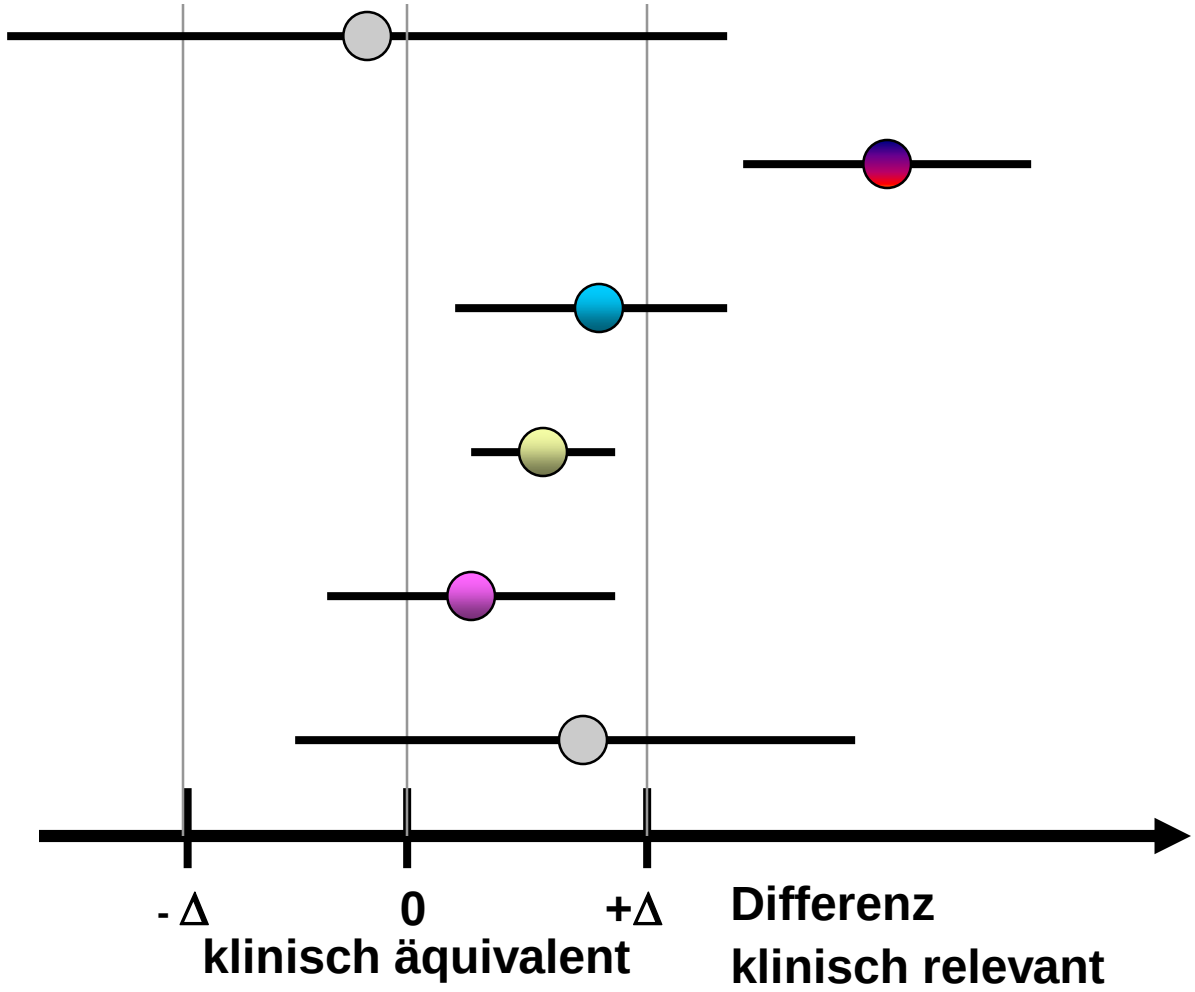
Valide Evidenz aus klinischen Studien
Teil 4: Therapiestudien bewerten

