

Příklady publikací

Opdivo (Nivolumab), NSCLC

- Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373:123-35
(CheckMate 017)

Ultibro (Indacaterol + Glycopyrronium), COPD

- Wedzicha J A, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016; 374:2222-2234
(FLAME)

Opdivo (Nivolumab)

- Imunoterapie rakoviny
- “-mab” = monoclonal antibody
- Inhibitor kontrolního bodu (checkpoint) imunitní reakce PD-1
 - PD-1 = protein exprimovaný na aktivovaných T-buňkách
 - PD-L1 (PD-L2) = programmed cell death 1 ligand 1, naváže-li se na PD-1, deaktivuje T-buňky. Produkován mnoha nádorovými buňkami.
 - Nivolumab blokuje vazbu PD-L1 a PD-L2 na PD-1 → T-buňky zůstávají aktivovány
- Schválen poprvé 12/2014 (FDA), BMS
- Melanom, 2. linie nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) a 2. linie karcinomu ledvin (RCC)

- Registrační studie (“pivotal trial”)
- Tato studie + CheckMate 067 (fáze II) → 03/2015 schválen FDA
 - “for the treatment of patients with metastatic squamous-cell NSCLC who had disease progression during or after platinum based chemotherapy”

Ultibro (Indacaterol + Glycopyrronium)

- Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN, COPD)
- Schválen (poprvé) 10/2015 (FDA), Novartis
- Registrován jako udržovací bronchodilatační léčba *ke zmírnění symptomů* u dospělých pacientů s CHOPN
- Prokázáno významné zlepšení funkce plic (FEV₁)

- Prevence exacerbací:
 - long-acting beta-agonists (LABA) + glucocorticoid (e.g. salmeterol–fluticasone) nebo
 - long-acting muscarinic antagonist (LAMA), e.g. tiotropium
- Lze kombinaci LABA + corticoid nahradit kombinací LABA + LAMA?
- Tato studie součástí “Phase III IGNITE clinical trial program”
 - 11 studií: **ILLUMINATE**, **SHINE**, BRIGHT, ENLIGHTEN, SPARK, BLAZE, ARISE, BEACON, RADIATE, LANTERN, FLAME
 - >10 000 pacientů

Otázky ke studii s Nivolumabem:

1. Popište design studie s Nivolumabem.
2. Byly jasně stanoveny cíle této studie? Jaký byl primární a sekundární cílové parametry? Proč myslíte, že nebyl jako primární cílový parametr zvolen progression-free survival (PFS)?
3. Kdy se vyhodnocovala odpověď nádoru na léčbu, podle jakých kritérií, kdo ji vyhodnocoval?
4. Jaký druh randomizace byl použit? Jak si ji představujete, zdá se vám adekvátní?
5. Byla tato studie zaslepená? Jaký byl k tomu zřejmě důvod?
6. Jaké populace (soubory pacientů) byly použity pro analýzu účinnosti a bezpečnosti?
7. Zakreslete do Fig. 1 medián OS pro obě skupiny. Výsledkem jakého testu je daná p-hodnota a co vlastně porovnává (např. mediány, přežití v jednom roce, ...)?
8. Jak chápete výsledné HR? Víme s pravděpodobností alespoň 95 %, že $HR < 0.8$? Zdá se vám výsledek ohledně celkového přežití klinicky relevantní?
9. Co usuzujete z průběhu KM křivky pro PFS?
10. Proč se článek zabývá v popisu výsledků následnou léčbou pacientů?
11. Jak interpretujete výsledek týkající se objektivní odpovědi (ORR)?

Otázky ke studii s Indacaterolem:

1. Popište design studie s Indacaterolem. Byla tato studie randomizovaná a zaslepená? Kdy probíhala randomizace a proč?
2. Byly jasně stanoveny cíle této studie? Jaké byly primární a sekundární endpointy?
3. Jaké populace (soubory pacientů) byly použity pro analýzu účinnosti a bezpečnosti?
4. Podařilo se splnit cíle studie? Podle jakých výsledků tak usuzujete? Jak by vypadal výsledek, který by splnil primární cíl, ale nesplnil by sekundární cíl studie?

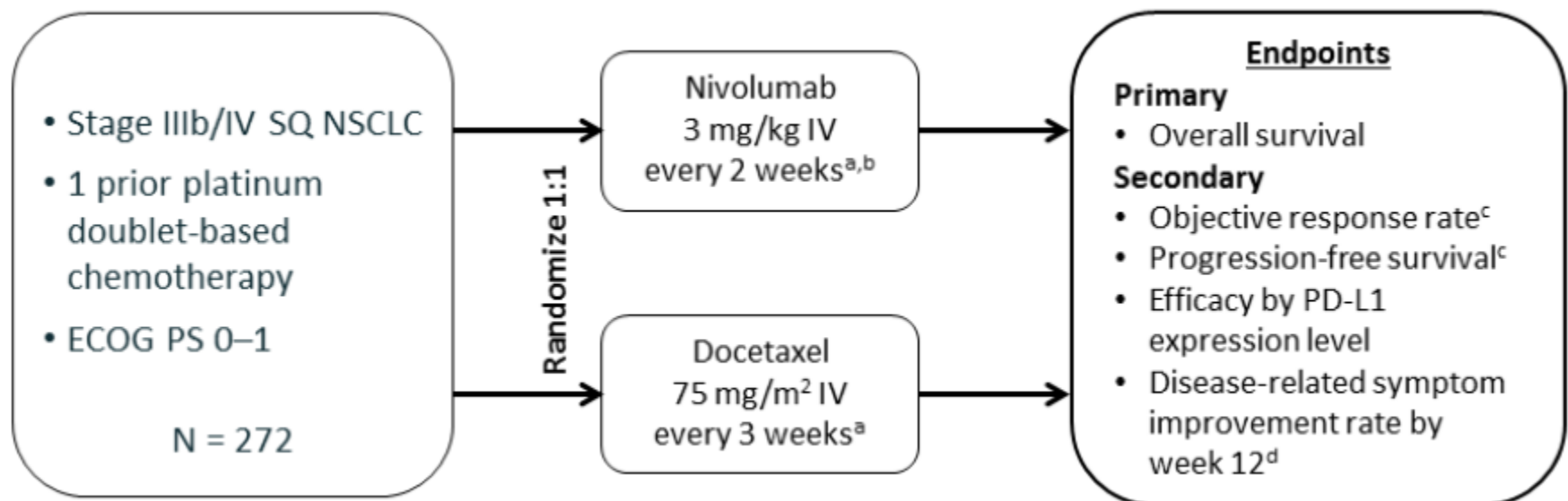
NIVOLUMAB VS DOCETAXEL IN ADVANCED SQUAMOUS-CELL NSCLC (CHECKMATE 017)

Otázka 1

Popište design této studie.

