

Erfahrungen mit flexibler Gestaltung von klinischen Studien in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie

Faldum A, Emser A

Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz, Deutschland

faldum@imbei.uni-mainz.de

Anfang der 60er Jahre bedeutete die Diagnose „Krebs“ für jedes Kind noch ein fast sicheres Todesurteil. Durch einen immensen Fortschritt im Bereich der Behandlung von Kindern mit bösartigen Erkrankungen ist heute bei mehr als zwei Drittel der Kinder eine Heilung möglich.

Unter dem Dachverband der pädiatrischen Onkologen und Hämatologen – der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) - werden eine Vielzahl von Therapieoptimierungsstudien durchgeführt. Getrennt für die verschiedenen pädiatrischen Krebsarten gibt es klinische Studien, deren Ziel es ist, die Therapie dieser Krankheiten zu verbessern.

Einen Schwerpunkt der Arbeitsgruppe Biometrie des Institutes für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsklinik Mainz bildet die zentrale biometrische Betreuung folgender klinischer Therapieoptimierungsstudien der GPOH: HIT 2000, HIT-GBM, HIT-ENDO, HIT/SIOP-LGG, HIT-REZ, GPOH-MET, NB 2004 und SAA. Ziel dieser Betreuung ist die Sicherstellung eines biometrischen Standards, der den GCP-Grundsätzen der ICH sowie der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki gerecht wird.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden die genannten Therapieoptimierungsstudien während ihrer gesamten Laufzeit professionell biometrisch begleitet. Die Mitarbeit erstreckt sich dabei von der Planung einer Studie über die Erstellung des statistischen Teils des Studienprotokolls, der Durchführung von Randomisierungen, der Mitwirkung bei der Festlegung von Abbruchkriterien, der Sicherstellung der Datenqualität bis hin zu statistischen Analysen und der Interpretation der Ergebnisse.

Da die Inzidenz von Krebserkrankungen im Kindesalter glücklicherweise niedrig ist, werden Kinderkrebsstudien zunehmend länderübergreifend durchgeführt. Aufgrund dieser Internationalisierung der Studien wird es zunehmend wichtiger, das Studiendesign hinreichend flexibel zu gestalten, um auf Änderungen im Studienumfeld der einzelnen Ländern adäquat reagieren zu können. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da Rekrutierungs- und Nachbeobachtungszeiten von Kinderkrebsstudien ausgesprochen lang sind.

Gerade die jüngsten Änderungen im Arzneimittelgesetz haben durch erhöhte Anforderungen an kontrollierte klinische Studien dazu geführt, dass laufende Studien tendenziell eher verlängert werden anstatt neue Studien zu planen. Eine Studie kann aber aus ethischen wie ökonomischen Gründen nur dann verlängert werden, wenn einerseits die Überlegenheit einer Therapieoption noch nicht evident ist, andererseits eine ausreichende Wahrscheinlichkeit dafür besteht, die überlegene Therapieoption zu finden. Ein Standardargument für die Verlängerung einer Studie war bisher das noch ausstehende Erreichen der im Protokoll geschätzten Rekrutierungszahlen. Hauptfragestellung in Kinderkrebsstudien ist jedoch fast immer der Vergleich von Überlebenszeiten. Die Power der Studie hängt dann viel eher von den Ereigniszahlen als von den Rekrutierungszahlen ab.

Ein adaptives Verfahren für Überlebenszeitstudien wurde 2001 von Schäfer und Müller entwickelt [1]. Damit lassen sich in Überlebenszeitstudien die Anzahl sowie Zeitpunkte der Zwischenanalysen, die Gewichtung der Zwischenanalysen untereinander und der Stichprobenumfang ändern. Dabei kann der Zeitpunkt einer solchen Adaption frei gewählt werden. Alle Erkenntnisse aus der bisherigen Studie wie auch Informationen von außerhalb können für die Wahl des neuen Designs Verwendung finden. Somit lassen sich die Erfolgsaussichten einer Studienverlängerung direkt aus dem bereits beobachteten Studienverlauf heraus beurteilen.

Vorbehalte von Klinikern gegenüber diesem äußert flexiblen Studiendesign bestehen hauptsächlich aufgrund ungenügender Erfahrung beim praktischen Einsatz dieses Verfahrens. Bei der Verlängerung der HIT-GBM D Studie zum Vergleich zweier Therapieoptionen zur Behandlung von Kindern mit malignen Gliomen konnten nun praktische Erfahrungen gesammelt werden.

Durch die Adaption der Studienlänge muss das nominelle Signifikanzniveau der Endanalyse entsprechend angepasst werden. Dabei hängt das neue nominelle Signifikanzniveau von den Ereigniszahlen bei der Zwischenanalyse, beim ursprünglich geplanten und neuen Studienende ab. Abweichend von den Studienszenarien bei Schäfer und Müller richtet sich die Länge der HIT-GBM D Studie aus Gründen besserer Planbarkeit von Organisation und Finanzierung nicht nach der Ereigniszahl, sondern nach einer festen Rekrutierungs- und Nachbeobachtungszeit. Daher können die Ereigniszahlen am ursprünglich geplanten und neuen Studienende zum Zeitpunkt der Studienverlängerung nur geschätzt werden. Das nominelle Signifikanzniveau der Endanalyse lässt sich erst nach Abschluss der Gesamtstudie genau berechnen. Um die Möglichkeiten einer unerlaubten Einflussnahme auf das nominelle Signifikanzniveau zu beurteilen, werden verschiedene Studienszenarien in Abhängigkeit von Rekrutierungs- und Ereignisraten des künftigen Studienabschnittes betrachtet.

Literatur

- [1] Schäfer H, Müller H-H. Modification of the sample size and the schedule of interim analyses in survival trials based on data inspections. *Statistics in Medicine* 2001; 20: 3741-3751.