Dr. Dirk Hasenclever

Institut für Medizinische Informatik, Statistik & Epidemiologie (IMISE),
& Zentrum für klinische Studien Leipzig, Universität Leipzig
dirk.hasenclever@imise.uni-leipzig.de

KKS Netzwerk
Koordinierungszentren für Klinische Studien

Studienergebnis – Vergleich zweier Therapien



inkonklusiv

relevant besser

besser
unklar, ob relevant besser

besser,
aber nicht relevant besser

weder relevant besser
noch relevant schlechter

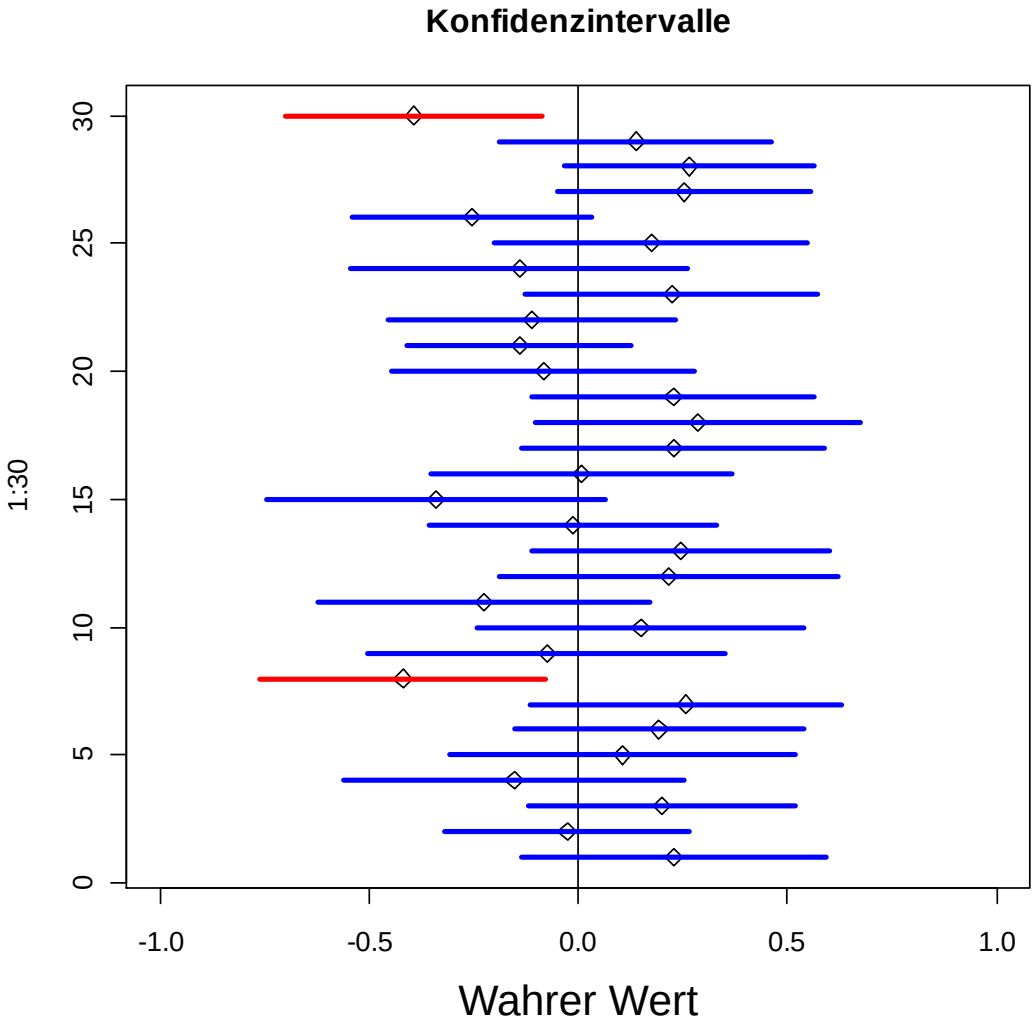
nicht relevant schlechter

Bedeutung: 95%- Konfidenzintervall

Bei **wiederholter unabhängiger Anwendung des Konstruktionsverfahrens enthält das (zufällige) Konfidenzintervall in 95% aller Fälle den „wahren“ Wert.**

5% irreführende 95% Konfidenzintervalle sind nach Konstruktion garantiert!

