



Lilly

アダプティブシームレスⅡ/Ⅲ相 試験(AWARD-5)

日本イーライリリー 西山 智
2015年3月4日

第2回 データサイエンスラウンドテーブル会議
Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

アウトライン

① 背景

- 開発戦略上の条件
- AWARDプログラム

② 試験デザイン & 試験特性

- 試験デザイン概要
- シミュレーション
- 中間解析データの流れ

③ 結果 & まとめ

- 中間解析結果
- まとめ

デュラグルチド(GLP-1受容体作動薬) Ⅱ相試験開始前の状況

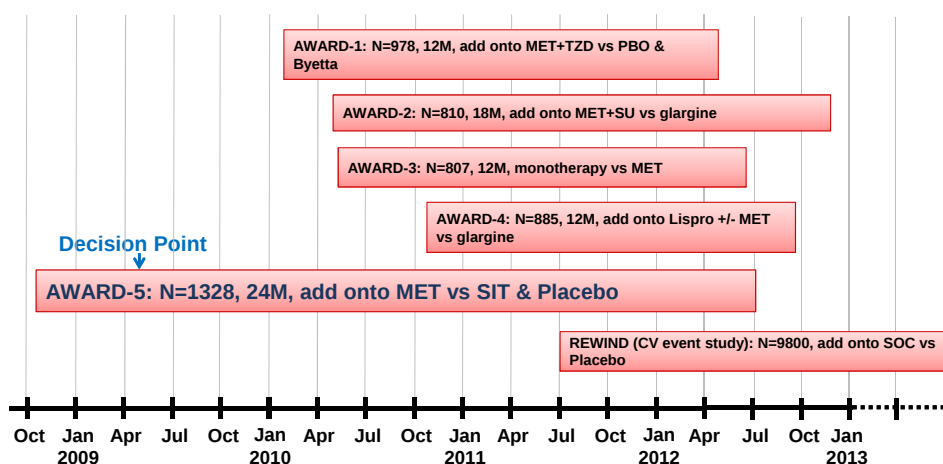
- 目的
- 試験計画の条件
- 7用量の試験の必要性
- 予算とタイムラインの制約

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

3

AWARD: Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide in Diabetes



FPV=first patient visit; LPV=last patient visit; N=number of patients randomized

AWARD1~5: FDA, EMA 承認申請に用いた外国3相試験

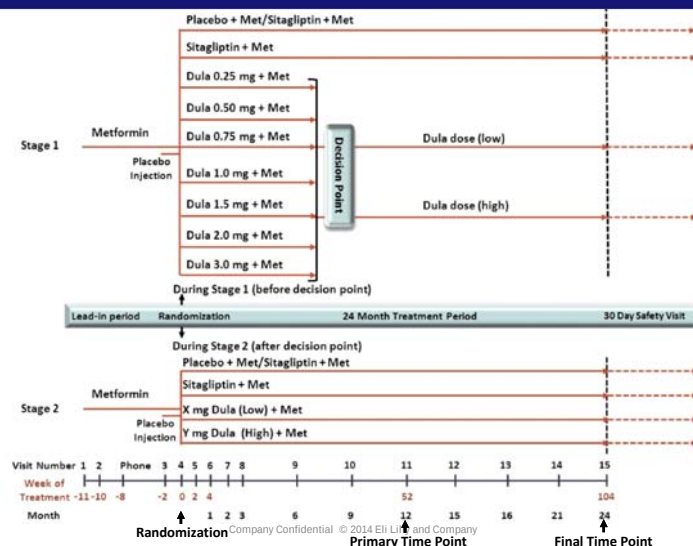
2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

4

AWARD-5 デザイン

3つのアダプティブな特徴 : inferentiallyシームレスⅡ/Ⅲ相; アダプティブランダム化; 症例数再算定



2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

5

目的

- Decision point(DP)で、以下のデュラグルチド2用量の決定：
 - DP以前(ステージ1)に開始した被験者についてDP以降も継続する用量。その他の用量は中止。
 - DP以降(ステージ2)も割付する用量
 - 他の複数の3相試験に用いる用量
- 52週時のHbA1c変化量について、上記で選択した2用量のうち高用量のデュラグルチドのシタグリプチンに対する非劣性(非劣性マージン0.25%)の検証
- 解析モデル
 - ANCOVA, Last Observation Carried Forward
 - 有意水準: 片側0.02(保守的に第1種の過誤確率0.025を保証)

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

6

アウトライン

① 背景

- 開発戦略上の条件
- AWARDプログラム

② 試験デザイン & 試験特性

- 試験デザイン概要
- シミュレーション
- 中間解析データの流れ

③ 結果 & まとめ

- 中間解析結果
- まとめ

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

7

2ステージデザイン

ステージ1 ($n \leq 400$)

- デュラグルチド7用量($d_1, \dots, d_7$)、プラセボ、シタグリプチン
- burn-in period: 1群5例まで
- アダプティブランダム化 (burn-in以降、2週毎)
- 200例割付以降、決定ルールの評価(2週毎)
 - 用量選択、ステージ2開始
 - futility 中止
 - ステージ1継続

オペレーショナルチャレンジ

- 最適なアダプティブランダム化パフォーマンス達成のために、5~8例/週の割付、隔週の解析・割付確率の更新及び決定ルールの評価
- 大きな計算量を要する結果をタイムリーに得るため、コンピュータ専門ベンダーに依頼
- 治験薬準備
- 同意文書(早期中止あり得る、割付確率の変動など)
- 国際共同試験

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

8

2ステージデザイン(続き)

ステージ2

- デュラグルチド2用量(あるいは1用量)、プラセボ、シタグリプチン
- 70%以上の症例数
- 固定割付確率、固定症例数
- 被験者の試験スケジュールはステージ1と同じ

最終解析

- ステージ2に移行した全群の両ステージのデータを対象
(inferentially シームレス)
- 事前のシミュレーションで、第1種の過誤が制御されることを確認

