

Modellbasierte Studienplanung zur Chemotherapie bei Lymphomen – Theorie

Dirk Hasenclever,
Markus Löffler

imise.

Zielsetzung

- Kontext: Therapieoptimierung komplexer Behandlungsstrategien in großen Studiengruppen
- Inhaltliche Rolle der Biometrie bei Studienplanung
 - Evidenzsynthese
 - Einfache Modelle zur Auswahl und Präzisierung relevanter Fragestellungen
 - Vorhersage von Studienergebnissen
- Planung und Vorhersage von Chemotherapiestudien
 - Hodgkin Lymphom
 - aggressives Non-Hodgkin Lymphom

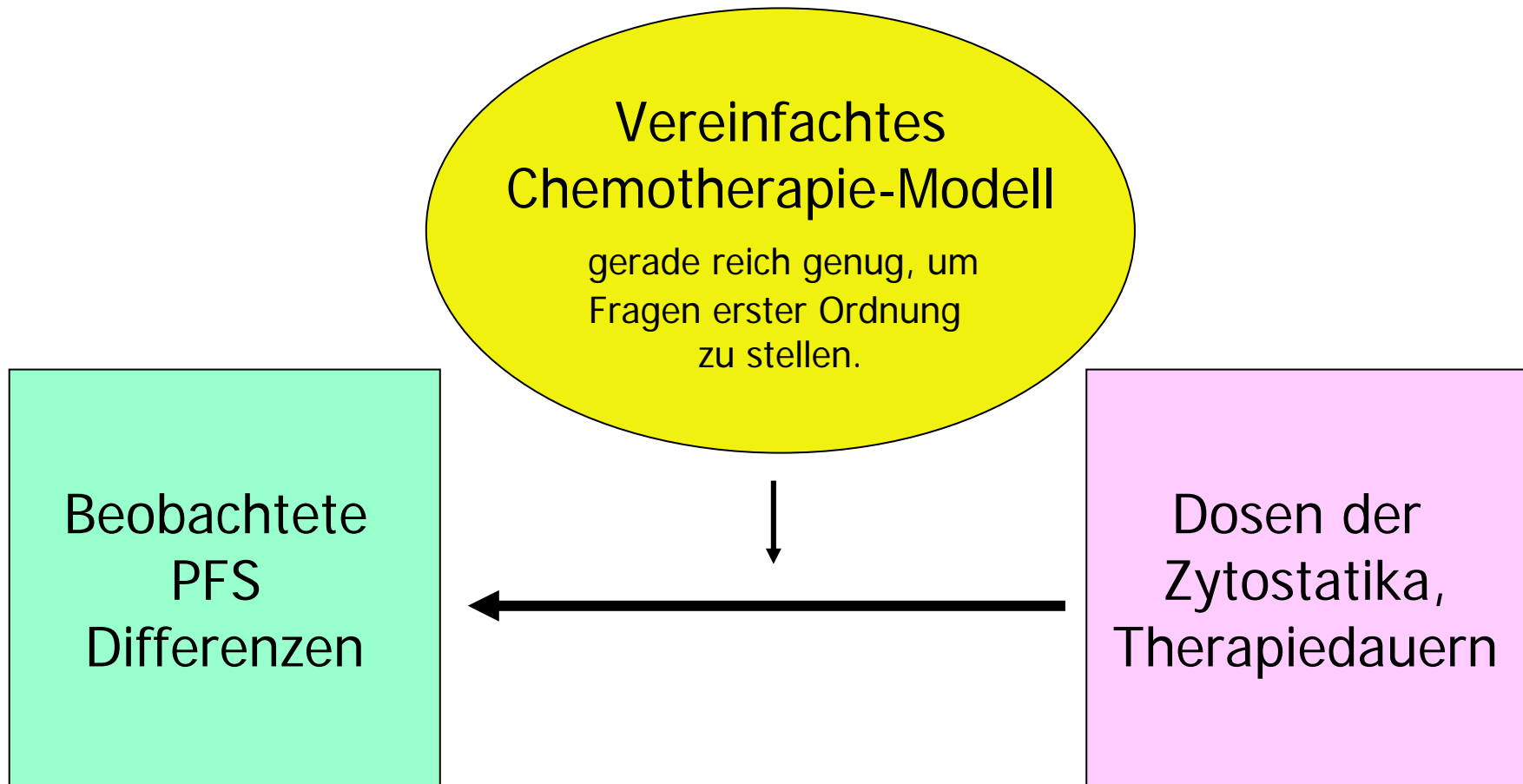
N=68 randomisierte Chemotherapiepaarvergleiche beim Hodgkin Lymphom (Stand 1998)