Breite des Intervalls ~ $1/\sqrt{N}$



Typen formaler Fragestellungen

Überlegenheitsstudie („Superiority“)

Ziel: **Aufdecken** eines **relevanten Unterschieds** durch einen Test

- Experimentelle Therapie ist besser als die Kontrolltherapie

Nicht-Unterlegenheitsstudie („Non-Inferiority“)

Ziel: **Ausschließen** des Vorhandenseins **einer relevanten Verschlechterung vorgegebener Größe**

- Experimentelle Therapie ist nicht relevant schlechter als die Kontrolltherapie

Nicht-Unterlegenheitsstudie: FLYER

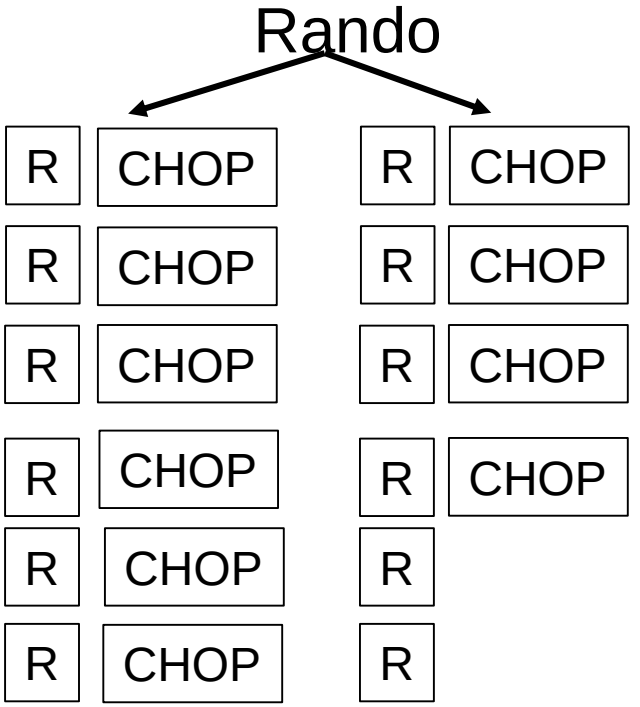
Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial

Viola Poeschel, Gerhard Held*, Marita Ziepert*, Mathias Witzens-Harig, Harald Holte, Lorenz Thurner, Peter Borchmann, Andreas Viardot, Martin Soekler, Ulrich Keller, Christian Schmidt, Lorenz Truemper, Rolf Mahlberg, Reinhard Marks, Heinz-Gert Hoeffkes, Bernd Metzner, Judith Dierlamm, Norbert Frickhofen, Mathias Haenel, Andreas Neubauer, Michael Kneba, Francesco Merli, Alessandra Tucci, Peter de Nully Brown, Massimo Federico, Eva Lengfelder, Alice di Rocco, Ralf Trappe, Andreas Rosenwald, Christian Berdel, Martin Maisenhoelder, Ofer Shpilberg, Josif Amam, Konstantinos Christofyllakis , Frank Hartmann, Niels Murawski, Stephan Stilgenbauer, Maike Nickelsen, Gerald Wulf, Bertram Glass, Norbert Schmitz, Bettina Altmann, Markus Loefflert, Michael Pfreundschuht, for the FLYER Trial Investigators‡, on behalf of the German Lymphoma Alliance*