Design

- Randomizovaná
- 1:1 nivolumab nebo docetaxel
- Pacienti léčeni do progresse nebo ukončení léčby kvůli toxicitě nebo jiným důvodům
- Po ukončení léčby sledování každé 3 měsíce pro OS



Otázka 2

Byly jasně stanoveny cíle této studie? Jaký byl primární a sekundární cílové parametry?

Proč myslíte, že nebyl jako primární cílový parametr zvolen progression-free survival (PFS)?

Cíle/Endpointy

	Objective	Endpoint
Primary	To compare the OS of nivolumab vs docetaxel in subjects with squamous cell NSCLC after failure of prior platinum doublet-based chemotherapy	OS (overall survival)
Secondary	To compare the ORR of nivolumab vs docetaxel	ORR (objective response rate)
	To compare the PFS of nivolumab vs docetaxel	PFS (progression-free survival)
	To evaluate whether PD-L1 expression is a predictive biomarker for OS, ORR or PFS	PD-L1 expression
	...	
Exploratory	...	

Superiorita

Endpointy se stanovují **dle standardních** přístupů v dané indikaci, pro onkologii je obecně akceptován OS, považován ze objektivní a robustní endpoint, v některých indikacích byl jako “surrogate” prokázán a akceptován PFS (výjimečně Time to progression, TTP) – jeden z bodů diskusí mezi sponzorem a FDA/EMA

Cíle/Endpointy

- **OS** is defined as the time from randomization to the date of death. A subject who has not died will be censored at last known date alive.
- **ORR** (as determined by the investigator) is defined as the number of subjects whose *best confirmed objective response (BOR)* is either a CR or PR divided by the number of randomized subjects.
 - BOR is defined as the best response designation, recorded between the date of randomization and the date of objectively documented progression per RECIST 1.1 or the date of subsequent anti-cancer therapy, whichever occurs first.
- **PFS** is defined as the time from randomization to the date of the first documented tumor progression as determined by the investigator (per RECIST 1.1), or death due to any cause.

Otázka 3

Kdy se vyhodnocovala odpověď nádoru na léčbu, podle jakých kritérií, kdo ji vyhodnocoval?

Vyhodnocování odpovědi

- Růst nádoru nelze sledovat kontinuálně, pro ORR a PFS: radiologická vyšetření v určitých intervalech
- Zde první vyšetření po 9ti týdnech, další potom vždy po 6
- Interval se určuje dle indikace (různá rychlost): 6, 8, 12 týdnů
- První interval 9 týdnů: zkušenosti s přípravkem/imunoterapií (počáteční růst nebo zánětlivá reakce)

Cíle/Endpointy

- OS is defined as the time from randomization to the date of death. A subject who has not died will be censored at last known date alive.
- ORR (**as determined by the investigator**) is defined as the number of subjects whose *best confirmed objective response (BOR)* is either a CR or PR divided by the number of randomized subjects.
 - BOR is defined as the best response designation, recorded between the date of randomization and the date of objectively documented progression per RECIST 1.1 or the date of subsequent anti-cancer therapy, whichever occurs first.
- PFS is defined as the time from randomization to the date of the first documented tumor **progression as determined by the investigator** (per RECIST 1.1), or death due to any cause.

Endpointy se odkazují na standardní definice a guideliny (solidní nádory **RECIST 1.1**)
Zde **lokální vyhodnocení odpovědi** (by the investigator), je-li PFS primární endpoint, častěji centrální čtení → standardizace

Otázka 4

Jaký druh randomizace byl použit? Jak si ji představujete, zdá se vám adekvátní?

Randomizace

- Stratifikovaná
 - prior use of paclitaxel therapy (yes vs. no)
 - geographic region (US/Canada vs. Europe vs. rest of the world)
 - $2 \times 3 = 6$ strat
- Zajistí rovnoměrné rozložení do skupin dle strat. faktorů
- Strata: malé množství významných prognostických faktorů

US/Canada Pacli YES	US/Canada Pacli NO	Europe Pacli YES	Europe Pacli NO	ROW Pacli YES	ROW Pacli NO
Nivo	Doce	Doce	Nivo	Nivo	Nivo
Doce	Nivo	Doce	Doce	Doce	Nivo
Doce	Doce	Nivo	Doce	Nivo	Doce
Nivo	Nivo	Nivo	Nivo	Doce	Doce
...
...

Otázka 5

Byla tato studie zaslepená? Jaký byl k tomu zřejmě důvod?

Zaslepení

- Open label
- Protokol zdůvodňuje tím, že zkoumané léky mají jiný “mechanisms of action”, tedy i podobné AE by se měly léčit jiným způsobem
- Podává se v jiných intervalech
- Chemoterapie vs imunoterapie

- Je vidět, že open-label studie jsou za určitých okolností přijatelné (randomizace je podstatnější než zaslepení)
- I v open-label studiích dnes sponzor zpravidla zůstává zaslepen, je-li to možné

Otázka 6

Jaké populace (soubory pacientů) byly použity pro analýzu účinnosti a bezpečnosti?

Populace

- **Intention-to-treat (ITT):** all the patients who underwent randomization,
 - analyzováno na základě léčby přiřazené při randomizaci, bez ohledu na skutečnost
- **Safety:** all the treated patients (who received at least one dose of study drug)
 - analyzováno na základě léčby skutečně obdržené, bez ohledu na randomizaci

Otázka 7

- Zakreslete do Fig. 1 medián OS pro obě skupiny.
- Výsledkem jakého testu je prezentovaná p-hodnota a co vlastně porovnává (např. mediány, přežití v jednom roce, ...)?