Trial			N	logHazard +-s.e.
BNLI70a	6 MOPP	6 MOP	91	,93 +- ,14
BNLI76a	6 MOPP	6 BleoMOPP	139	-,45 +- ,14
BNLI76b	6 (Bleo)MOPP	6 (Bleo)MOPP + 6 CVB	62	-,40 +- ,23
BNLI79a	6+ MOPP	6+ LOPP	290	,15 +- ,09
CALGB67a	6 MOPP	SEQ	158	,73 +- ,11
CALGB67a	6 MOPP	3 ALB	170	,55 +- ,11
CALGB67a	SEQ	3 ALB	166	-,18 +- ,11
CALGB69a	6 BOP + maintenance	6 OPP + maintenance	219	-,28 +- ,09
CALGB69a	6 BOP + maintenance	6 BOPP + maintenance	210	-,87 +- ,09
CALGB69a	6 BOP + maintenance	6 MOPP + maintenance	211	-,87 +- ,09
CALGB69a	6 OPP + maintenance	6 BOPP + maintenance	215	-,59 +- ,09
CALGB69a	6 OPP + maintenance	6 MOPP + maintenance	216	-,59 +- ,09
CALGB69a	6 BOPP + maintenance	6 MOPP + maintenance	207	,00 +- ,10
CALGB72a	6 MOPP	6 MVPP	263	-,07 +- ,09
CALGB72a	6 MOPP	6 CcnuOPP	270	-,28 +- ,09
CALGB72a	6 MOPP	6 CcnuVPP	275	-,45 +- ,10
CALGB72a	6 MVPP	6 CcnuOPP	257	-,21 +- ,10
CALGB72a	6 MVPP	6 CcnuVPP	262	-,38 +- ,11
CALGB72a	6 CcnuOPP	6 CcnuVPP	269	-,17 +- ,10
CALGB82a	6-8 MOPP	6-8 ABVD	238	-,34 +- ,11
CALGB82a	6-8 MOPP	6 [MOPP-ABVD]	246	-,45 +- ,12
CALGB82a	6-8 ABVD	6 [MOPP-ABVD]	238	-,11 +- ,13
ECOG72a	6+ MOPP +-maintenance	6+ BCVPP +-maintenance	162	-,47 +- ,12
ECOG81a	4-6 [MOPP-ABVD]	8-12 BCVPP	212	,38 +- ,09
EORTC81a	8 MOPP + bulk RT	2 MOPP-2 ABVD-2 MOPP -2 ABVD	192	-,48 +- ,13
EORTC82b	3 MOPP-MantleRT-3 MOPP	3 ABVD-MantleRT- 3 ABVD	316	-,73 +- ,16
GATLA72b	6 CVPP + maintenance	6 CcnuCVPP + maintenance	298	-,41 +- ,10
GATLA86a	6 CVPP	3 CVPP	80	,20 +- ,31
GELA77b	3 MOPP + EF	3 CcnuVPP + EF	94	-,51 +- ,28
GELA80a	4 MOPP + IF	2 [MOPP-ABVD] + IF	61	,29 +- ,26
GELA80b	4 MOPP + TNI	2 [MOPP-ABVD] + TNI	70	-,28 +- ,28
Inter87a	6-8 MOPP + 3 ABVD	8-12 MOPP/ABV Hybrid	691	-,39 +- ,08