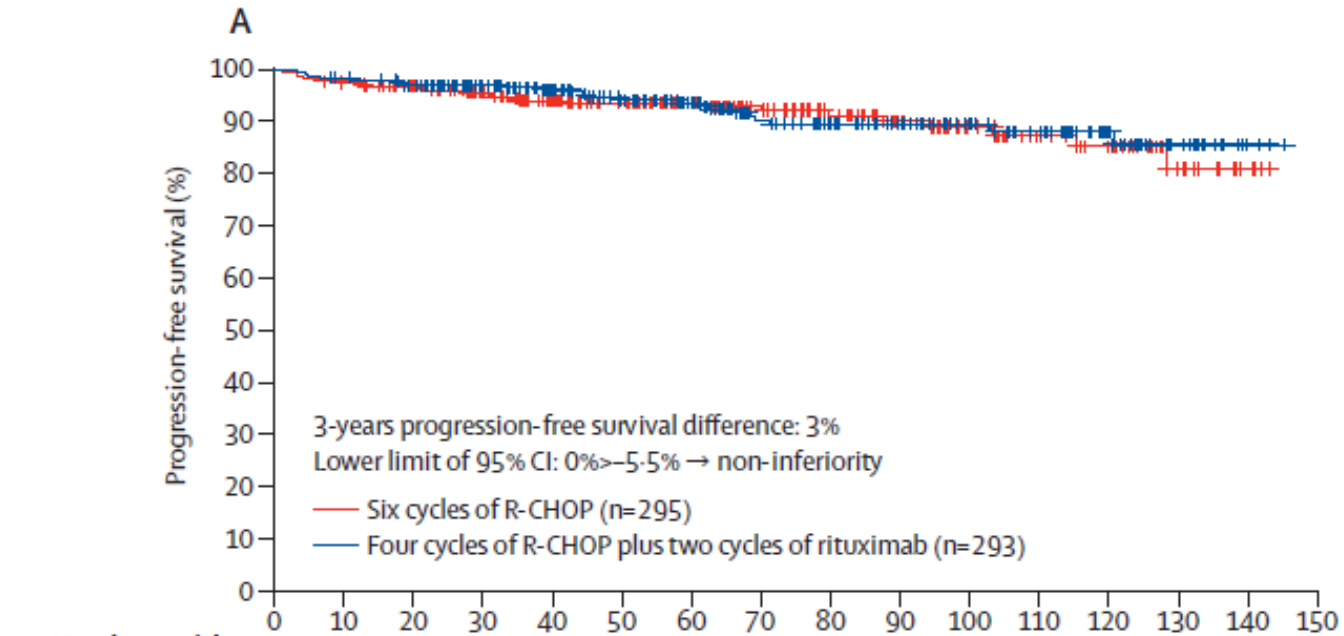
Lancet 2019; 394: 2271–81

Progression-free survival at 3 years was selected as primary endpoint, assuming a rate of 93% for six cycles of R-CHOP and no difference between groups. With a prespecified non-inferiority margin of –5·5% and a 10% dropout rate, 592 patients are required to reach a power of 80%, at a significance level of 5% (one-sided).[10]

Aggressive Lymphome ohne Risikofaktoren



FLYER Ergebnis



Interpretation In young patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma and favourable prognosis, four cycles of R-CHOP is non-inferior to six cycles of R-CHOP, with relevant reduction of toxic effects. Thus, chemotherapy can be reduced without compromising outcomes in this population.

