori Information in einer Priorverteilung
- Basierend auf Daten wird der Prior aktualisiert  $\Rightarrow$  Posterior
- Entscheidung basierend auf der Posteriorverteilung

# Beispiel - Einarmige Studie

Primärer Endpunkt ist die Ansprechrate  $r$  einer Therapie.

- Legen fest, wie plausibel verschiedene Ansprechraten aufgrund des Vorwissens sind:



- Angenommen, ein Patient wird behandelt und spricht auf die Behandlung an.

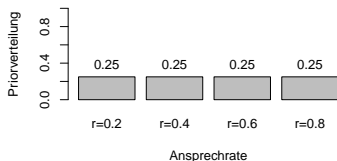
Wie ändert sich unsere Einschätzung?

Die Wahrscheinlichkeiten werden nach dem Satz von Bayes aktualisiert

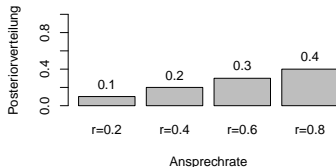
$$P(r = r_i | B) = P(r = r_i) \frac{P(B | r = r_i)}{P(B)}, \quad i = 1, \dots, 4$$

wobei  $(r_1, r_2, r_3, r_4) = (0.2, 0.4, 0.6, 0.8)$  und  $B = \{1 \text{ von } 1 \text{ Patienten spricht an}\}$ .

Priorverteilung



Posteriorverteilung

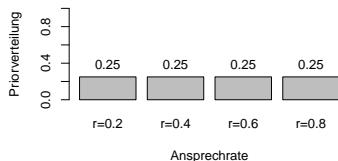




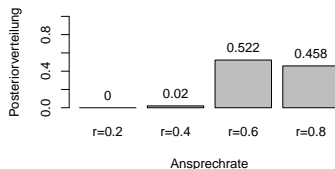
# Update des Priors nach 20 Patienten

Studie mit 20 Patienten, 14 davon sprechen an (d.h. 70%).

Priorverteilung



Posteriorverteilung



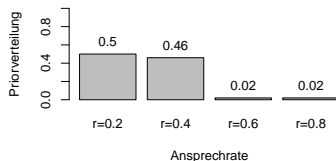
Bayesianischer Test von  $H_0 : r \leq 0.4$ . Es gilt,

$$P_{post}(r \leq 0.4) = 0.02, \quad P_{post}(r > 0.4) = 0.98$$

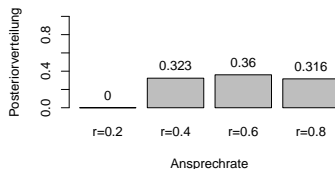
# Szenario mit "skeptischem" Prior

Studie mit 20 Patienten, 14 davon sprechen an (d.h. 70%).

Priorverteilung



Posteriorverteilung

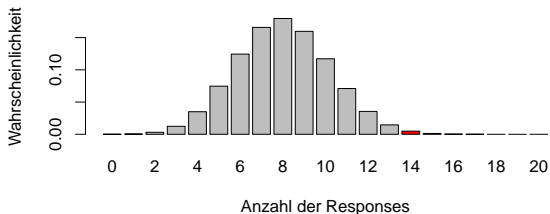


Bayesianischer Test von  $H_0 : r \leq 0.4$ . Es gilt,

$$P_{post}(r \leq 0.4) = 0.324, \quad P_{post}(r > 0.4) = 0.676$$

# Zum Vergleich: Der frequentistische Ansatz

- Test der Nullhypothese  $H_0 : r \leq 0.4$
- Berechne die Wahrscheinlichkeit “14 oder mehr Responses bei 20 Patienten zu beobachten, wenn die Nullhypothese  $r = 0.4$  gilt”.



- $p$ -Wert = 0.0065

- Die Priorverteilung repräsentiert die vorhandene Evidenz, bevor die Studie durchgeführt wird.
- Festlegung des Priors enthält subjektive Elemente.
- Posteriorverteilung ist ein Mittel aus Prior und Daten.

*"A Bayesian is one who, vaguely expecting a horse, and catching a glimpse of a donkey, strongly believes he has seen a mule."*

S. Senn (2007)

- Die Posterior Wahrscheinlichkeit ist gut interpretierbar als "die Wahrscheinlichkeit, dass die Nullhypothese gilt".
- Interpretation des p-Werts ist schwierig "Wahrscheinlichkeit das beobachtete oder ein extremeres Resultat zu erhalten wenn die Nullhypothese gilt" .
- Es besteht ein direkter Zusammenhang zwischen p-Wert und Posterior für die Nullhypothese.