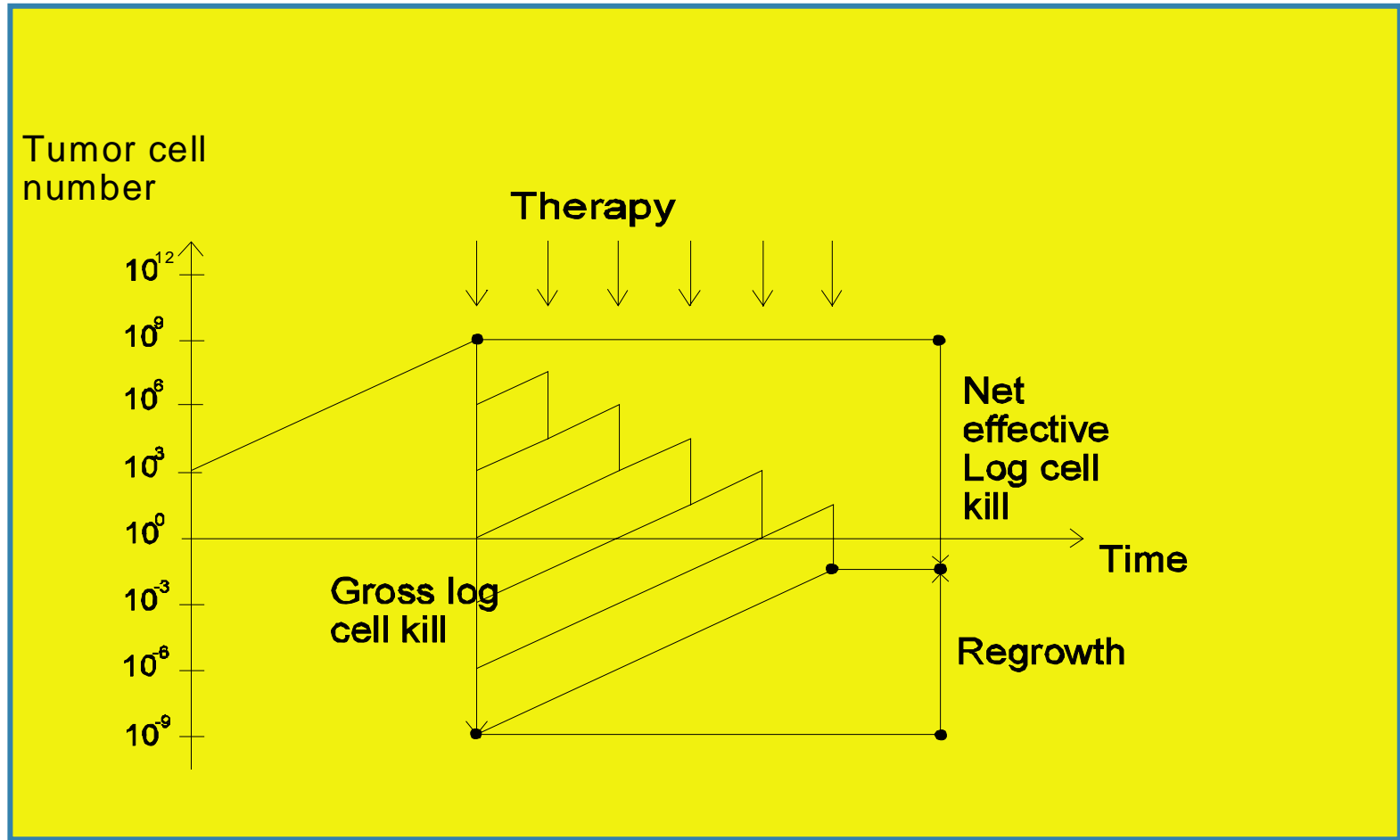
Problemstellung und Ansatz

- Zusammenfassung der publizierten Evidenz
 - Klassische Metaanalyse auf Zytostatika-Cocktails nicht anwendbar
 - Grob vereinfachendes Chemotherapiemodell als Interpretationsmittel
- Nur Fragen erster Ordnung
 - Steilheit des Zusammenhangs zwischen Chemotherapiestärke und Heilungsraten
 - Bedeutung von Therapiepausen
 - Relative Effektivität einzelner Zytostatika

Modellbasierte Meta-regression



Skipper Modell: Therapiebilanzgleichung



Generalised Skipper Model (GSM)

- Gewichtet linearer Ansatz für totale Dosis :

$td =$ gewichtete Summe der Dosen der einzelnen Zytostatika

- Modelliere Patientenheterogenität durch zwei (unabhängige) latente Verteilungen:
 - $\psi(\delta)$ Dichte der Chemosensitivität
 - $\varphi(\lambda)$ Dichte der Latenzzeit
- Threshold model unter Verwendung der Therapiebilanzgleichung

Generalised Skipper Model (GSM)

$$FFP(t | td, th) = \int_{-\infty}^{+\infty} \phi_{\lambda_0, \sigma_\Lambda}(\lambda) \cdot \left(\int_{-\infty}^{\max[led(\lambda, td, th), llat(t, \lambda, td, th)]} \psi_{\delta_0, \sigma_\Delta}(\delta) d\delta \right) d\lambda$$