Statistická analýza

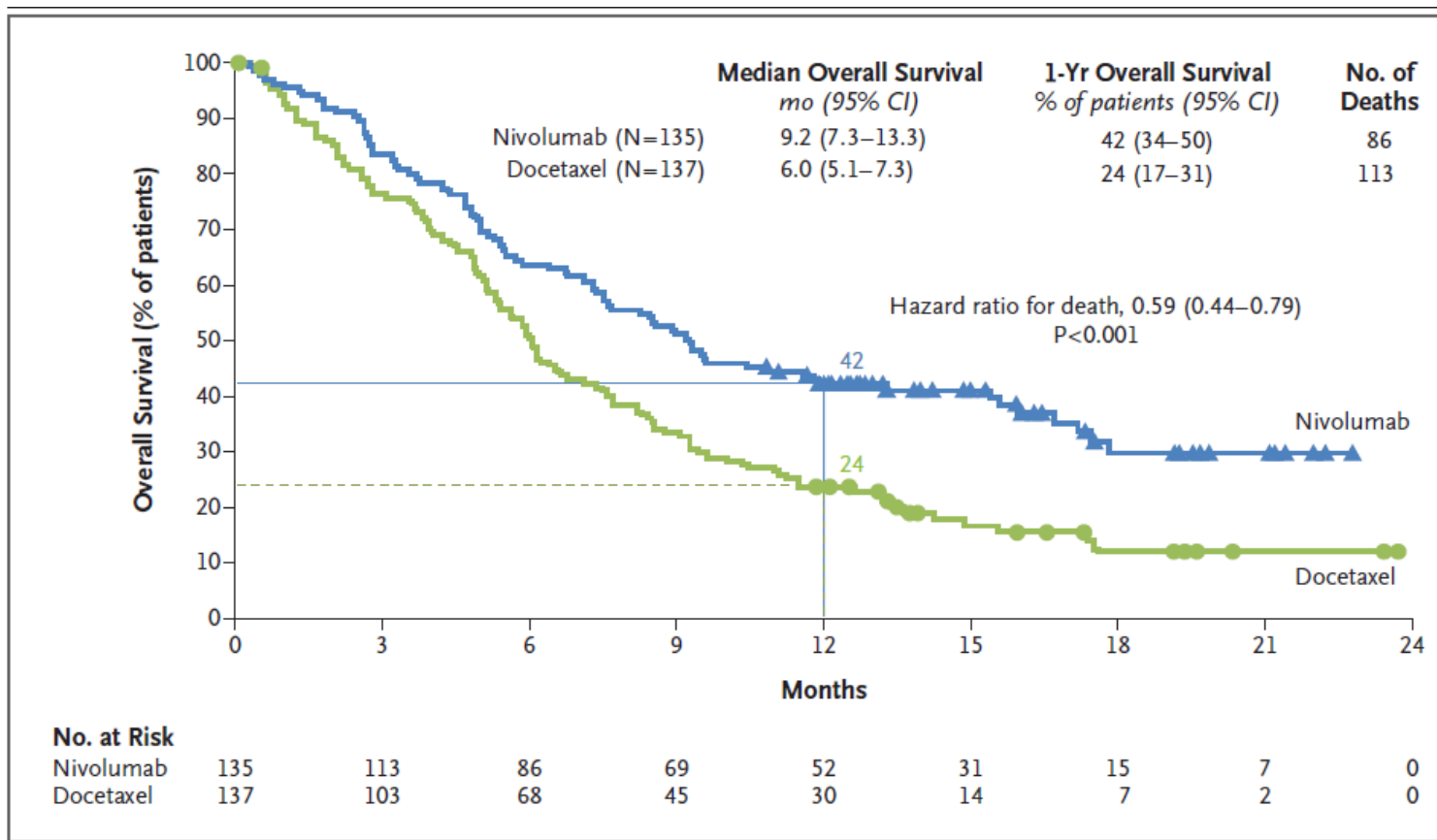


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival.

The analysis included all the patients who underwent randomization. Symbols indicate censored observations, and horizontal lines the rates of overall survival at 1 year.

Kaplan-Meier, Log-Rank Test

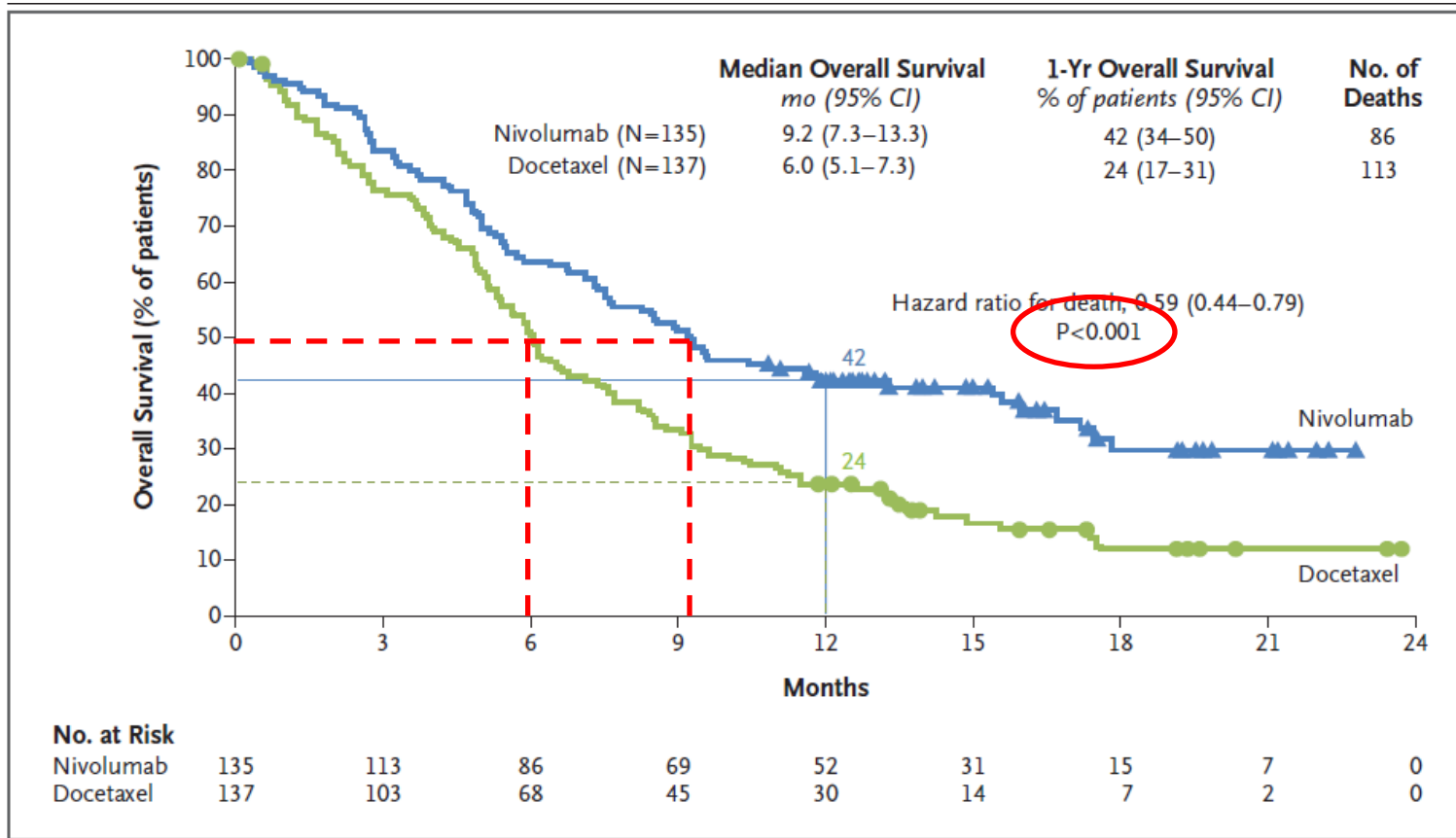


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival.