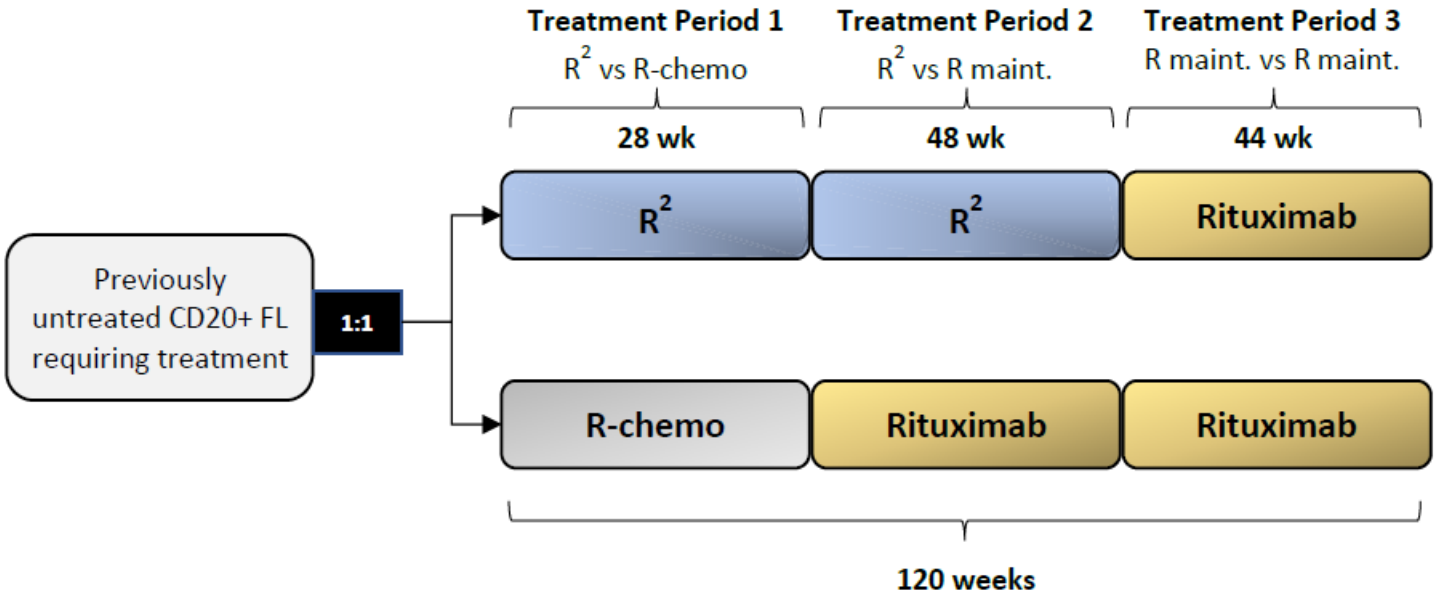
Fallbeispiel Überlegenheitsstudie: RELEVANCE indolente Lymphome

Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma

F. Morschhauser, N.H. Fowler, P. Feugier, R. Bouabdallah, H. Tilly, M.L. Palomba, C. Fruchart, E.N. Libby, R.-O. Casasnovas, I.W. Flinn, C. Haioun, H. Maisonneuve, L. Ysebaert, N.L. Bartlett, K. Bouabdallah, P. Brice, V. Ribrag, N. Daguindau, S. Le Gouill, G.M. Pica, A. Martin Garcia-Sancho, A. López-Guillermo, J.-F. Larouche, K. Ando, M. Gomes da Silva, M. André, P. Zachée, L.H. Sehn, K. Tobinai, G. Cartron, D. Liu, J. Wang, L. Xerri, and G.A. Salles, for the RELEVANCE Trial Investigators*

N ENGL J MED 379;10 NEJM.ORG SEPTEMBER 6, 2018

RELEVANCE:
zweiarmiges Parallelgruppendesign



BACKGROUND

Rituximab plus chemotherapy has been shown to be effective in patients with advanced-stage, previously untreated follicular lymphoma; nevertheless, most patients will have a relapse. Combination immunotherapy with lenalidomide and rituximab is an immunomodulatory regimen that has shown promising activity in patients with indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma.

Geplant als Überlegenheitsstudie

Aus dem Protokoll:

Objective:
"**90% power** to detect
a between-group **difference of 12 percentage points**
in the rate of confirmed or unconfirmed complete response at 120 weeks

(72% in the rituximab–lenalidomide group vs.
60% in the rituximab–chemotherapy group),

at a **two-sided alpha level of 0.05**."

Offen, aber verblindetes Endpunkt-Komitee.