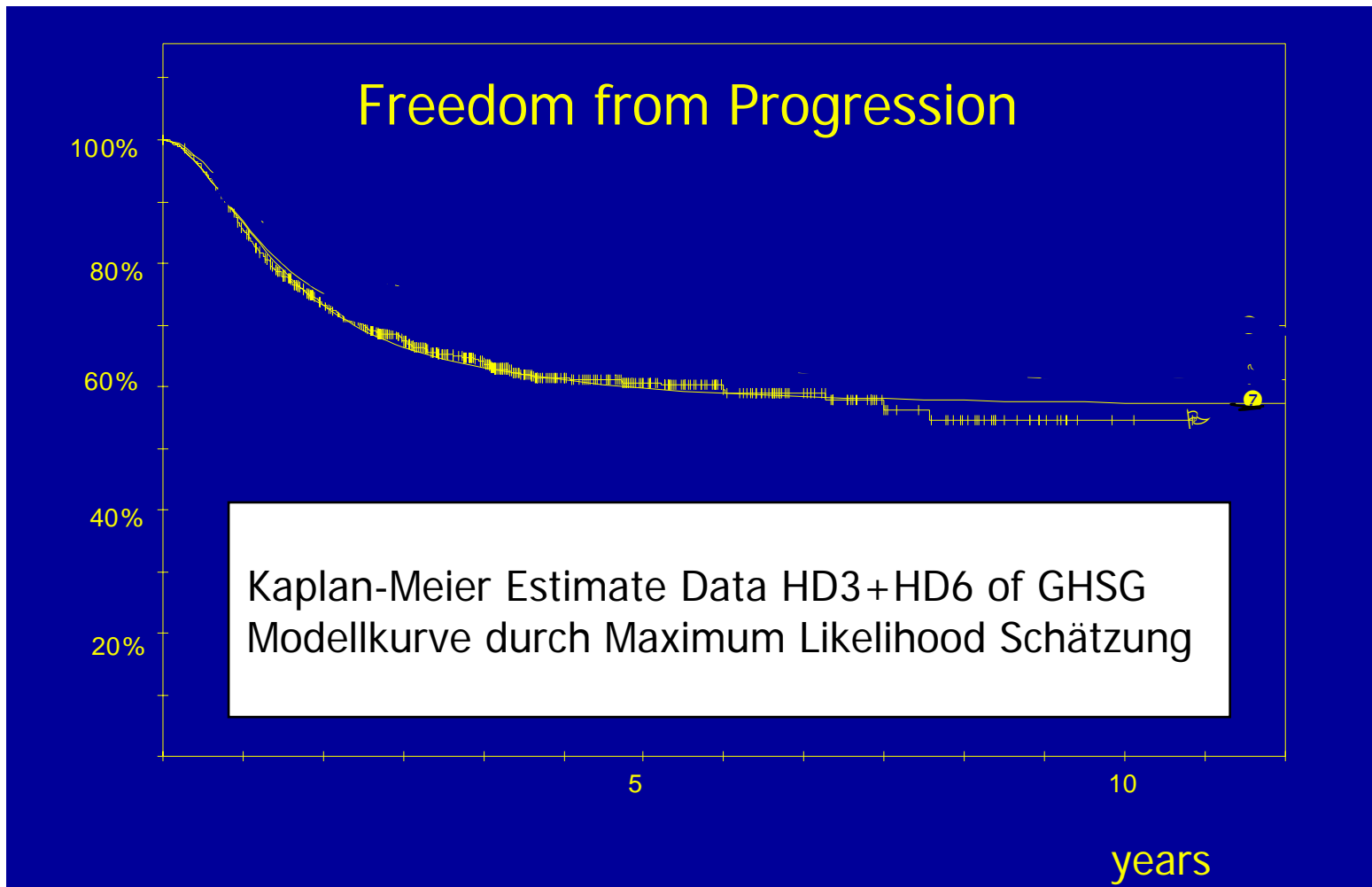
- Log effektive Dosis:

$$led = \ln \left(\frac{\text{totale_dosis}}{\left(1 + \frac{\text{therapiedauer}}{\text{latenzzeit}} \right)} \right)$$

Korrekturfaktor fürs
Nachwachsen in Therapiepausen

- Parametrische Verteilungsannahmen
 - $\phi(\lambda)$ lognormal
 - $\psi(\delta)$ extreme value

GSM kann an klinische Daten gefittet werden



Generalised Skipper Model (GSM)

