

Interaktion mit der FDA während und nach einem Type C Meeting aus der Sicht eines Statistischen Programmierers

Dieter Hartz, KSFE, 2023

➤ **Type A Meeting:**

Protokoll Assessment Meetings nach Evaluierung des klinischen Studienprotokolls durch die FDA, damit die Produktentwicklung weiter gehen kann.

➤ **Type B Meeting:**

Pre-IND (Investigational New Drug) Application Meeting nach Phase II und vor Phase III Studien

➤ **Type C Meeting:**

alle Meetings außer Type A und Type B. z.B. zur Abklärung der Einreichungsanforderungen mit der FDA

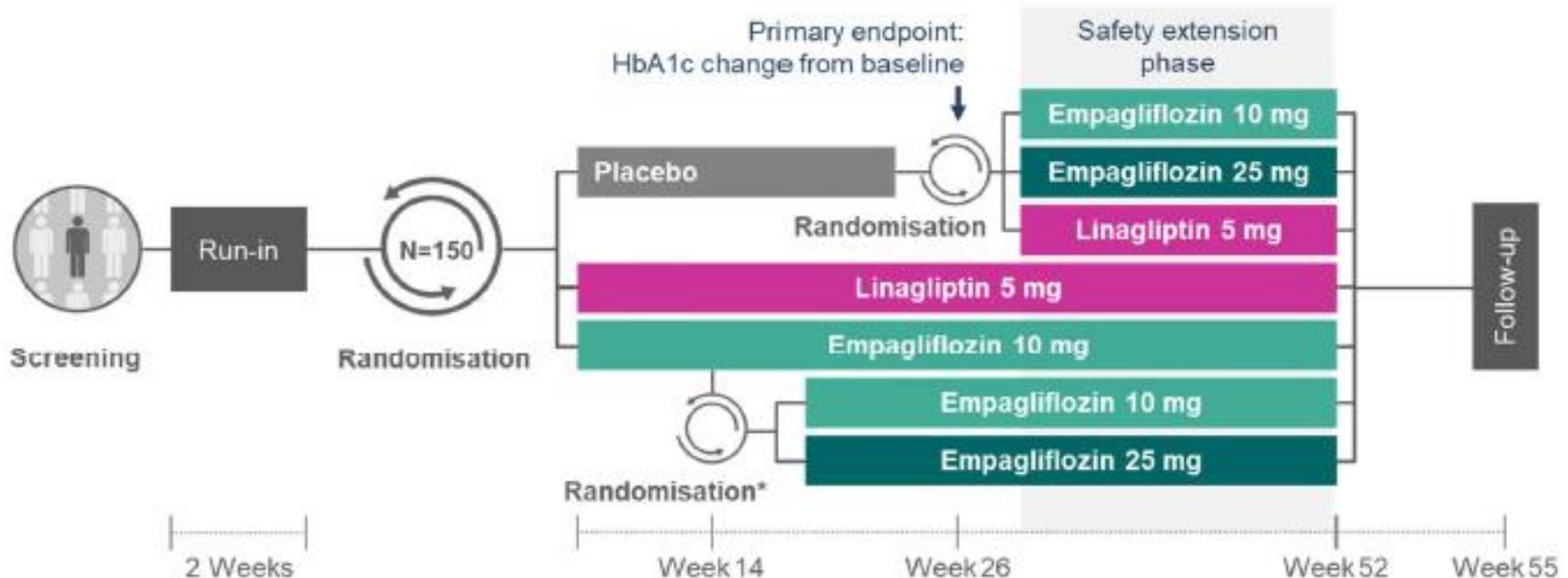
Hierzu wird ein Briefing Paket erstellt, das vorab an die FDA geschickt wird. Die FDA wird gefragt, ob sie diesem zustimmt.

Teil dieses Briefing-Pakets war ein sog. esub (electronic submission) Plan, der gemeinsam vom Data Management und der Programmierung erstellt wurde und in dem detailliert aufgeführt war, für welche Studien welche Lieferungen vom Daten, Programmen, Tabellen, Graphiken, usw. an die FDA eingereicht werden sollten.