The analysis included all the patients who underwent randomization. Symbols indicate censored observations, and horizontal lines the rates of overall survival at 1 year.

Log-Rank Test

Testovaná statistická hypotéza

- $H_0: S_N(t) = S_D(t)$
- $H_1: S_N(t) \neq S_D(t)$
- Log-rank test porovnává vzdálenost mezi dvěma empirickými křivkami přežití a testuje, jestli mohou indikovat stejné teoretické rozdělení, nebo už jsou tak vzdálené, že nasvědčují dvou různým rozdělením

Otázka 8

-Jak chápete výsledné HR?

-Víme s pravděpodobností alespoň 95 %, že $HR < 0.8$?

-Zdá se vám výsledek ohledně celkového přežití klinicky relevantní?

Hazard ratio

HAZARD

- Hazard=intenzita=riziko, resp. riziková funkce, může se měnit v čase
- Pravděpodobnost, že u pacienta v daném okamžiku nastane daná událost, za předpokladu, že do tohoto okamžiku událost u tohoto pacienta nenastala/přežil bez události
- *Intenzita, s jakou události nastávají*

HAZARD RATIO

- Pojem HR vychází z tzv. Coxova modelu: předpoklad proporcionality hazardů. Neznáme intenzitu, může se i měnit ve sledovaném intervalu, ale poměr intenzit mezi léčenou a kontrolní skupinou zůstává vždy stejný.
- Exponenciální model (konstantní hazard): HR podíl mediánů
- HR zpravidla uvádí podíl hazardů experimentální vs kontrolní, tj. očekává se $HR < 1$

Hazard ratio

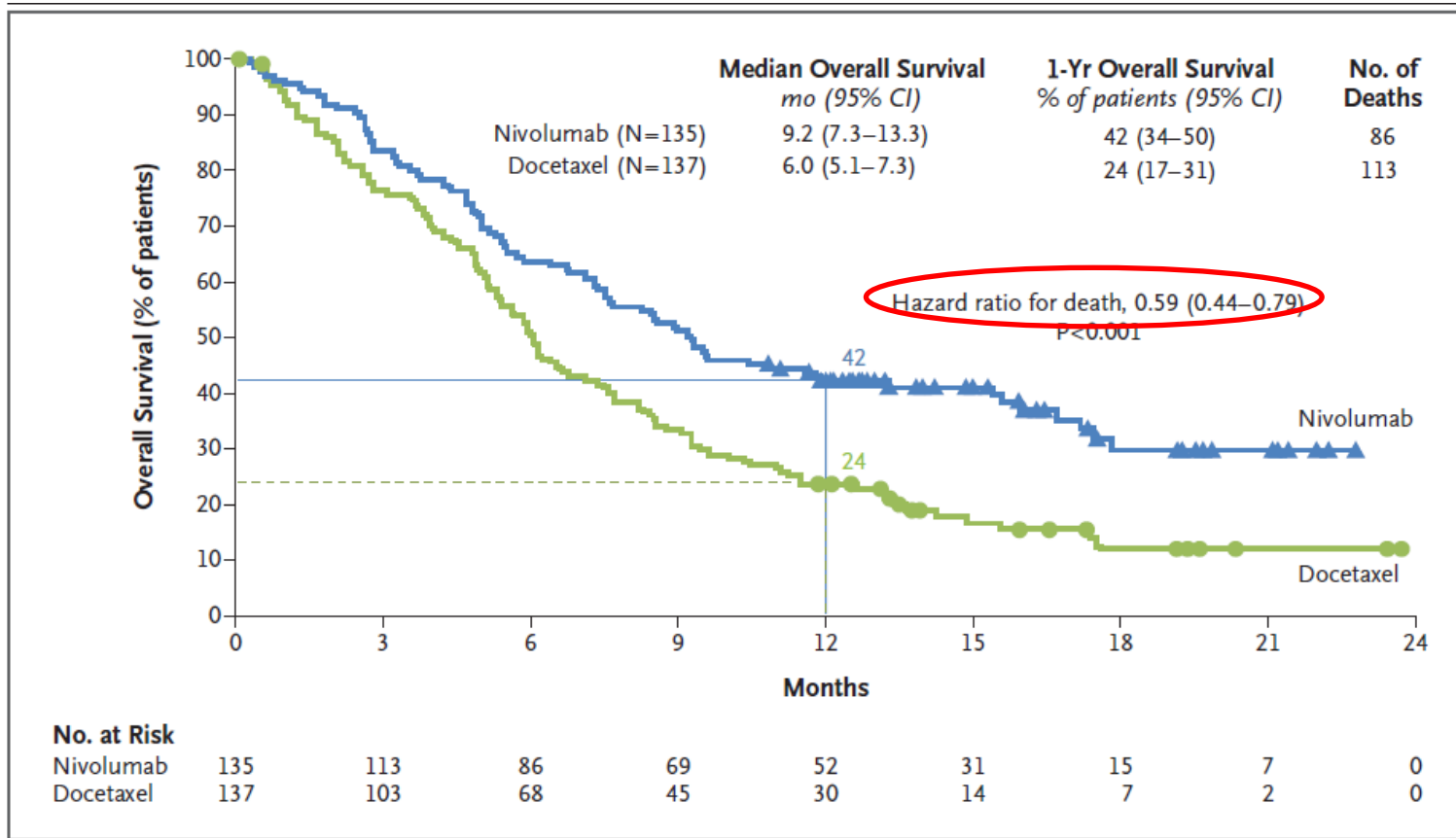


Figure 1. Kaplan–Meier Curves for Overall Survival.