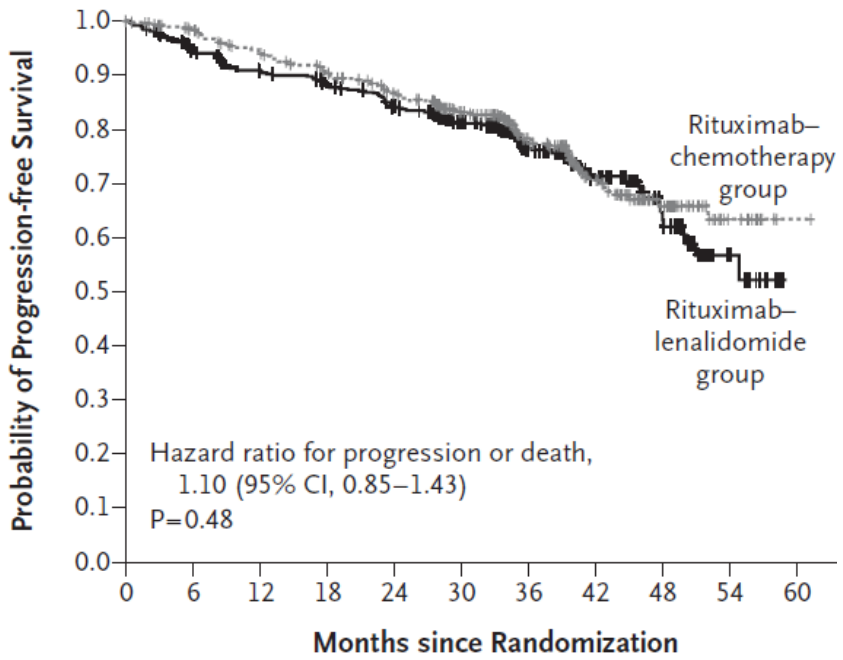
Table 2. Efficacy (Intention-to-Treat Population).

Variable	Rituximab–Lenalidomide Group (N=513)	Rituximab–Chemotherapy Group (N=517)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Response status at 120 weeks, as assessed by independent review committee				
Overall response — no. (% [95% CI])	312 (61 [56–65])	336 (65 [61–69])		
Confirmed or unconfirmed complete response — no. (% [95% CI])	247 (48 [44–53])	274 (53 [49–57])		0.13
Complete response, confirmed — no. (%)	142 (28)	169 (33)		
Complete response, unconfirmed — no. (%)	105 (20)	105 (20)		
Partial response — no. (%)	65 (13)	62 (12)		
Stable disease — no. (%)	2 (<1)	0		
Progressive disease or death — no. (%)*	87 (17)	79 (15)		
Not evaluated or data missing — no. (%)†	112 (22)	102 (20)		
Response status at 120 weeks, as assessed by investigator				
Overall response — no. (% [95% CI])	335 (65 [61–69])	353 (68 [64–72])		
Confirmed or unconfirmed complete response — no. (% [95% CI])	283 (55 [51–60])	299 (58 [53–62])		0.38
Complete response, confirmed — no. (%)	201 (39)	242 (47)		
Complete response, unconfirmed — no. (%)	82 (16)	57 (11)		
Partial response — no. (%)	52 (10)	54 (10)		
Stable disease — no. (%)	0	0		
Progressive disease or death — no. (%)*	90 (18)	94 (18)		
Not evaluated or missing — no. (%)‡	88 (17)	70 (14)		

Uups, slightly worse!