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

9

期待する薬剤プロファイル

Profiles	A1C Effects	Body Weight*	Cardiovascular Effects*
Profile 1	Superior to SITA at 52 weeks	Weight neutral	PR ≤ 5 bpm, DBP ≤ 2 mm Hg
Profile 2	≥1.0% change from baseline at 52 weeks and noninferior to SITA	Weight neutral	PR ≤ 5 bpm, DBP ≤ 2 mm Hg
Profile 3	Noninferior to SITA at 52 weeks	Weight benefit of ≥ 2.5 kg at 26 weeks	PR ≤ 5 bpm, DBP ≤ 2 mm Hg

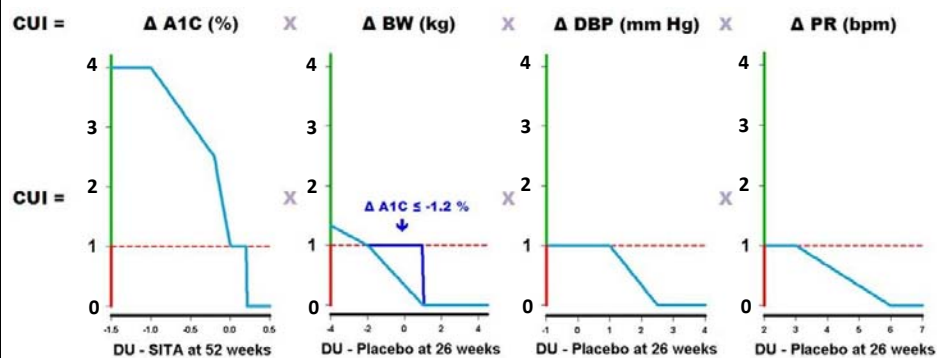
*Change relative to placebo at 26 weeks; A1C = hemoglobin A1C; DBP = diastolic blood pressure; PR = pulse rate; SITA = sitagliptin.

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

10

Clinical Utility Index (CUI)

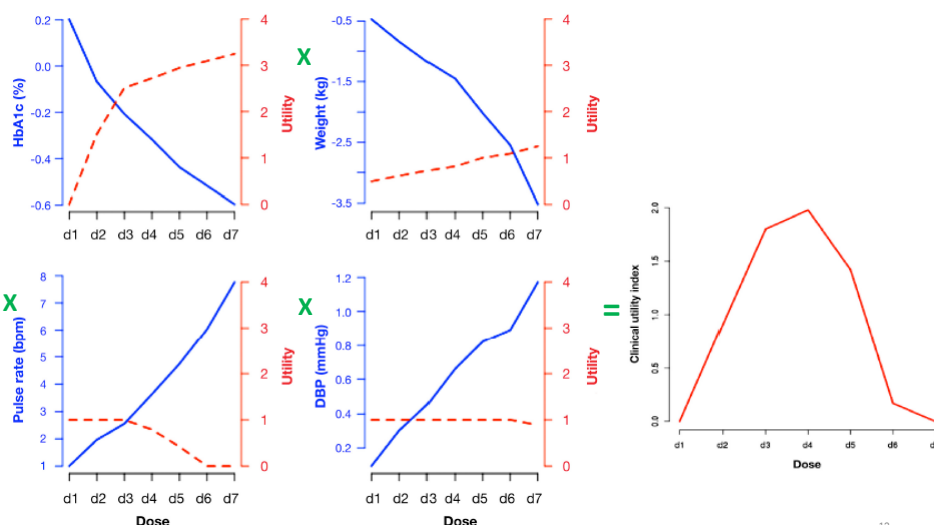


2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

11

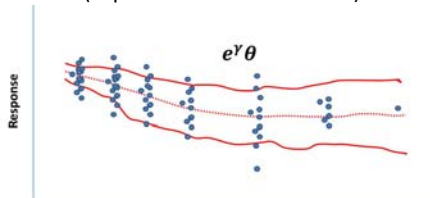
各コンポーネントutility値と対応するCUI (計画時の尤もらしい予想プロファイルに基づく)



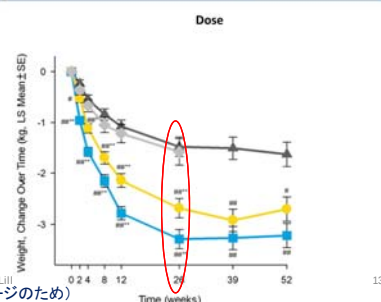
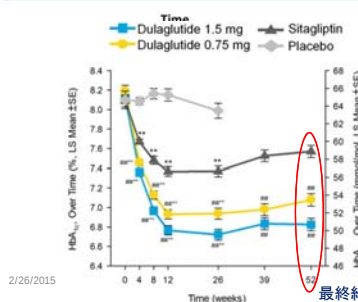
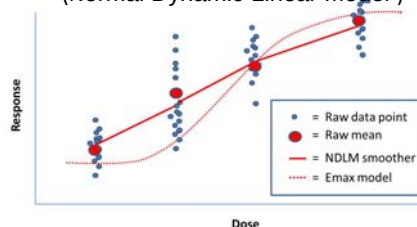
12

予測モデル

時系列プロファイル
(Exponential Growth Model)



用量反応
(Normal Dynamic Linear Model)



2/26/2015

最終結果(データメーションのため)

Confidential © 2014 Eli Lilly

13

表記法

Item	Contents
MUD	the dose that has the maximum utility based on the current information
Max	the most likely MUD dose
MAD	the lowest dose that has a utility of at least 0.60
PrU(d)	probability that dose d has a utility of at least 0.60
PMAD(d)	posterior probability that dose d is MAD
PMUD(d)	posterior probability that dose d is MUD
PPNI(d)1 , PPNI(d)2	predictive probability of noninferiority to SITA at 12 months for n = 263 and n = 333 total patients per arm, respectively.
PPSUP(d)1	predictive probability of superiority to SITA at 12 months with n = 263 total patients per arm
N	total sample size across all treatments