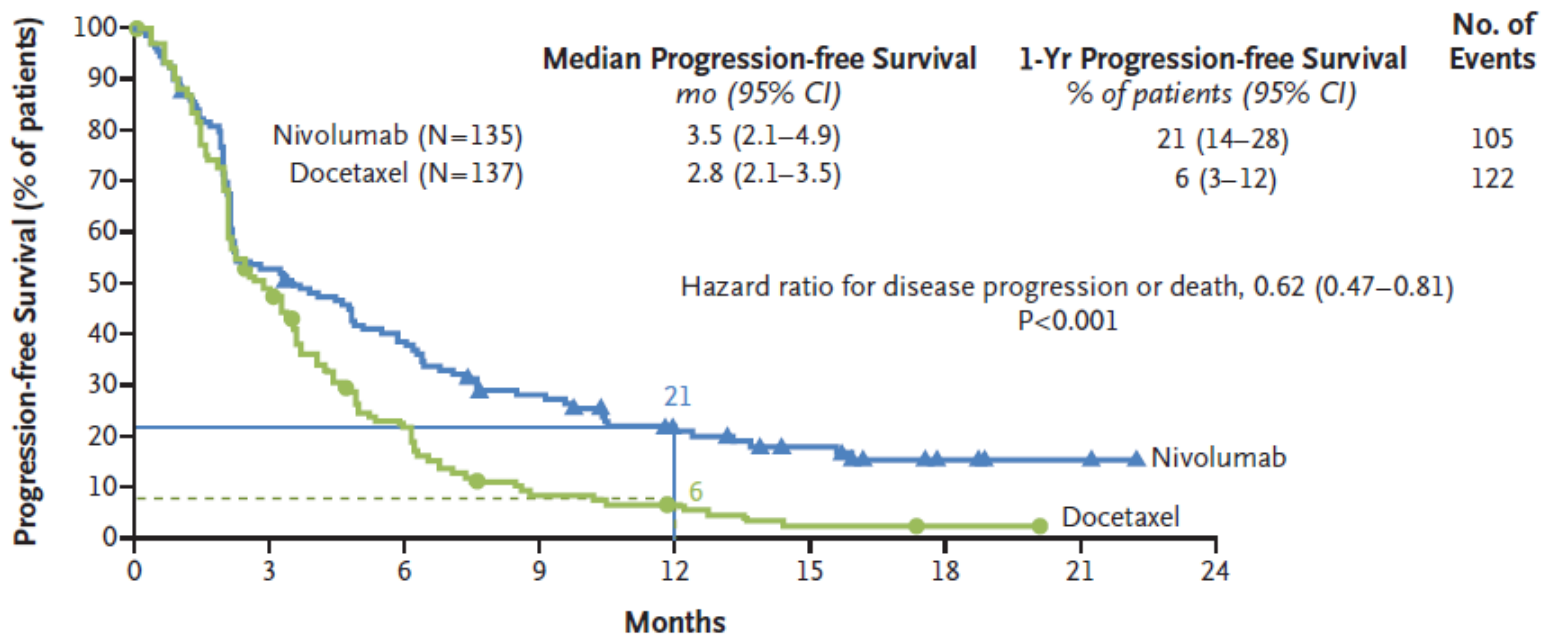
The analysis included all the patients who underwent randomization. Symbols indicate censored observations, and horizontal lines the rates of overall survival at 1 year.

Otázka 9

Co usuzujete z průběhu KM křivky pro PFS?

PFS

B Progression-free Survival



No. at Risk

Nivolumab	135	68	48	33	21	15	6	2	0
Docetaxel	137	62	26	9	6	2	1	0	0

Otázka 10

Proč se článek zabývá v popisu výsledků následnou léčbou pacientů?

Následná léčba

At the time of the database lock, 16% of the patients in the nivolumab group and 2% of those in the docetaxel group were continuing treatment (Table S2 in the Supplementary Appendix). After discontinuation of treatment, 36% of the patients in the nivolumab group and 30% of those in the docetaxel group received subsequent systemic cancer therapy. In the nivolumab group, 24% of the patients received subsequent docetaxel, reflecting the open-label nature of the study; 2% of the patients in the docetaxel group received subsequent immunotherapy (Table S3 in the Supplementary Appendix).

Následná léčba může ovlivnit OS.

Možnosti další léčby hrají roli především ve studiích, kde je primární endpoint PFS a kde je použito placebo.

Otázka 11

Jak interpretujete výsledek týkající se objektivní odpovědi (ORR)?

ORR

Table 2. Clinical Activity of Nivolumab versus Docetaxel in Patients with Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer.*

Variable	Nivolumab (N = 135)	Docetaxel (N = 137)
Objective response†		
No. of patients	27	12
% of patients (95% CI)	20 (14–28)	9 (5–15)
Estimated odds ratio (95% CI)	2.6 (1.3–5.5)	
P value	0.008	
Best overall response — no. (%)		
Complete response	1 (1)	0
Partial response	26 (19)	12 (9)
Stable disease	39 (29)	47 (34)
Progressive disease	56 (41)	48 (35)
Could not be determined	13 (10)	30 (22)

Jedná se o sekundární endpoint, výsledek se tedy interpretuje jenom v případě, že výsledek pro primární endpoint (OS) je stat. signifikantní.

Odds ratio (podíl šancí)



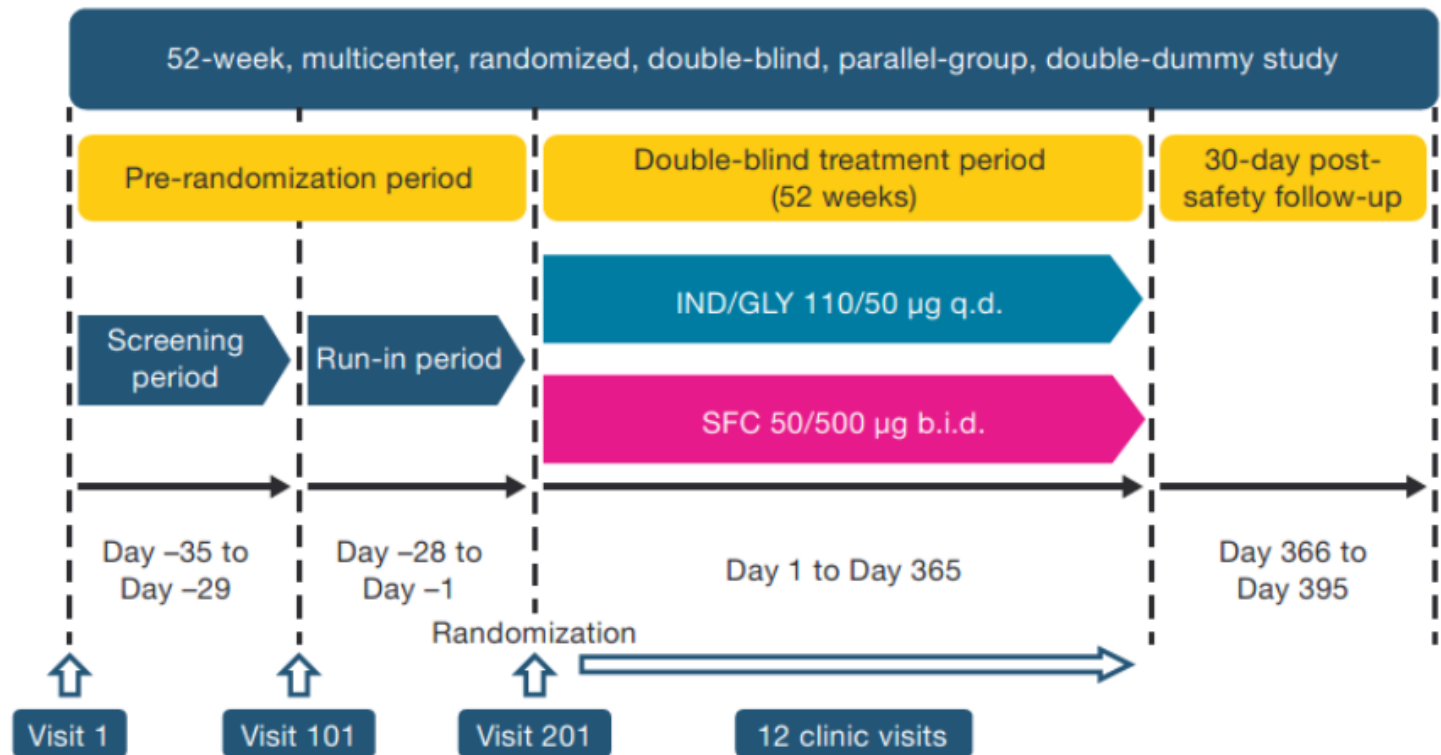
INDACATEROL–GLYCOPYRRONIUM VS SALMETEROL–FLUTICASONE IN COPD (FLAME)