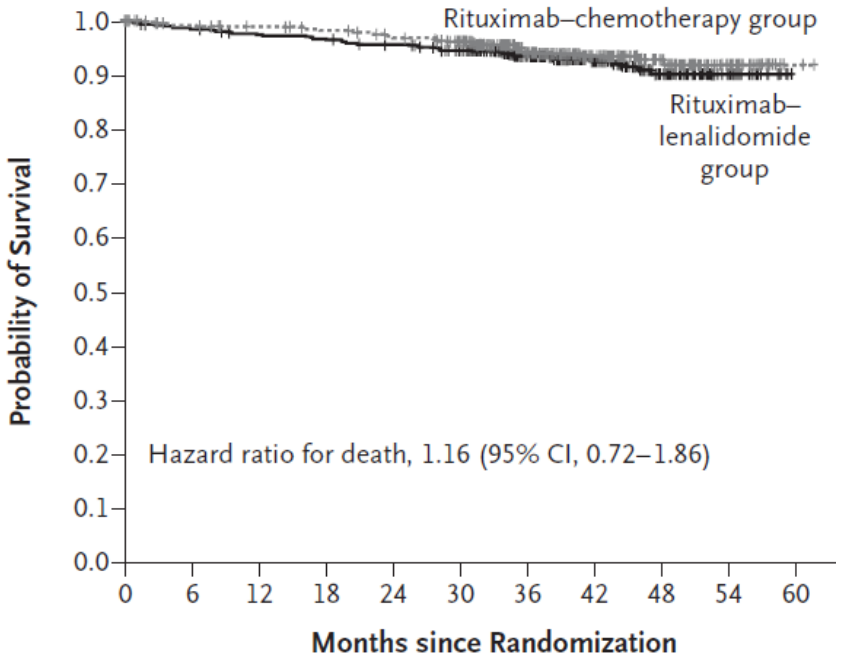
Weitere Endpunkte

A Progression-free Survival



No. at Risk											
Rituximab–lenalidomide group	513	435	409	393	364	282	174	107	49	13	0
Rituximab–chemotherapy group	517	474	446	417	387	287	175	109	51	14	1

B Overall Survival



No. at Risk											
Rituximab–lenalidomide group	513	499	491	486	479	459	312	194	105	24	0
Rituximab–chemotherapy group	517	496	487	481	470	453	298	193	115	32	2

Zum Design

- RELEVANCE konnte **keine** Überlegenheit in Responseraten zeigen.

  Eigentlich Studienziel verfehlt!

- Medizinisch ist Nicht-Unterlegenheit allerdings schon bedeutsam.

- Besseres Design
  - Zeige erst Nicht-Unterlegenheit
  - Falls gezeigt, teste auf Überlegenheit.

Formale Interim-Analysen

- (Sicherheit)

- **Futility (Zwecklosigkeit)**
  - **Stoppe, wenn Studienziel nicht mehr erreichbar.**

- **Vorzeitige Überlegenheit**
  - Stoppe, wenn sich früher als erwartet **eine klare und bereits überzeugende Überlegenheit** zeigt.
  - Multiplizitäts-Adjustierung: Sequentialplan mit kleineren Signifikanzschwellen.

Formale Interim-Analysen in RELEVANCE

- Sowohl Early Superiority als auch Futility.

- Futility Abbruchbedingung lag vor.
  - Response rate mit R2 geringfügig schlechter.
- Aber nach Protokoll, Abbruchregel nicht strikt bindend für das DSMC

- DSMC entschied, dass Non-Inferiority Fragestellung so wichtig, dass Studie weiterlaufen sollte.

RELEVANCE basierte auf unkontrolierter Phase II Studie

Lancet Oncol 2014; 15: 1311–18

Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial

Nathan H Fowler, R Eric Davis, Seema Rawal, Loretta Nastoupil, Fredrick B Hagemeister, Peter McLaughlin, Larry W Kwak, Jorge E Romaguera, Michelle A Fanale, Luis E Fayad, Jason R Westin, Jatin Shah, Robert Z Orlowski, Michael Wang, Francesco Turturro, Yasuhiro Oki, Linda C Claret, Lei Feng, Veerabhadran Baladandayuthapani, Tariq Muzzafar, Kenneth Y Tsai, Felipe Samaniego, Sattva S Neelapu**

Chemotherapie-freie Therapie für indolente Lymphome!
Spektakuläre Responseraten!

(1) Berichtet **inflationierte Response rate.**
Basiert nicht auf allen 110 eingeschlossenen Patienten, sondern nur auf den 103 mit Bildgebung auswertbaren…

(2) **Prognostisch deutlich günstigeres Kollektiv**!

Phase II

FLIPI score	
0–1	11 (22%)
2	25 (50%)
3–5	14 (28%)

→

FLIPI score — no. (%)	
0 or 1	153 (15)
2	374 (36)
3 to 5	503 (49)

Phase III

Phase I/II Studien bereiten eine definitive Phase III Studie vor!