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

14

割付確率

The randomization probability for treatment d , r_d , is determined by

$$r_d = \begin{cases} 0.20 & d = \text{placebo or SITA} \\ \frac{h_d + l_d}{\sum_{d=d_1}^{d_7} [h_d + l_d]} (0.60) & d = d_1, \dots, d_7 \end{cases}$$

where

$$l_d = \frac{P_{MAD}(d)}{\sum_{d=d_1}^{d_7} P_{MAD}(d)}, h_d = \frac{P_{MUD}(d)}{\sum_{d=d_1}^{d_7} P_{MUD}(d)}$$

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

15

決定ルール(200 < N < 400)

用量dの中止(futility); $d=d_1, \dots, d_7$

- ① $PPNI(d)_2 < 0.05$
- ② $PrU(d) < 0.05$

ステージ2移行: $PPNI(\text{Max})_1 > 0.85$ かつ $PrU(\text{Max}) > 0.60$ となる
Max用量及び下記条件満たす低用量

- ① $PrU(d) > 0.60$ かつMaxの半量を超えないMaxの次の用量
- ② Max未達すべてが用量の中止条件に該当する場合、2つめの用量を設定しない

- ステージ2移行基準に合致するまでステージ1を継続し、隔週で評価(ただしN=400まで)

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

16

症例数再算定

- ① $PPSUP(d)_1 > 0.85$ のとき、試験全体で1群あたり $n=263$ 、それ以外は $n=333$ となるようステージ2の症例数を定めた
 – 結果的に $n=263$
- ② 各群の70%以上をステージ2症例とした

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

17

固定デザインとの比較

固定デザイン

- ① 5群: 被験薬 4用量 + プラセボ
- ② 1群50例 ($N = 250$)
- ③ 脱落無し
- ④ 投与期間: 12週、26週

結果: 同じPDモデル (HbA1c, BW, DBP, PR) に基づいて

- ① 固定デザイン: 12週 6%、26週 12% で基準に合致する用量を選択
- ② アダプティブデザイン: 89% で基準に合致する用量を選択 (平均投与期間 57 ± 15 週、平均合計例数 282 ± 74 例; ただし、割付スピード5例/週、脱落率20%)

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

18

第1種の過誤: 広範なシミュレーション

- Simulated Truth (virtual patient responses)
 - All from different models than those used in the adaptive design
 - Pharmacodynamic Models (most likely, optimistic, pessimistic)
 - Empirical Statistical Models
 - Alternative & Null Hypothesis
 - Define grid in the Null Space
- Simulated Range of Enrollment Rates
 - Slowest plausible to fast
- Simulated extensive drop-out patterns
 - Missing at random
 - Missing NOT at random
 - Informative drop out

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

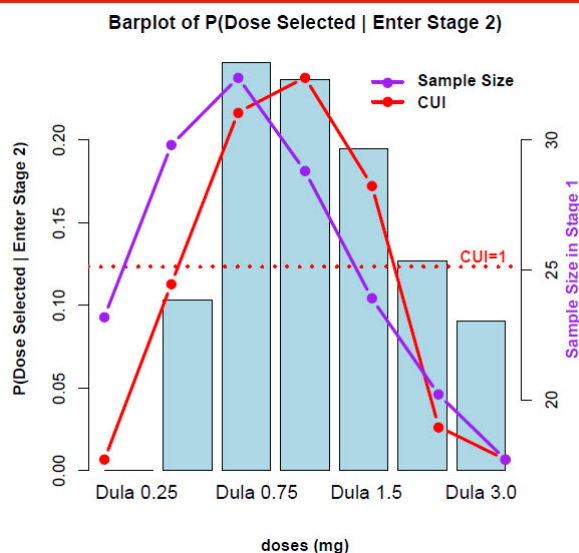
19

第1種の過誤

- Simulations demonstrated the type I error rate was well controlled
- No Dropouts
 - Design is very conservative
 - All estimates were at least 2 standard errors below the targeted 0.025
- Dropouts
 - Dropouts induced bias due to LOCF in fixed & adaptive seamless design
 - Adaptive design did at least as well as or better than fixed design
 - Conservative adjustment in adaptive design help to mitigate bias due to LOCF

Remains an outstanding need: Acceptance of type 1 error control through simulation in adaptive and nonadaptive designs.

シミュレーション(シナリオの1例)



規制当局からのフィードバック

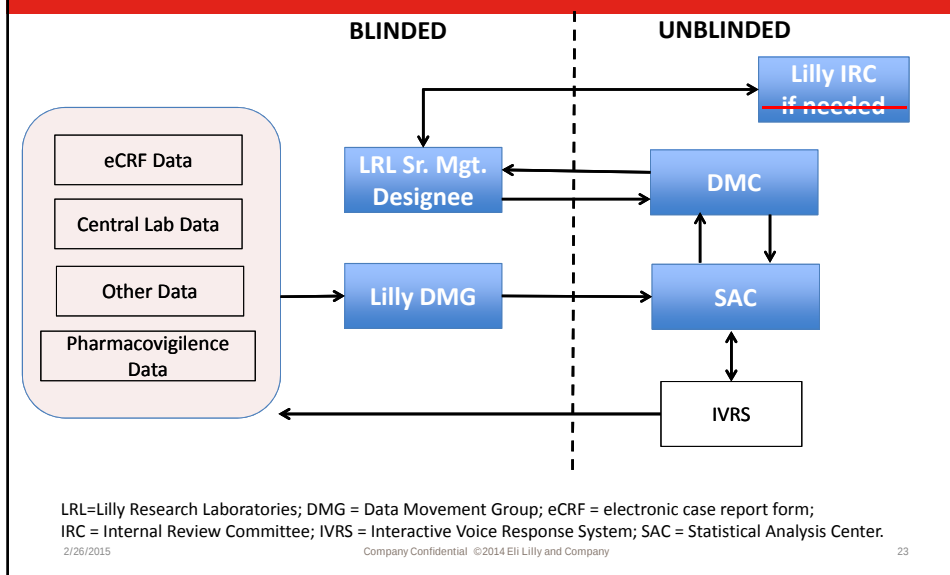
FDA

- ターゲットプロファイルの修正
- 2用量とすること
- メトフォルミン併用の用量反応についての懸念
- ステージ2データのみに基づく最終解析(operationally シームレス)、70%以上の症例をステージ2で登録

EMA

- AWARD-5は用量選択試験として受け入れられる
- 両ステージデータに基づく最終解析(inferentially シームレス)は受け入れられる、ただし...