Otázka 1

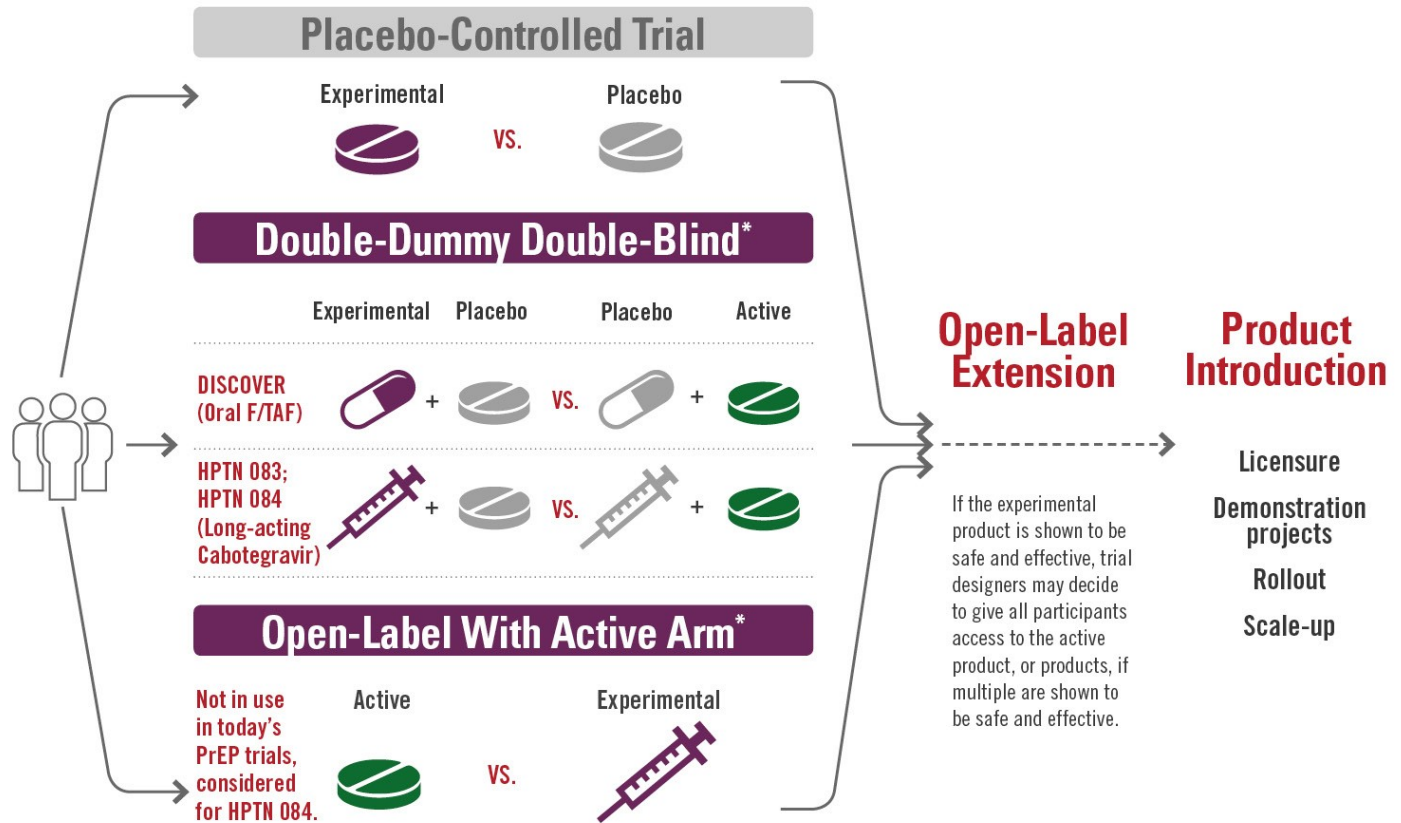
Popište design studie. Byla tato studie randomizovaná a zaslepená? Kdy probíhala randomizace a proč?

Design

- Randomizovaná (3362 pacientů), 1:1 IND + GLY nebo SAL + FLU
- Léčba 52 týdnů
- Dvojitě zaslepená, “double-dummy”
- Run-in (4 týdny, tiotropium)



Double-dummy



All of these designs are randomized, meaning that participants are assigned to a study arm by chance. This protects against bias, whether the participant knows what he or she is receiving or not.

● Placebo ● Experimental product ● Safe and effective product * Trials with active control arm

Otázka 2

Byly jasně stanoveny cíle této studie? Jaké byly primární a sekundární endpointy?

Cíle/Endpointy

	Objective	Endpoint
Primary	To demonstrate that IND+GLY (110/50 µg o.d.) is non-inferior to SAL+FLU (50/500 µg b.i.d.) in terms of rate of COPD exacerbations (mild/moderate/severe) during 52 weeks of treatment.	Rate of COPD exacerbations
Secondary	To demonstrate that IND+GLY (110/50 µg o.d.) is superior to SAL+FLU (50/500 µg b.i.d.) in terms of rate of all COPD exacerbations during 52 weeks of treatment.	Rate of COPD exacerbations
	To evaluate the effect of IND+GLY compared to SAL+FLU during 52 weeks of treatment in terms of: <ul style="list-style-type: none"> • Time to first COPD exacerbation (mild/moderate/severe) • Rate and time to first moderate/severe COPD exacerbations • ... 	Time to first exacerbation Rate and time to first moderate/severe COPD exacerbation ...
Exploratory	...	