# Ein Quantitativer Ansatz zur Extrapolation

EVIDENCE, EMINENCE AND EXTRAPOLATION  
G HLAVIN, F KÖNIG, C MALE, M POSCH, P BAUER  
STATISTICS IN MEDICINE, 2016,  
[HTTP://DX.DOI.ORG/10.1002/SIM.6865](http://dx.doi.org/10.1002/sim.6865)(OPEN ACCESS)

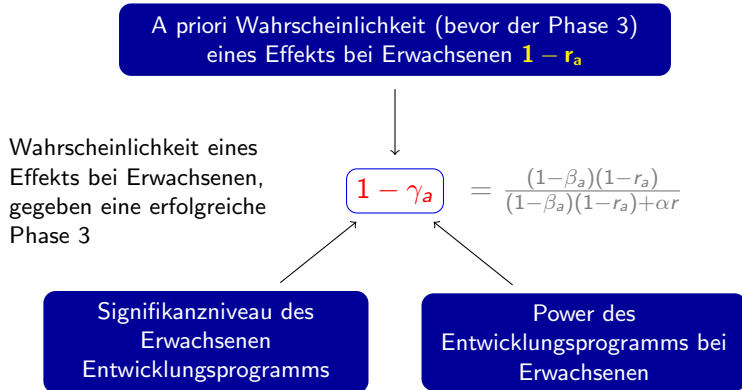
# Wieviel Evidenz benötigen wir bei Kindern?

- Nehmen wir an, ein Paediatric Investigation Plan wird festgelegt (und die Daten der Pivotalen Erwachsenen Studien sind noch nicht verfügbar).
- Kann man vom **Standardsignifikanzniveau** für pivotale Studien bei Kindern **abweichen**, indem man berücksichtigt, dass
  - das Arzneimittel bei Erwachsenen (basierend auf pivotalen Studien) zugelassen sein wird, und
  - die Resultate der Studien bei Erwachsenen zu einem gewissen Ausmaß auf Kinder extrapoliert werden können?
- Wie soll das Signifikanzniveau gewählt werden?

Bei der Zulassung eines Arzneimittels für Kinder soll das **Vertrauen in die Effektivität bei Kindern** nicht geringer sein, als das **Vertrauen in die Effektivität** bei Erwachsenen.

# Erwartete Posterior Konfidenz bei Erwachsenen

Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Arzneimittel bei Erwachsenen wirkt, wenn das Entwicklungsprogramm erfolgreich war?



- Erhebung von Expertenwissen
- Schätzen historischer Phase 3 Erfolgsraten  
Zum Beispiel:
  - In der Onkologie wird von 40% der neuen Substanzen in Phase 3 die Effektivität gezeigt wird.<sup>1</sup>
  - Unter der Annahme das die Erfolgsrate auf Entwicklungen mit 2 pivotalen Studien zum Gesamtniveau  $0.025^2$  und Power 80% basiert, gilt  $1 - r_a = 0.5$ .

<sup>1</sup>Hay et al. Clinical development success rates for investigational drugs. Nature biotechnology 2014;

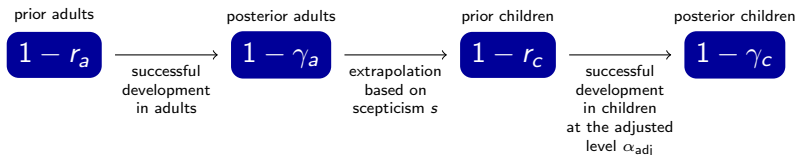


# Posterior-Konfidenz für Effektivität bei Erwachsenen

Gegeben die a-priori Wahrscheinlichkeit  $1 - r_a = 0.5$  ist die erwartete Konfidenz für Effektivität (bedingt auf ein zukünftiges, erfolgreiches Erwachsenen-Entwicklungsprogramm):

$1 - \gamma_a = 0.973$  bei **einer Studie** zum Niveau 0.025 und Power 90%

$1 - \gamma_a = 0.9992$  bei **zwei Studien** sodass das Gesamtniveau  $0.025^2$  und die Gesamtpower 80% beträgt.