中間解析データの流れ



SAC&Lillyメンバー構成

役割	役職、所属
Lead SAC statistician for stage 1	University of XXX
Back-up SAC Statistician for stage 1	XXX Consultants
Lead SAC Statistician for Stage 2	XXX Corporation
Adaptive Algorithm Processing	XXX Computer Services
Back-up Adaptive Algorithm Processing	XXX Computer Services
LRL Senior Management Designee	MD - VP, Global Regulatory Affairs
IRC member	MD – Senior Medical Director, Endo Research
IRC member	MD – VP, Endo and CV Research
IRC member	MD – VP Brand Development Platform Leader CV/Acute Care
IRC Chair	Senior Research Fellow, Statistics

2/26/2015

Company Confidential ©2014 Eli Lilly and Company

24

アウトライン

① 背景

- 開発戦略上の条件
- AWARDプログラム

② 試験デザイン & 試験特性

- 試験デザイン概要
- シミュレーション
- 中間解析データの流れ

③ 結果 & まとめ

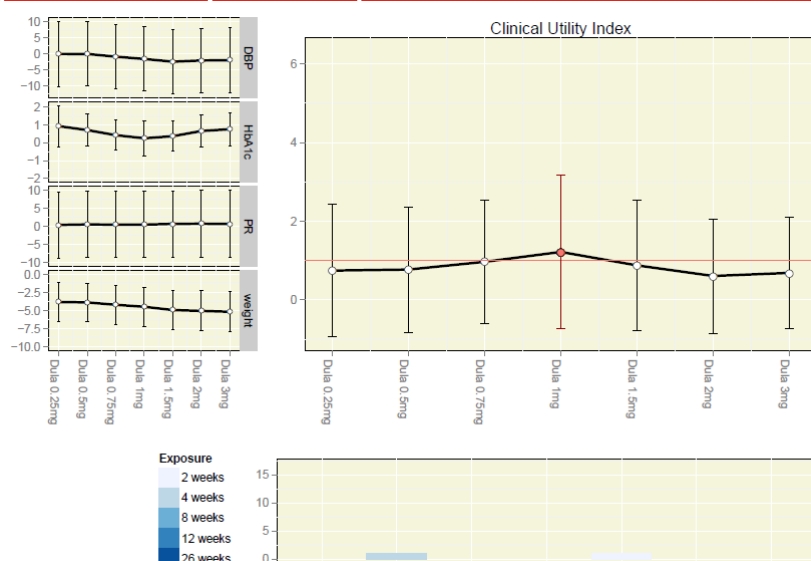
- 中間解析結果
- まとめ

2/26/2015

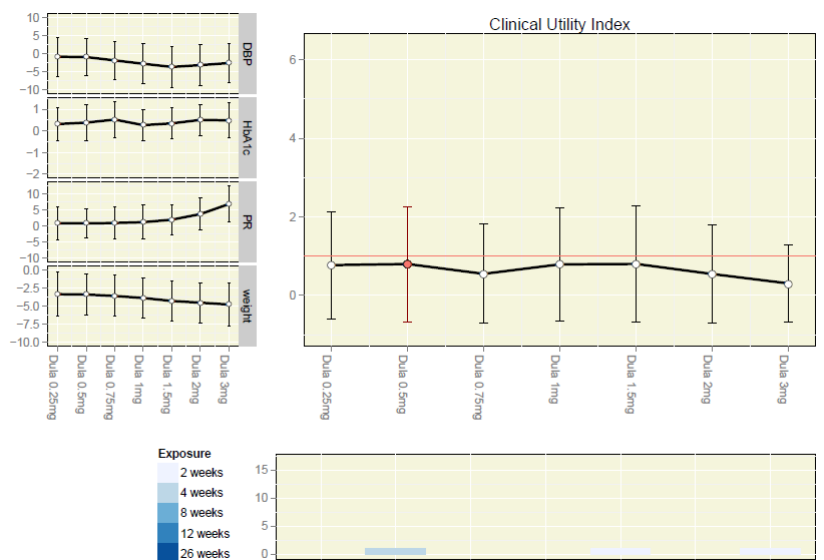
Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

25

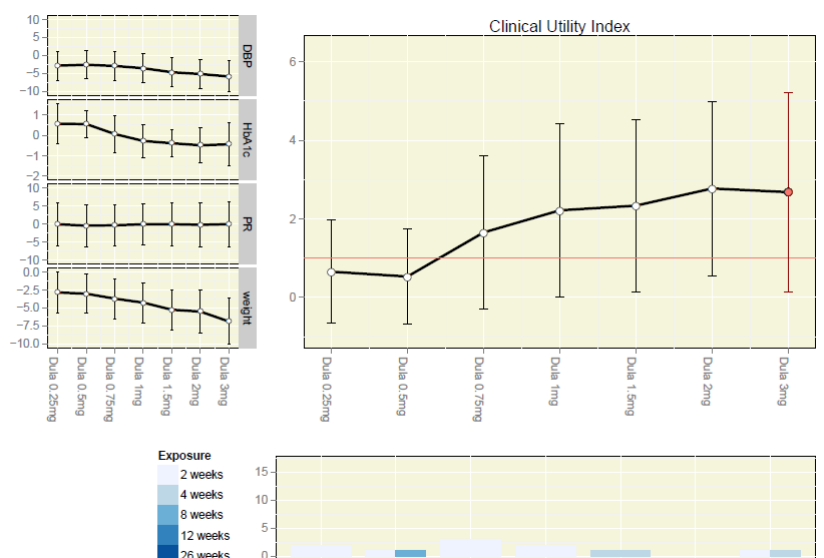
Interim #1: November 19, 2008 (Burn-in period)