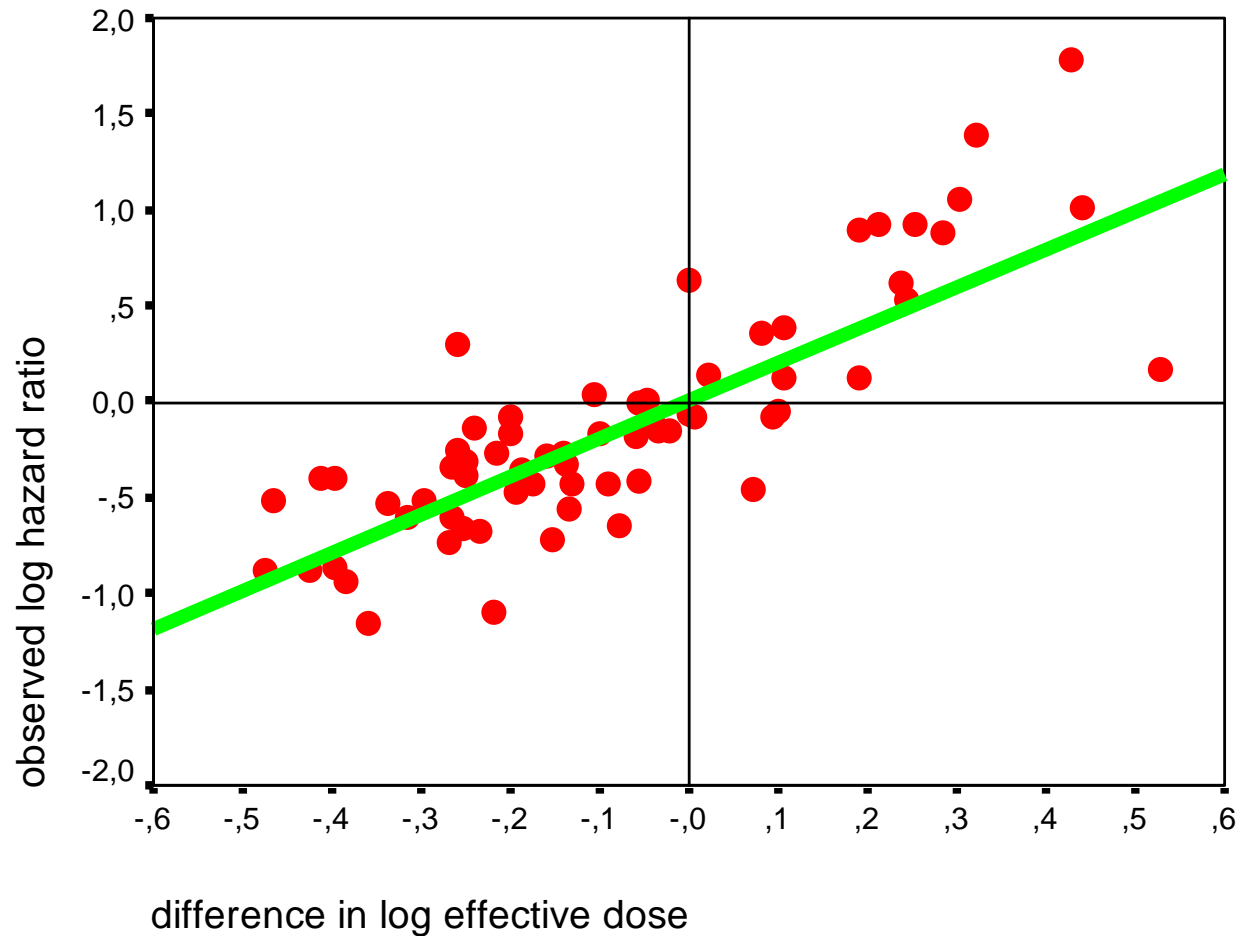
- Linearisierung: PFS Plateau \approx linear in $\text{led}(\lambda_*, t_d, t_h)$
 $\lambda_* = \ln(\text{"typische Latenzzeit } L\text{"})$
- Empirisch: HD: $L \sim 385\text{d}$ aNHL: $L \sim 132\text{d}$
(66d bei hohem Risiko!)
- Meta-Regressionsgleichung für log hazard ratio:
$$\text{Ihr}(\text{arm1}, \text{arm2}) \approx g * (\text{led}(\text{arm1}) - \text{led}(\text{arm2}))$$
- Nicht-lineare Regression (z.B. in WINBUGS)