Exacerbace definovány dle Anthonisen et al., pokus o standardizaci subjektivního vnímání zdravotního stavu pomocí elektronických diářů.

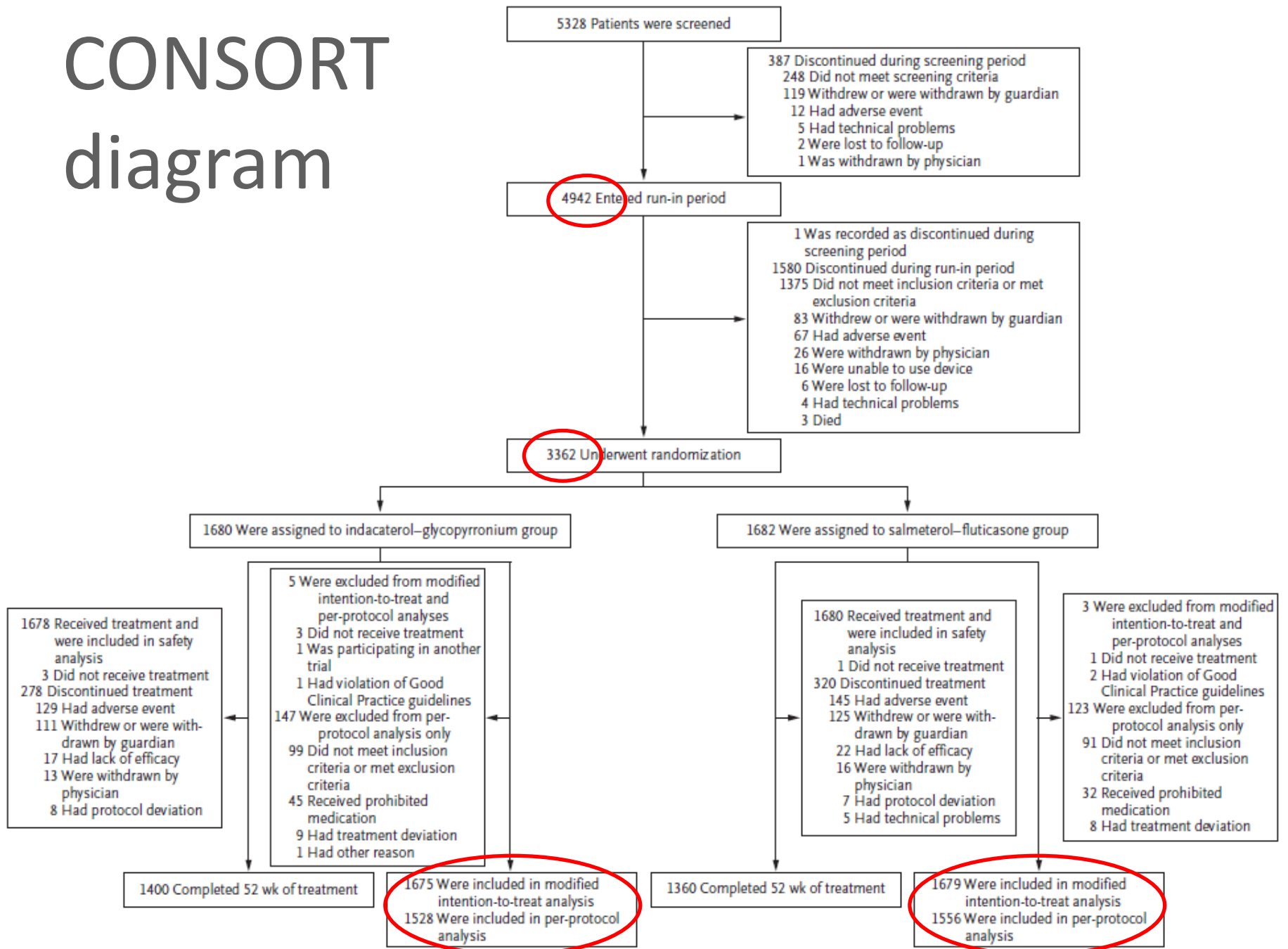
Otázka 3

Jaké populace (soubory pacientů) byly použity pro analýzu účinnosti a bezpečnosti?

Populace

- **Per-protocol population:** Patients in mITT who did not have any major protocol deviations (definitions of major protocol deviations were specified before unblinding occurred).
 - Primary objective
- **Modified Intention-to-treat (mITT):** all the patients who underwent randomization, received at least one dose of a drug during the treatment period, and did not have major GCP violations
 - Secondary objectives
- “Although the per-protocol analysis was prespecified as the main analysis of the primary outcome and the modified intention-to-treat analysis as the supportive analysis, it was important to achieve consistent results in the two analyses in order to draw convincing conclusions regarding noninferiority and superiority.”
- All efficacy analyses on “on-treatment data”

CONSORT diagram

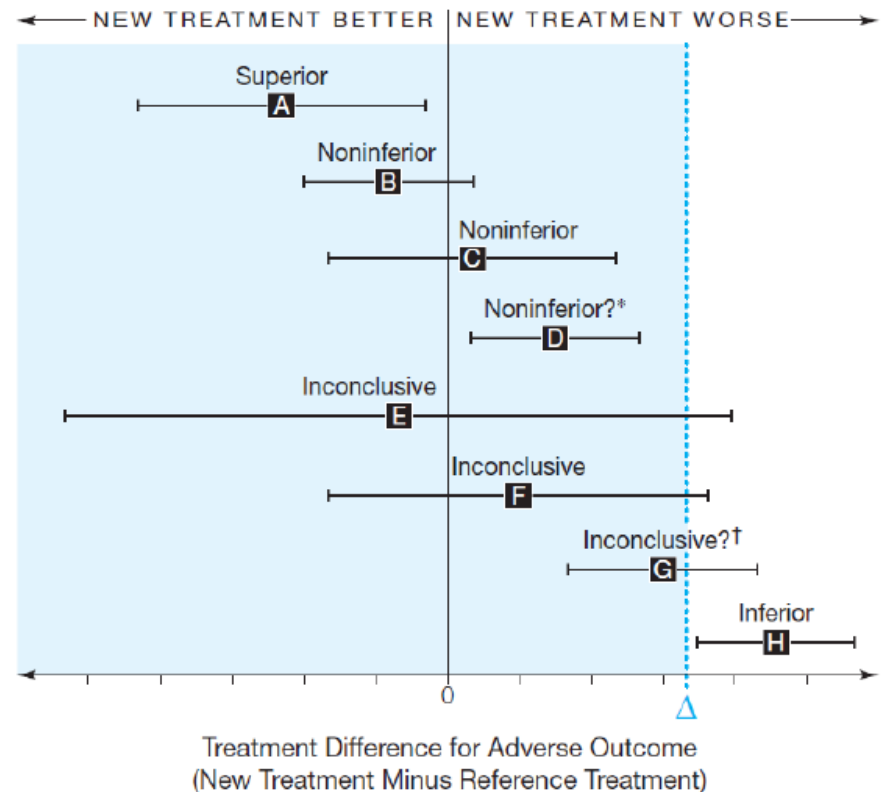


Otázka 4

- *Podařilo se splnit cíle studie? Podle jakých výsledků tak usuzujete?*
- *Jak by vypadal výsledek, který by splnil primární cíl, ale nesplnil by sekundární cíl studie?*