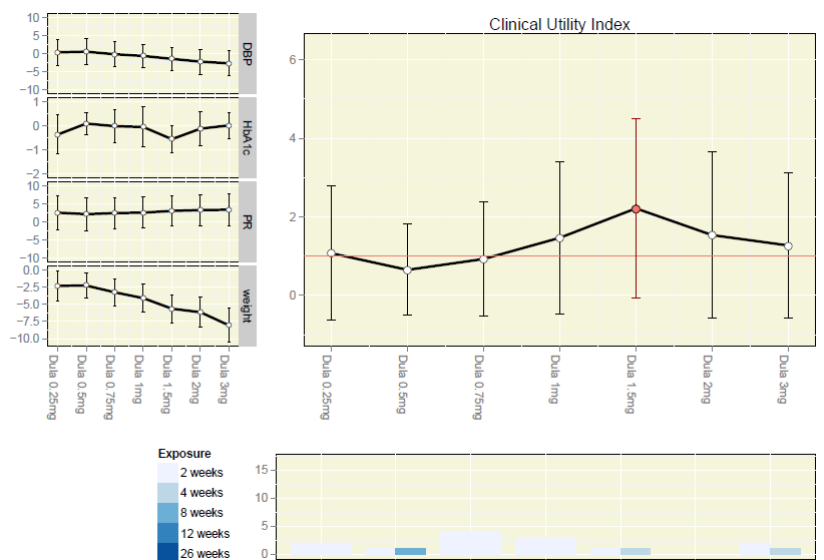
Interim #2: November 26, 2008 (Burn-in period)



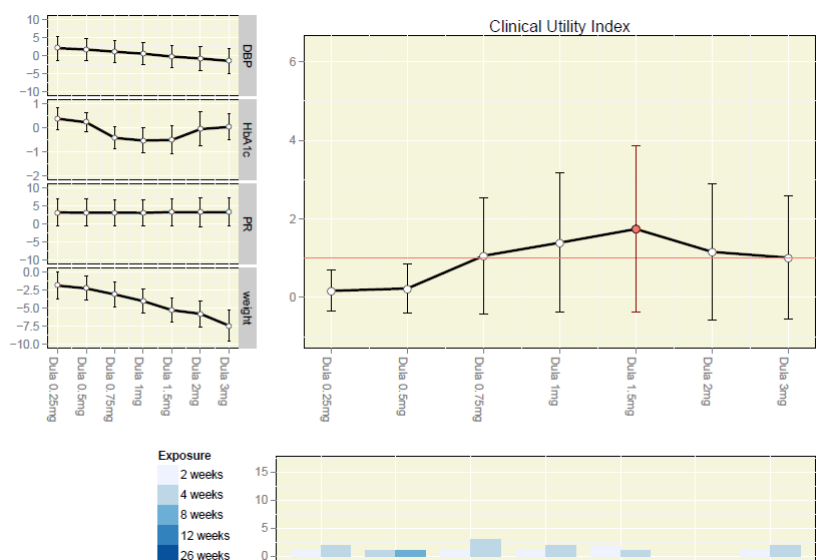
Interim #3: December 3, 2008 (Burn-in period)



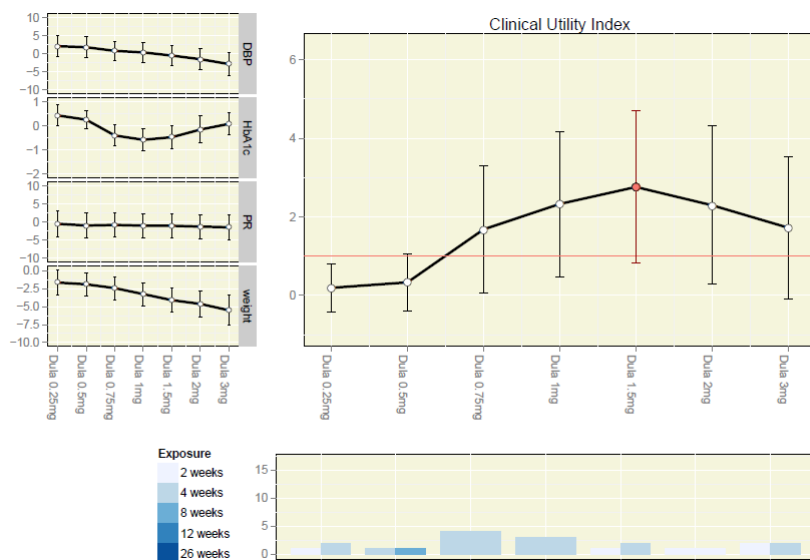
Interim #4: December 10, 2008 (Burn-in period)



