

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

Das Type C Meeting dient der Abstimmung der Einreichungsanforderungen mit der FDA. Zur Vorbereitung einer schriftlichen Antwort der FDA im Type C Meeting wurde ein Briefing- Paket erstellt, das mit der Bitte um Antwort an die FDA geschickt wurde. Teil dieses Briefing-Pakets war ein sog. esub (electronic submission) -Plan, in dem detailliert aufgeführt war, für welche Studien welche Lieferungen vom Daten, Programmen, Tabellen, Graphiken, usw. an die FDA eingereicht werden sollten.

Im konkreten Fall wurde im esub-Plan vorgeschlagen, Analysedatensätze in Form von ADaM (Analysis Data Model) Datensätzen zusammen mit den entsprechenden Datensatzprogrammen, define.xml und ADRG (Analysis Data Reviewer's Guide) für die pivotale Studie zu liefern. Desweiteren wurde vorgeschlagen, gepoolte ADaM-Datensätze ohne Datensatzprogramme, aber mit define.xml und ADRG für die SCS (Summary of Clinical Safety) einschließlich einer weiteren Studie in der gleichen Indikation zu liefern. Es wurde auch angeboten, das Analyseprogramm für den primären Endpunkt der pivotalen Studie einzureichen.

Die Reaktion der FDA auf den esub-Plan war folgende. Sie baten um weitere Analyseprogramme für alle wichtigen Tabellen und Ergebnisse, sowohl für die Sicherheit (Safety) als auch für die Wirksamkeit (Efficacy), während im esub-Plan nur das Analyseprogramm für den Primären Endpunkt für die Einreichung vorgesehen war. Sie baten darum, dass die bereitgestellten Datensätze alle beobachteten und imputierten Variablen für die Analyse enthalten, so dass in den Analyseprogrammen keine Variablen erzeugt werden müssen. Dies erschien schwierig, da 500 multiple Imputationen im Analyseprogramm des Primären Endpunkts vorgenommen wurden. Sie forderten, dass in der define.xml Metadaten mit Programmieranweisungen und Selektionskriterien enthalten sein sollten, um einzelne Analysetabellen, Listen und Grafiken neu zu erstellen, während wir dies nur für die Analyse des Primären Endpunktes vorgesehen hatten. Sie fragten nach allen Programmen für die Analysedatensätze, während wir nur die Programme für die pivotale Studie einreichen wollten. Sie baten um eine Auflistung der wichtigsten statistischen Ergebnisse und der verwendeten Datensätze sowie um die Übermittlung aller (SAS-)Makros, die innerhalb der eigentlichen Programme ausgeführt wurden, während wir hier wieder nur das Programm des Primären Endpunktes vorgesehen hatten. Sie forderten, dass alle Labordaten auch in konventionellen US-Einheiten vorgelegt werden, während wir dies nur für wenige ausgesuchte Laborparameter vorgesehen hatten (standardmäßig werden SI-Einheiten verwendet).

In diesem Vortrag wird erläutert, wie durch eine konstruktive Kommunikation mit der FDA nach dem Type C Meeting ein klareres Verständnis der Anforderungen erreicht und dadurch viel unnötige Arbeit vermieden werden kann.