Die von der Programmierung vorgesehenen Lieferungen sind unten aufgeführt.

Thema	Vorgesehene Lieferungen
Report	Analyseprogramm des Primären Endpunkts der pivotalen Studie
ADaM	Analysedatensätze für die pivotale Studie und gepoolte Analysedatensätze für die SCS (Summary of Clinical Safety) mit einer weiteren Studie
ADaM	Programme für die ADaM (Analysis Data Model) Datensätze der pivotalen Studie
ADaM	Define.xml für die pivotale Studie incl. ARM (Analysis Results Metadata) des primären Endpunkts und Define.xml für die SCS
ADaM	Je ein ADRG (Analysis Datasets Reviewers Guide) für die pivotale Studie und für die SCS
BIMO	BIMO (Bioresearch Monitoring) Paket der pivotalen Studie

a) DINAMO™



*Re-randomization at Week 14 for patients not achieving HbA1c <7% at Week 12

Primärer Endpunkt: HbA1c [%] change from baseline at Week 26, ANCOVA - multiple imputation with wash-out approach

Thema	FDA Type C Antwort
Report	<ul style="list-style-type: none">➤ Provide clear and well commented analysis programs that you utilized to produce all major tables, graphs, and results for both safety and efficacy.➤ Provide a separate tabular listing to describe the key statistical analysis you have done.
	BI Aktion
	<p>Zusammen mit der Statistik wurden 28 Haupttabellen der Pivotalen Studie (siehe unten) und 14 Haupttabellen der SCS bestimmt und der FDA vorgeschlagen. Problem: BI spezifische kompilierte Makros wurden verwendet → weitere Schritte notwendig</p> <ul style="list-style-type: none">➤ 1 Disposition Tabelle➤ 1 Exposure Tabelle➤ 14 Efficacy Tabellen incl. 13 Key Efficacy Tabellen➤ 12 Adverse Event Tabellen
	FDA Antwort:
	<ul style="list-style-type: none">➤ acceptable

Beispiele: Major Tables and Outcomes

Program Name	Major Table and Outcome	Datasets used	Macros used for calculation
csd-tdisp-tg1.sas	Table 15.1.1: 1 Disposition of patients by randomised treatment group at the initial randomisation – SCR (TG1)	ADSL	<i>%X_TLF_DISP1</i>
csd-texpo-overall-ptyr-tg1.sas	Table 15.1.5: 1 Exposure to study medication up to Wk26 – TS (TG1)	ADSL, ADEXCOMP	<i>%X_TLF_DESC1</i>
csd-ancova-chg-hba1c-tg1.sas	Table 15.2.1.1.1: 1 HbA1c [%] change from baseline at Week 26 – multiple imputation with wash-out approach – mITT (TG1) (OC-AD)	ADSL, ADHBA1C	<i>none</i>

Beispiele: Key Statistical Analysis and Outcomes

Output file name	Program Name	Title / Description	Datasets used	Macros used for reporting
15_2_1_1_1_1_CSD-ANCOVA-CHG-HBA1C_1_T.lst	csd-ancova-chg-hba1c-tg1.sas	Primary efficacy analysis in CTR Appendix Table 15.2.1.1.1: 1 HbA1c [%] change from baseline at Week 26 – multiple imputation with wash-out approach – mITT (TG1) (OC-AD)	ADSL, ADHBA1C	<i>%X_TLF_ANCOVA1</i>
15_2_1_1_2_1_CSD-ANCOVA-CHG-HBA1C_2_T.lst	csd-ancova-chg-hba1c-tg2.sas	Primary efficacy analysis in CTR Appendix Table 15.2.1.1.2: 1 HbA1c [%] change from baseline at Week 26 – multiple imputation	ADSL, ADHBA1C	<i>%X_TLF_ANCOVA1</i>

FDA Type C Antwort

- All macros inside the actual program for running should also be submitted.