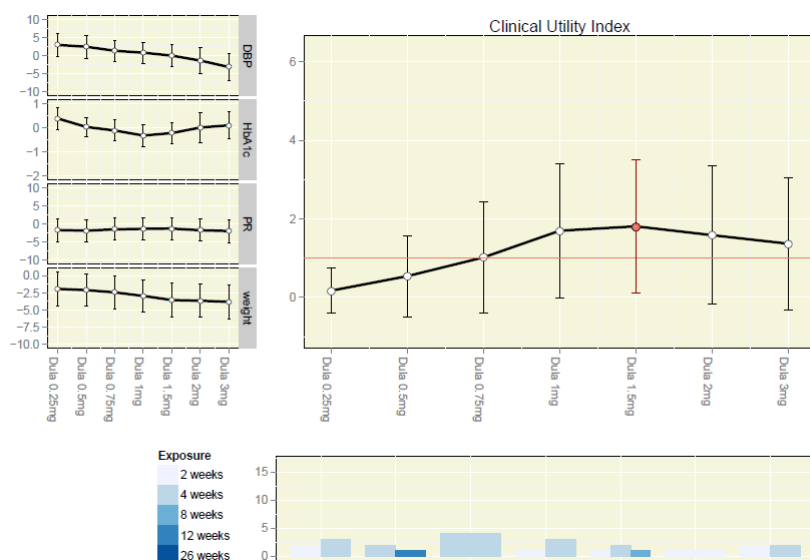
Interim #5: December 17, 2008 (Burn-in period)