Schätzer Hodgkin Lymphom

Datenstand 1998

				95% CI: lower	higher
g	2,0			1,8	2,3
L	385	d		262	585
	mg/m2				
BCNU	105			80	135
BLEO	21			13	35
CCNU	52			42	62
CHL	68			52	90
CYCLO	1476			780	3260
DTIC	no estimate			1600	infinity
DOXO	25	per def.		n.a.	n.a.
EPI	44			32	61
ETOP	495			290	880
MITOX	no estimate			81,00	infinity
MUSTA	13			10	16,00
PRED	560			400	810
PROCA	1150			924	1420
STREP	1615			967	2931
VINBL	6,8			5,0	9,6
VINCR	2,7			1,9	4,0

Meta-analysis of 68 randomised comparisons in Hodgkin's disease

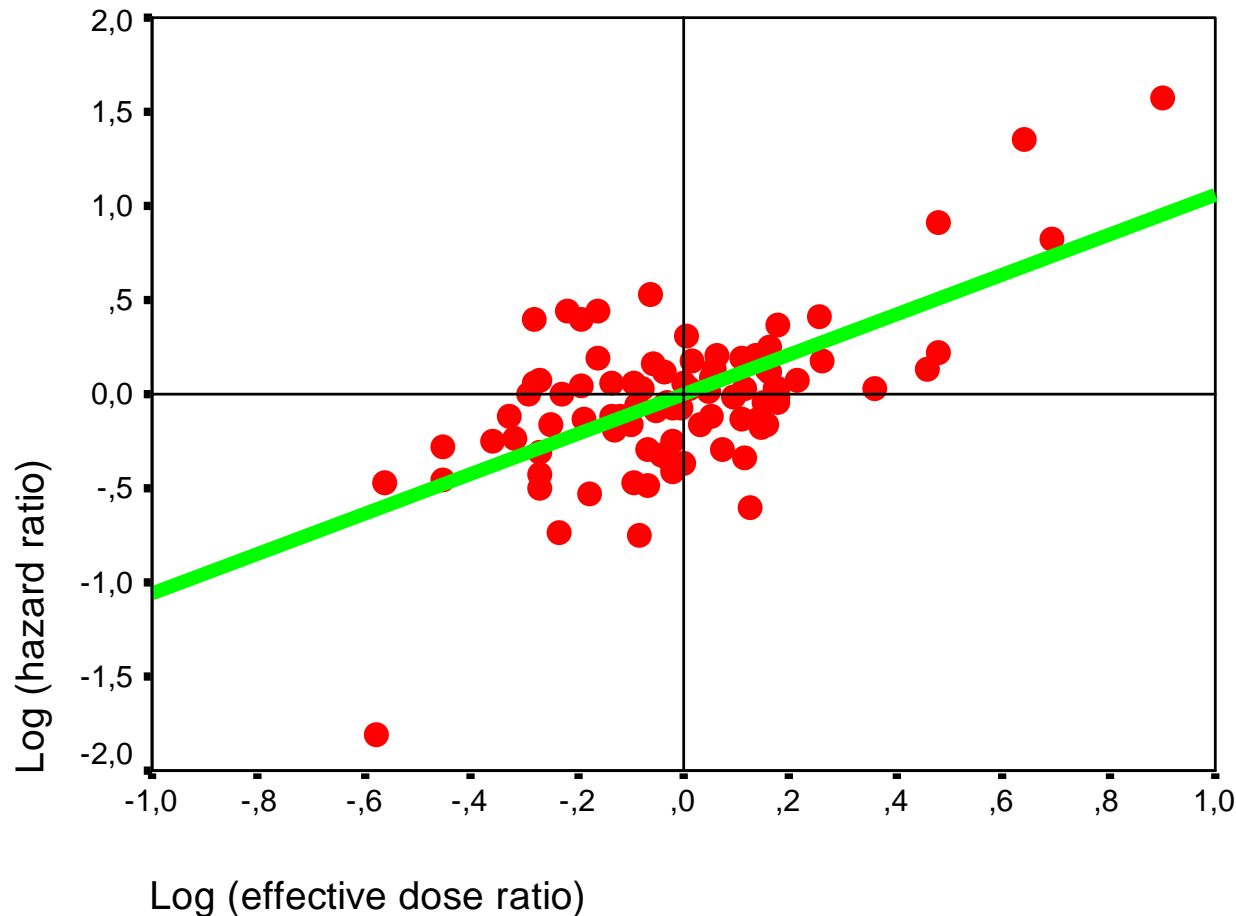


regression w eighted by # events

Bayesian drug w eights

Meta-analysis of 78 randomised comparisons in NHL trials

NHL model-based meta-analysis



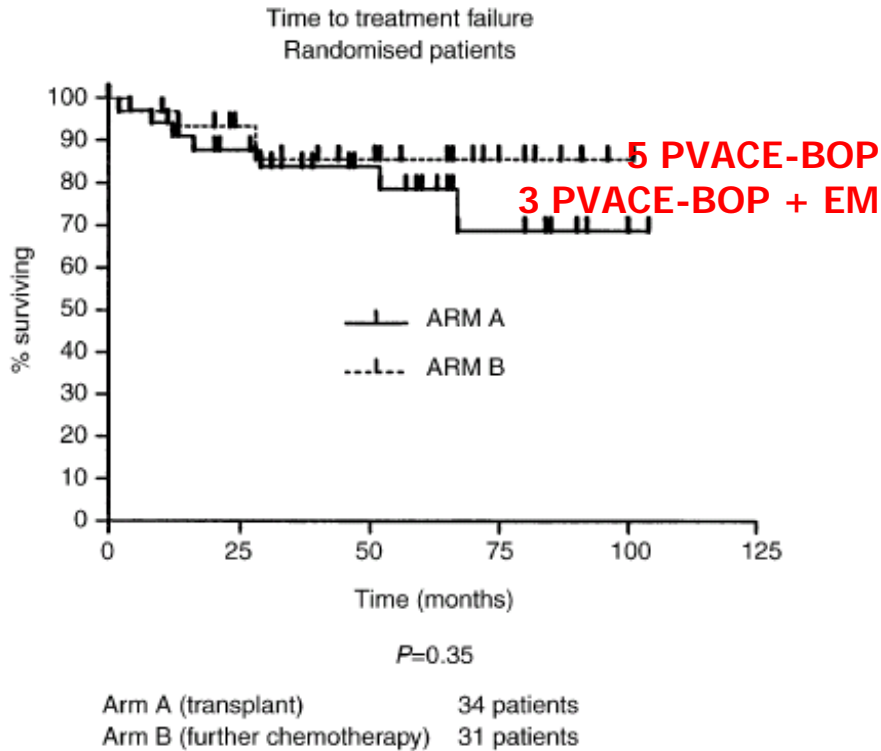
Anwendungen des Modells

- Studienplanung für GHSG und DSHNHL
(-> nächster Vortrag: Löffler)
- Vorhersage bzw. Interpretation von **neuen** Studienergebnissen anderer Studiengruppen