BI Aktion

Die BI spezifischen CSD (Company Standard Displays) Makros wurden so angepasst, dass sie außerhalb der BI-spezifischen Umgebung mit SAS lauffähig waren. Allerdings sind diese Programme sehr umfangreich, weil sie sowohl für das Setup als auch für Berechnungen und die Datenausgabe in spezifischem Layout vorgesehen sind.

- Ein AE (Adverse Event) Reporting Programm mit CSD Makroaufruf, das CSD-Programm mit dem Makro, die benötigten Analysedatensätze und die dazugehörige Ergebnistabelle wurden als Beispiel an die FDA geschickt, um zu erfahren ob sie dies akzeptieren würden.

 csd-tae-tfrq-trisk.txt 11 KB	 loadSource-xtlfhica0102C.txt 1 MB	 1218-0091-sample-study-report-body.pdf 37 KB	 ADAE.xpt 9 MB
 ADEXCOMP.xpt 6 MB	 ADSL.xpt 1 MB		

FDA Antwort

We were able to run your codes and were able to reproduce your provided safety tables. Of note, your macro program contains a lot of code lines and has almost no comments or clarifications [...] We need well-commented codes that provide step by step instructions.

BI Aktion

Ein Submission Support Memo wurde für die verwendeten CSD-Programme mit Makros erstellt mit Erklärungen wie man durch Setzen von Makroparametern beim Makroaufruf:

- den Programmablauf der verwendeten Module im LOG Fenster erzeugen kann
 - alle temporär erzeugten Datensätze speichern kann
 - das Modul, das die Berechnung macht, identifizieren kann
 - den bei der Berechnung verwendeten Code im LOG ausgeben kann
- Das vorherige Paket wurde zusammen mit dem Submission Support Memo sowie dem CSD User Manual wieder an die FDA geschickt mit der Frage, ob dies den Anforderungen der FDA genügt.
- Auch wurde gefragt, ob die reine Generierung von Tabellenlayout aus Ergebnisdatensätzen mit Hilfe der CSD Makros den gleichen Anforderungen unterliegt wie die Berechnungen durch CSD Makros.



CSD_User_Manual.pdf
4 MB



submission_support_memo.docx
708 KB



FDA Antwort

- **Yes, your detailed explanation with the company standard displays (CSD) user manual and the submission support memo are acceptable.**
- **No, we do not need details for mere layout generation of the reports.**



Thema	Vorgesehene Lieferungen
Report	Analyseprogramm des Primären Endpunkts der pivotalen Studie
ADaM	Analysedatensätze für die pivotale Studie und gepoolte Analysedatensätze für die SCS (Summary of Clinical Safety) mit einer weiteren Studie
ADaM	Programme für die ADaM (Analysis Data Model) Datensätze der pivotalen Studie
ADaM	Define.xml für die pivotale Studie incl. ARM (Analysis Results Metadata) des primären Endpunkts und Define.xml für die SCS
ADaM	Je ein ADRG (Analysis Datasets Reviewers Guide) für die pivotale Studie und für die SCS
BIMO	BIMO (Bioresearch Monitoring) Paket der pivotalen Studie

Thema	FDA Antwort
ADaM Datasets	<ul style="list-style-type: none">➤ Your analysis datasets should include all variables needed for conducting all primary, secondary, sensitivity, and safety analyses included in the study report.➤ We request that you provide laboratory data and analyses in conventional units in addition to standardized SI units to facilitate our review.
	BI Aktion
	<ul style="list-style-type: none">➤ Die multiple Imputierung (500x) für den primären Endpunkt war im Analyseprogramm und nicht in ADaM-Datensatz implementiert. Deshalb wurde die FDA gefragt, ob sie dies akzeptiert.➤ Für die Labordaten in US-konventionellen Einheiten wurde ein eigener Labor-Datensatz erzeugt. Die FDA wurde um Bestätigung der konventionellen Einheiten gebeten.
	FDA Antwort:
	<ul style="list-style-type: none">➤ acceptable