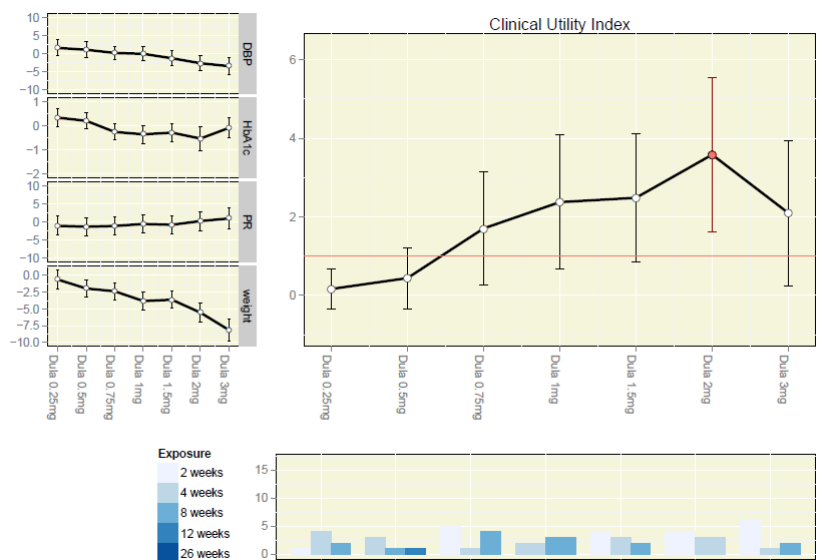
Interim #6: December 24, 2008



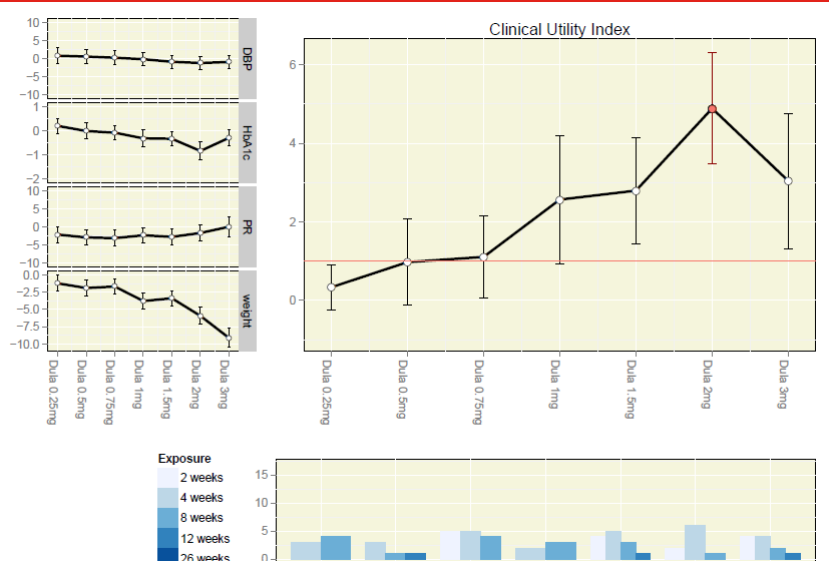
Interim #7: January 7, 2009



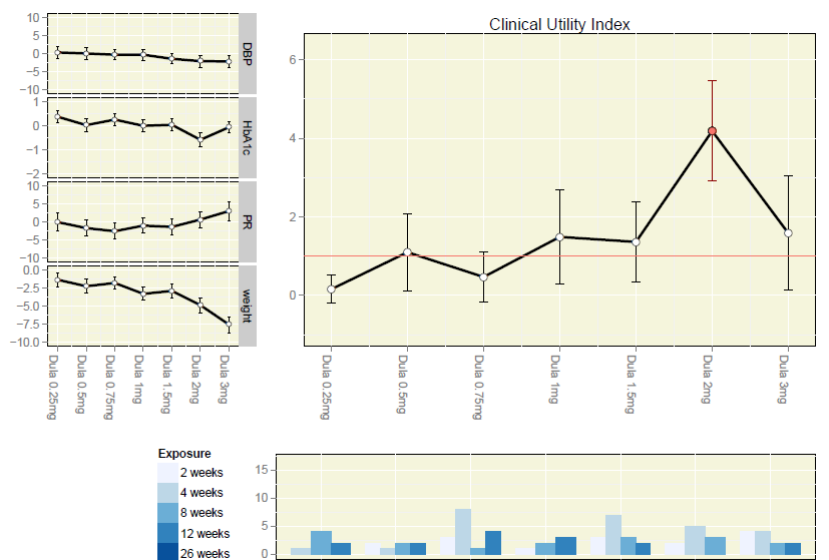
Interim #8: January 21, 2009



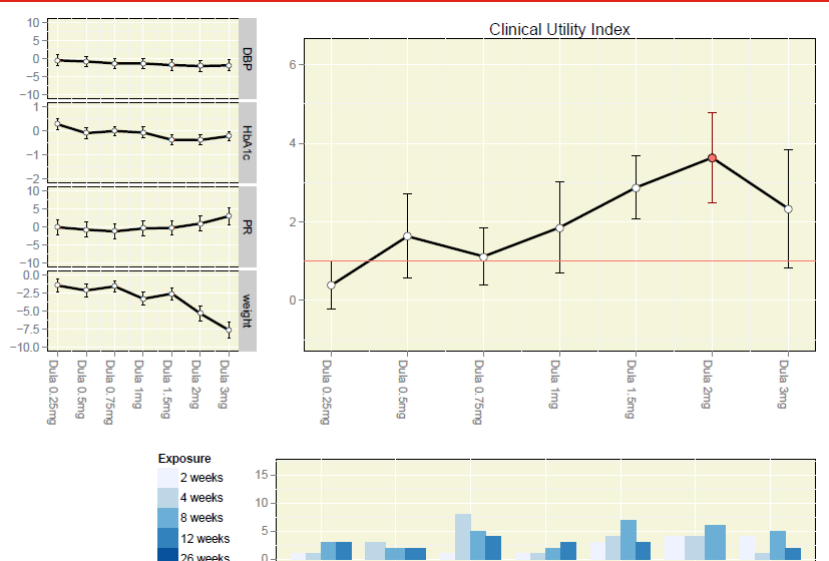
Interim #9: February 5, 2009



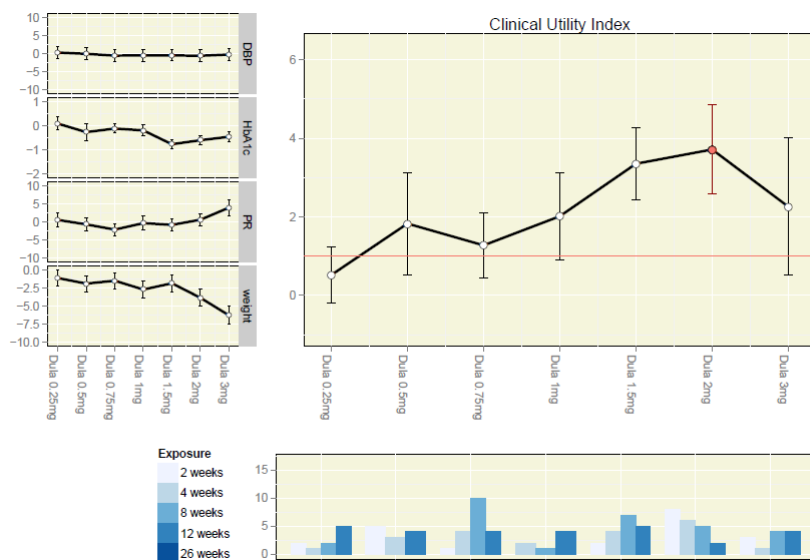
Interim #10: February 18, 2009



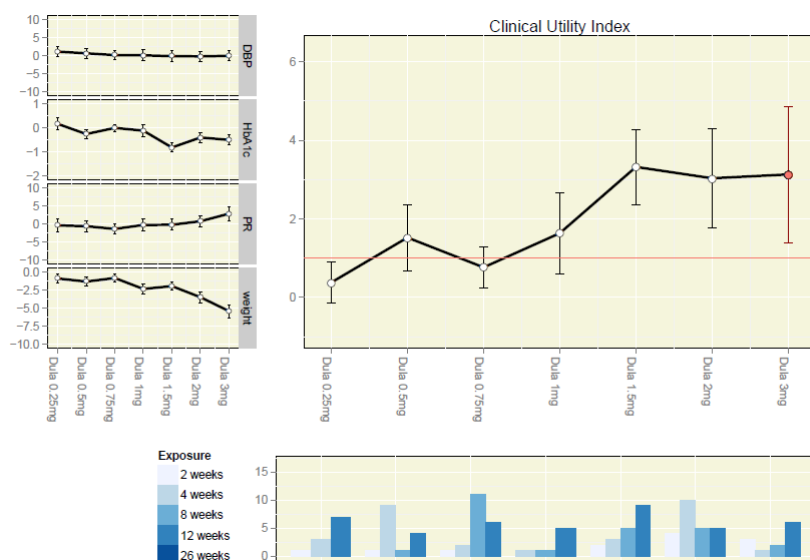
Interim #11: March 4, 2009



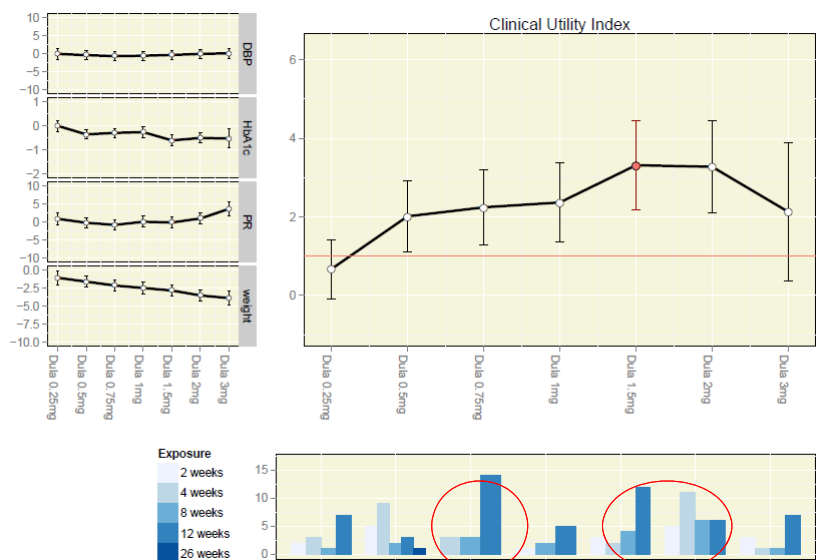
Interim #12: March 18, 2009



Interim #13: April 1, 2009



Interim #14: April 15, 2009

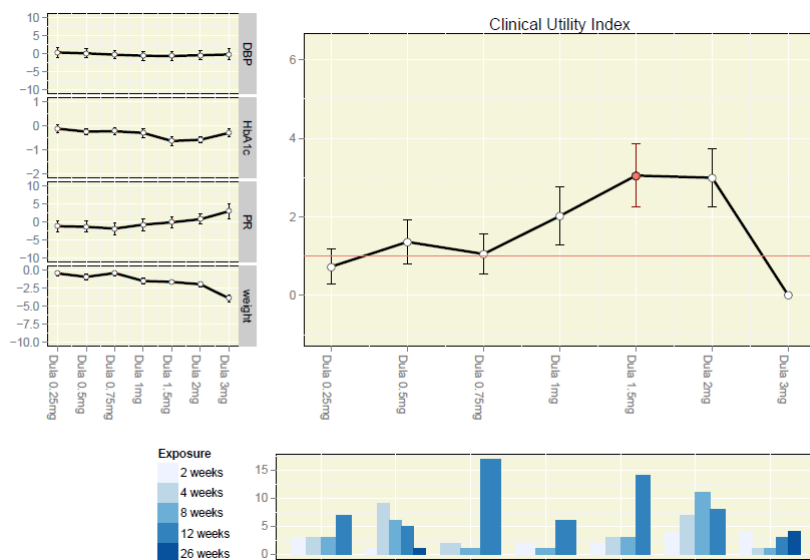


Interim #14: April 15, 2009

デュラグルチド3mgの中止

- ① DMC勧告(膵酵素と脈拍に関する安全性の懸念)
- ② Senior management designee (blinded)
- ③ Lilly Internal Review Committee (IRC)

Interim #15: April 29, 2009



Decision Point

- ① April 29: アルゴリズムが2用量 (1.5 mg, 0.75 mg) を選択
- ② May 8: DMCが用量選択の勧告
- ③ May 13: IRCがDMC勧告を支持

DP時のデュラグルチド平均投与期間 **11.1 ± 7.5週**

まとめ

アダプティブランダム化

- より有望な有効性・安全性プロファイルの用量に多くの被験者の割付が可能
- より多くの用量群の評価が可能
- より効果的な決定(用量選択、futility)

シームレスデザイン

- データをより有効に活用
- タイムラインの短縮("white space"の削減)
- 長期安全性データの速やかな収集に貢献

Clinical Utility Index (CUI)

- アダプティブランダム化、用量選択の性能に影響⇒適切に決められるか？
- 他の第2/3相の事例では？
 - ・ Inferentially シームレスとしてFDAに受け入れられたCOPD対象試験

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

43

A FDA review comment

MEDICAL REVIEW report Page 39

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125469Orig1s000MedR.pdf)

The sponsor's rationale for this design was "efficient use of patient safety and efficacy data to characterize the dulaglutide dose-response relationship and to improve data-driven decisions to select doses that possessed the most acceptable efficacy and safety profile; permitted a single trial to combine objectives traditionally addressed in separate trials. This design was implemented to enable seamless transition between the 2 randomization schemes and inclusion of all randomized patients assigned to the selected dulaglutide doses and the comparator arms into the final analyses."

The sponsor was informed that FDA would only consider the stage 2 analyses for confirmatory inference and viewed stage 1 as exploratory with the potential for selection bias (see IND 070930, FDA correspondence dated January 17, 2008).

2/26/2015