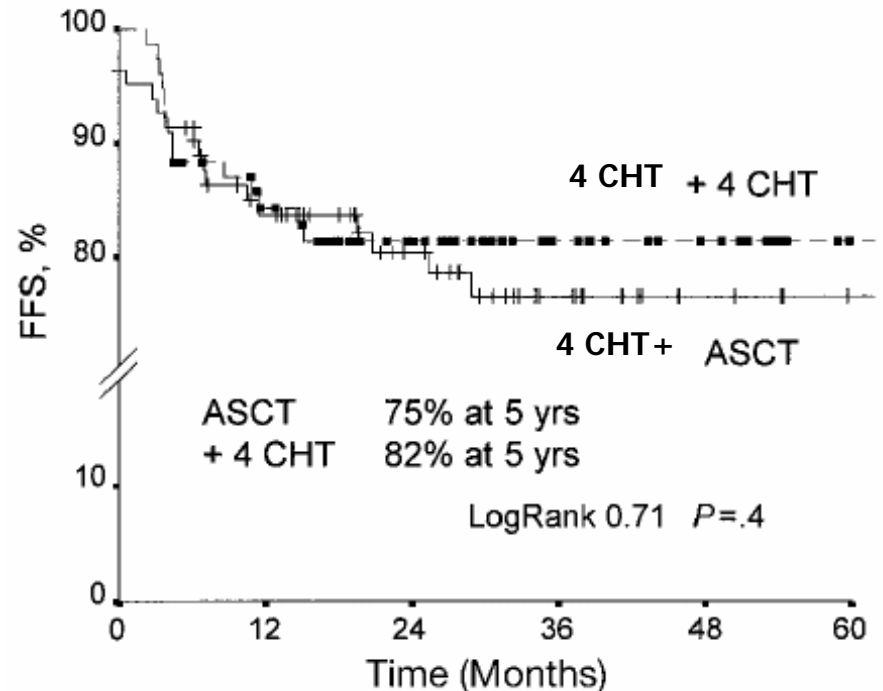
Vorhersagen von Studienergebnissen

SNLG		HD.III								
	weights	5 PVACE-BOP			3 PVACE_BOP + EM					
		mg/m2	#shots		mg/m2	#shots				
ChI	78	6	70	5,38	6	42	3,23			
VBL	9,3	6	5	3,23	6	3	1,94			
PROC	1235	100	70	5,67	100	42	3,4			
PRED	574	23	70	2,8	23	42	1,68			
A	25	25	5	5	25	3	3			
O	3,65	1,2	5	1,64	1,2	3	0,99			
ETOP	491	§ 300	5	3,05	§ 300	3	1,83			
BLEO	18	6	10	3,33	6	6	2			
ETOP	491				1600	1	3,26			
MELPH	20 ?[14-48]	0			120	1	6			
		TotalDose:		30,1			27,3			
		Duration		28 weeks			21 weeks			
		Latancy time		114 weeks						
		(1+duration/latency):		1,25			1,18			
		Effective Dose:		24,2			23,1			
		* Transformed to mg/m2 assuming an average 1.73 m2 body surface								
		§ Assuming 50% bioavaliability of oral etoposide								
		? 2 Stanford trials suggest about 20-23; Hryniuk reports 18 CI:[14-48] in an unpublished draft in breast cancer.								

Spätere Publikationen



Proctor 2002

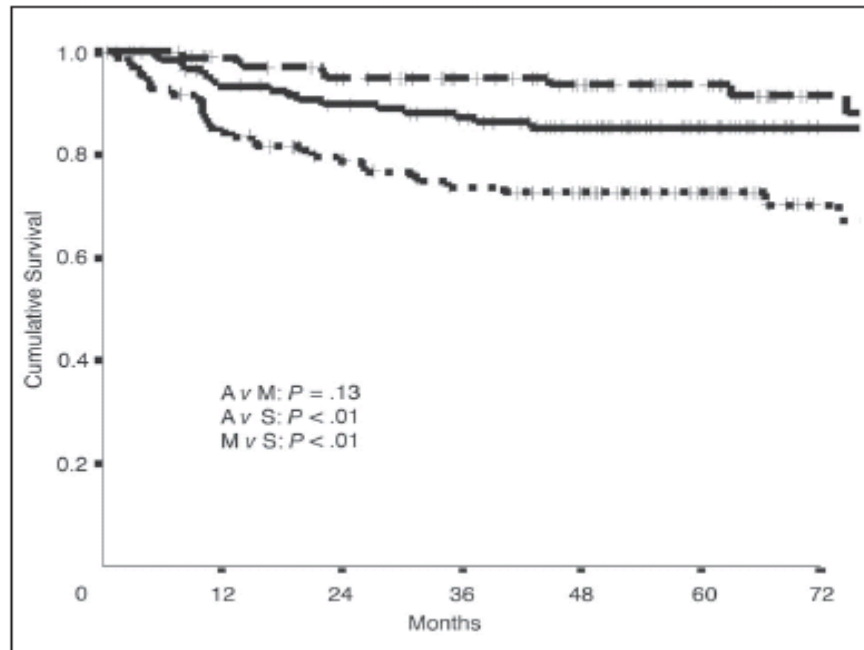


Federico 2003

Hochdosischemotherapie substituiert für 2-4 konventionelle Zyklen
führt zu geringerer effektiven Dosis!

Interpretation von Studienergebnissen

Intergruppo Italiano Linfomi (Gobbi 2005)



	ed	FFP5yr
■ Stanford V	15.7	0.73
■ 6 AbVD	17.4	0.85
■ 6 MOPPEBVCAD	29.8	0.94

Vgl. Editorial: Carde 2005

UK Lymphoma Group LY09 Johnson 2005

	ed	FFP3yr
■ 6 ABVD	19.9	0.74
■ 6 ChIVPPEVA	24.4	0.84
■ -----		
■ 6 ABVD	19.9	0.79
■ 3 (ChIVPP-PABIOE)	21.9	0.80

Vgl. Editorial: Carde 2005

Zusammenfassung

- Modellbasierte Metaregression
 - Interpretation der publizierten Evidenz
 - Hilfsmittel der Studienplanung
 - Vorhersage bzw. Interpretation von Studienergebnissen
- Guter Fit bzw. Vorhersage von Studiendaten beim Hodgkin-Lymphom
- **Alle Modelle sind falsch** – Manche sind nützlich!