Statistická hypotéza

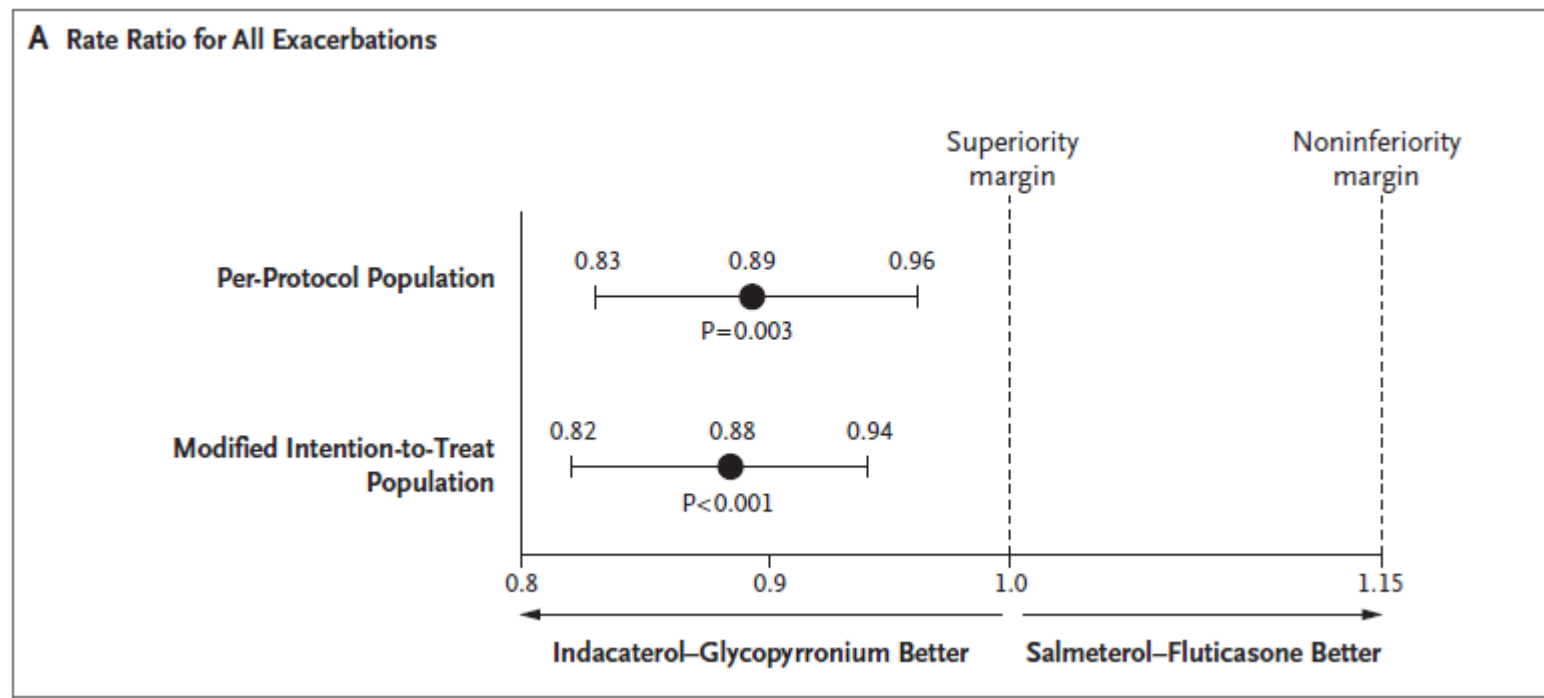
- H_0 : There is at least 15% increase in rate of COPD exacerbations for patients treated with IND+GLY compared to SAL+FLU
 - **RR (rate ratio) ≥ 1.15**
- H_1 : Rate ratio of COPD exacerbations for patients treated with IND+GLY compared to SAL+FLU is less than 1.15
 - **RR < 1.15**



Statistická analýza

The annual rate of all COPD exacerbations

- 3.59 (95% CI, 3.28 to 3.94) in IND+GLY
- 4.03 (95% CI, 3.68 to 4.41) in SAL+FLU



Statistická významnost vs. klinická významnost

Ultibro CHMP Assessment report

SPARK

Effect on reducing the rate of exacerbations (A2304)

According to the EMA Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of COPD, the rate of moderate and severe exacerbations is a clinically relevant endpoint that should be assessed during a study period of at least 1 year due to seasonal variation. Two comparators, NVA237 and open label tiotropium, were evaluated in this study in patients with severe to very severe COPD, with at least 1 exacerbation in the preceding year. Neither of the comparators have the licensed indication of reducing rate of exacerbations. A major issue concerned the primary endpoint, rate of moderate to severe exacerbations,

Key

secondary endpoint was a comparison to tiotropium, giving very similar results as for NVA237, although not statistically significant. Time to first moderate to severe COPD exacerbation was comparable between the three treatments (QVA149, NVA237 and tiotropium) with time-to-event (25% percentile) of 83 days.

This included historical data with QAB149, NVA237, tiotropium and placebo. It has to be acknowledged that Study A2304 seen in the context of the historical data *may* suggest that QVA149 likely reduces exacerbations compared to placebo to a clinically significant extent. However, QVA149 has not convincingly shown incremental benefit in reducing exacerbations compared to NVA237 and tiotropium – none of which have been granted a specific exacerbation claim. Therefore, the exacerbation claim was removed from the indication.

Treatment group	QVA149	NVA237	OL tiotropium
Number of subject	729	739	737
Number of exacerbations pr patient in the treatment period	1.11	1.22	1.22
SD	1.35	1.48	1.66
Rate of exacerbations per year	0.94	1.07	1.06
Primary endpoint	QVA149 vs NVA237		
	Rate of ratios		0.88
	95% CI		0.77-0.99
	P-value		0.038