Company Confidential © 2014 Eli Lilly and Company

44

参考文献

- Kimberly Spencer, Kelly Colvin, Brad Braunecker, Marcia Brackman, Joyce Ripley, Paul Hines, Zachary Skrivaneck, Brenda Gaydos, and Mary Jane Geiger, Operational Challenges and Solutions with Implementation of an Adaptive Seamless Phase 2/3 Study. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(6):1296-1304.
- Zachary Skrivaneck, Scott Berry, Don Berry, Jenny Chien, Mary Jane Geiger, James H. Anderson, Jr., Brenda Gaydos. Application of Adaptive Design Methodology in Development of a Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Analog (Dulaglutide): Statistical Design and Simulations. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(6):1305-1318.
- Mary Jane Geiger, Zachary Skrivaneck, Brenda Gaydos, Jenny Chien, Scott Berry, Donald Berry, and James H. Anderson, Jr. An Adaptive, Dose-Finding, Seamless Phase 2/3 Study of a Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Analog (Dulaglutide): Trial Design and Baseline Characteristics. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6(6):1319-1327.
- Zachary Skrivaneck, Brenda L Gaydos, Jenny Y Chien, Mary Jane Geiger, Michael A Heathman, Scott Berry, James H Anderson, Thomas Forst, Zvonko Milicevic, Donald Berry. Dose-finding Results in an Adaptive, Seamless Trial of Dulaglutide Combined with Metformin in Type 2 Diabetes (AWARD-5). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014.
- Michael Nauck, Ruth S. Weinstock, Guillermo E. Umpierrez, Bruno Guerci, Zachary Skrivaneck, and Zvonko Milicevic. Efficacy and Safety of Dulaglutide Versus Sitagliptin After 52 Weeks in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-5). *Diabetes Care*. 2014;37(8):2149-58.
- Berry DA, Müller P, Grieve AP, Smith M, Parke T, Blazek R, Mitchard R, Krams M. Adaptive bayesian designs for dose-ranging drug trials. In: Gatsonis C, Kass RE, Carlin B, Carriquiry A, Gelman A, Verdinelli I, West M, editors. *Case studies in bayesian statistics V*. New York: Springer-Verlag; 2001;99-181.
- Peter J. Barnes, Stuart J. Pocock, Helgo Magnussen, Amir Iqbal, Benjamin Kramer, Mark Higgins, David Lawrence. Integrating indacaterol dose selection in a clinical study in COPD using an adaptive seamless design. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;23:165-171.