Thema	FDA Antwort
Datasets Programme / Define. xml	<ul style="list-style-type: none">➤ Provide the location of the dataset, the names of the variables used, and the programs used to get every new value that will be appearing in the label.➤ Also, separately, provide the specific codes that were used to create your ADAM datasets.
	BI Aktion
	<ul style="list-style-type: none">➤ Die Information zu den Variablen in den Datasets und deren Derivierung in den ADaM-Programmen ist im define.xml enthalten oder bei komplizierteren Herleitungen im ADRG.➤ Die FDA wurde explizit gefragt, ob sie akzeptiert, dass nur die ADaM-Programme für die pivotale Studie eingereicht werden, aber nicht die ADaM-Programme für die weitere Studie in der SCS, da von dieser Studie bereits früher ADaM-Datensätze eingereicht wurden.
	FDA Antwort:
	➤ acceptable

Thema	FDA Antwort
ARM: Analysis Results Metadata	<ul style="list-style-type: none">➤ Include the analysis results metadata in define.xml that specify the programming statements and selection criteria needed to recreate individual tables, listings, and figures.
	BI Aktion
	<ul style="list-style-type: none">➤ Selektion der 13 Key statistischen Tabellen wurde der FDA für die Analysis Results Metadata vorgeschlagen (Beispiel im define.xml unten).
	Analysis Results Metadata - Summary
	<p>Table 15.2.1.1.1: 1 HbA1c [%] change from baseline at Week 26 - multiple imputation with wash-out approach - mITT (TG1) (OC-AD)</p> <p>Adjusted mean / SE of HbA1c absolute values at week 26 using ANCOVA</p> <p>Pairwise treatment comparisons against Placebo using ANCOVA</p> <p>Table 15.2.1.1.2: 1 HbA1c [%] change from baseline at Week 26 - multiple imputation with wash-out and inverse probability weighting approach - mITT (TG2) (OC-AD)</p> <p>Adjusted mean / SE of HbA1c absolute values at week 26 using ANCOVA</p> <p>Pairwise treatment comparisons against Placebo using ANCOVA</p> <p>FDA Antwort:</p> <ul style="list-style-type: none">➤ acceptable

Thema	BI Vorschlag (nach Ablehnung des ersten Vorschlags)
BIMO	<p data-bbox="241 349 1903 564">➤ Bezüglich der ARM Variable im CLINSITE Dataset wurde der FDA vorgeschlagen, anstelle von 8 Behandlungsarmen (Treatment-Sequenzen) nur 3 Behandlungsarme wie in der Primäranalyse der Studie bis Woche 26 zu betrachten, diese aber in einer weiteren Ausprägung auch bis Woche 52 zu betrachten.</p> <p data-bbox="241 906 492 963">FDA Antwort</p> <p data-bbox="241 1021 1903 1135">➤ Yes, we agree with the proposed ARM variable of the CLINSITE dataset for disposition, primary efficacy, and safety analysis as planned.</p>

- **Fragen, die nach der Antwort der FDA auf das Type C Meeting auftraten, konnten durch proaktive Vorschläge in Advice/Information request letters geklärt werden.**
- **Dabei können ausführliche Erklärungen letztlich zur Annahme des Vorschlags führen, auch wenn der Vorschlag ursprünglich bei der FDA auf Skepsis stieß.**
- **Die Kommunikation mit der FDA zahlt sich durch ein minimiertes Risiko der Ablehnung einer Einreichung aus.**
- **Trotzdem kann es bei der Einreichung noch Überraschungen geben. Beispielsweise musste kurzfristig die Version für das BIMO-Paket den Wünschen der FDA angepasst werden.**
- **Für die Beantwortung der Fragen an die FDA sollte genügend Zeit eingeplant sein.**

- **Dietmar Neubacher (STAT)**
- **Martina Wildt (PROG)**
- **Tomasz Chlasciak (PROG)**
- **Angelika Boehm (PROG)**
- **Andreas Wegener (PROG)**
- **Addison Nguyen (Regulatory Affairs)**
- **Tamara Weber (Clinical Data Engineer)**