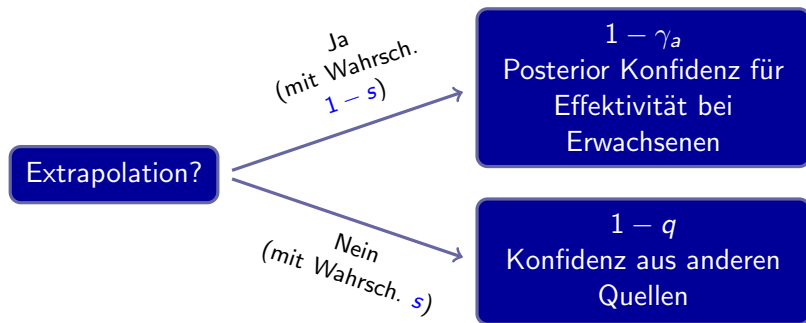


Was ist die Konfidenz für Effektivität bei Kindern, bedingt auf ein zukünftiges erfolgreiches Entwicklungsprogramm bei Erwachsenen?

- Der **Skeptizismus**  $s$  sei die Wahrscheinlichkeit, dass die Effektivität bei Erwachsenen *nicht* auf Kinder extrapoliert werden kann.
  - Mit Wahrscheinlichkeit  $1 - s$  kann die Konfidenz für Effektivität bei Erwachsenen direkt auf Kinder übertragen werden.
  - Mit Wahrscheinlichkeit  $s$  kann Extrapolation nicht angewandt werden und die Konfidenz für die Effektivität bei Kindern muss aus anderen Quellen kommen.

# A priori Konfidenz für Effektivität bei Kindern

... bedingt auf ein zukünftiges, erfolgreiches Entwicklungsprogramm bei Erwachsenen

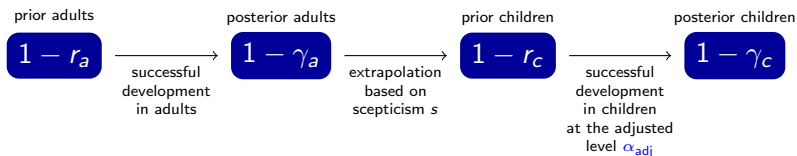


Die a priori Konfidenz für Effektivität bei Kindern, gegeben ein zukünftiges erfolgreiches Entwicklungsprogramm bei Erwachsenen, ist

$$1 - r_c = (1 - s)(1 - \gamma_a) + s(1 - q)$$

# Erwartete Posterior Konfidenz für Effektivität bei Kindern

bedingt auf ein erfolgreiches Entwicklungsprogramm bei Kindern zum Niveau  $\alpha_{adj}$

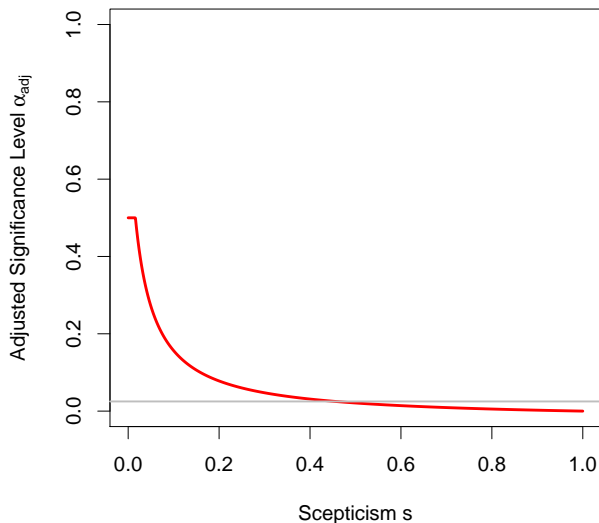


Welches Signifikanzniveau  $\alpha_{adj}$  muss in der Kinderstudie angewandt werden um die gleiche erwartete Konfidenz für Effektivität wie bei Erwachsenen zu erreichen?

$$1 - \gamma_a = \frac{(1 - \beta_c)(1 - r_c)}{(1 - \beta_c)(1 - r_c) + \alpha_{adj}r_c} := 1 - \gamma_c$$

confidence efficacy adults  confidence efficacy children

# Das Signifikanzniveau $\alpha_{\text{adj}}$ abhängig vom Skeptizismus $s$



- Power der pädiatrischen Studie  
 $1 - \beta_c = 0.8$
- Konfidenz in der Effektivität bei Erwachsenen  
 $1 - \gamma_a = 0.973$
- **Gewünschte Konfidenz für Effektivität bei Kindern**  
 $1 - \gamma_c = 0.973$
- Wahrscheinlichkeit der Effektivität ohne Extrapolation  
 $1 - q = 0$

# Hypothetische Fallstudie: Humira

- 2003 Zulassung von Adalimumab durch die EMA für moderate und schwere aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten.
- 2008 Zulassung für juvenile idiopathische Arthritis basierend auf einer randomisierten Withdrawal-Studie bei Kindern:
  - Primärer Endpunkt: Anteil der Patienten die einen Krankheitsausbruch während der 32-wöchigen doppelblinden Phase haben
  - Signifikanzniveau: 0.025 (einseitig). Power: 0.8 für einen 40 % Unterschied zwischen den Behandlungen.
  - In der wichtigsten Population wurde ein p-Wert von  $p = 0.015$  für den primären Endpunkt beobachtet.
- Das zuständige Komitee stimmte zu, dass eine einzelne erfolgreiche Studie ausreichend für die Zulassung sei.

Welche Skeptizismus  $s$  ist kompatibel mit der Strategie nur eine Studie zu verlangen?

# Fallstudie (Fortsetzung)

Was ist der maximale Skeptizismusfaktor, sodass **nur eine pivotale Studie** zum Niveau 0.025 (einseitig) nötig ist, um die gleiche Konfidenz wie bei Erwachsenen zu erreichen?

$$1 - q = 0, 1 - \beta_a = 1 - \beta_c = 0.80$$

Prior Erwachsene $1 - r_a$	0.1	0.3	0.5	0.7	0.9
Posterior Erwachsene $1 - \gamma_a$	.9930	.9982	.9992	.9997	.9999
Maximaler Skeptizismus $s$ $(1 - \gamma_c = 1 - \gamma_a)$	.178	.053	.024	.010	.003
Maximaler Skeptizismus $s$ $(1 - \gamma_c = 0.973)$	.467	.469	.470	.470	.470

# Wie kann man den Skeptizismus Quantifizieren?

Eine Herausforderung für die Experten

Die Bestimmung von  $s$  basiert auf

- **Synthese der Evidenz** bezüglich der Krankheit, der Patientenpopulation, dem Arzneimittel, ...
- **Modellierung und Simulation** um die Übertragung des Behandlungseffekts von Erwachsenen auf Kinder zu modellieren.
- **Expertenmeinung**

Auch die Parameter  $1 - r_a$  (a priori Erfolgsrate einer neuen Substanz bei Erwachsenen) und  $1 - q$  (a priori Konfidenz in die Effektivität bei Kindern) muss erhoben werden.





# Herausforderungen bei der regulatorischen Anwendung

- **Schätzung der Parameter** basierend auf einer robusten Synthese der Evidenz unter Berücksichtigung pharmakometrischer Modelle.
- Die Resultate können sensitiv von den Annahmen abhängen.
- **Paediatric Investigation Plans** werden in frühen Phasen vereinbart und müssten **modifiziert werden** wenn Daten von den Studien bei Erwachsenen verfügbar werden. Allerdings, sind **Modifikationen derzeit nur auf Antrag der Sponsoren möglich**.
- Wenn **Daten bei Erwachsenen verfügbar werden, können Bayesianische Verfahren, die auf der Posteriorverteilung der Effekte bei Erwachsenen beruhen** angewandt werden, um das geplante pädiatrische Entwicklungsprogramm anzupassen.

# Wie kann man das Konfidenzniveau $1 - \gamma_c$ wählen?

- Sollen Konfidenzniveaus in der Höhe von 0.9992 (0.973) für die Zulassung verwendet werden?
- Ist es nachvollziehbar bei besonders schützenswerten Populationen niedrigere Niveaus zu akzeptieren?
- Sollte die Wahl auf Entscheidungstheoretische Modelle basieren, die die Kosten von falsch positiven und falsch negativen Entscheidungen, sowie Nutzen und Risiken quantifizieren?

## Zusammenfassung

Der Ansatz **berücksichtigt systematisch a priori Informationen und Expertenwissen** und übersetzt den Bayesianischen Test in einen frequentistischen Test – wenn auch mit modifiziertem Signifikanzniveau.

## MY HOBBY: EXTRAPOLATING