- **Phase II Studien sind nicht dazu da, einen neuen klinischen Standard zu setzen!**

- Seltene Ausnahmen falls
  - Randomisert **und**
  - Großer Effekt in einem validierten Surrogat-Endpunkt und/oder relevanten Klinischen Endpunkt

- Vorsicht: Anreiz, dies zu vergessen.

Unkontrollierte Phase II Studien können in Phase III böse versagen!

- DLBCL CHOP ~ 40%
- Several uncontrolled Phase II trials with very intensive chemotherapy regimen: ~60% ?
- Germany: Confirmative Phase III trial deemed unethical.
- USA: National Priority Study: Identical results with higher toxicity.

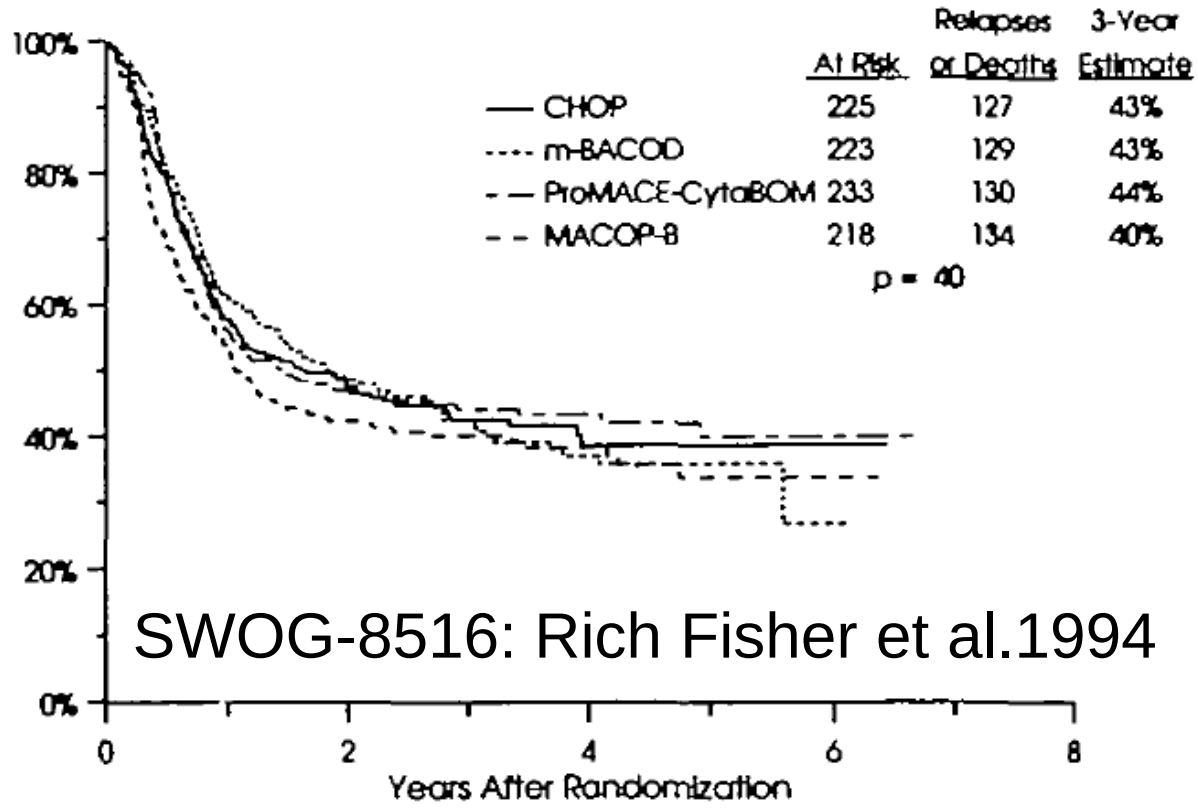


Fig. 1. Time-to-treatment-failure curve for all eligible patients according to the randomized treatment.

Most phase II endpoints are surrogates!

- A **surrogate-endpoint** is
  - a Lab parameter,
  - a biological marker, or
  - a histopathological or a
  - clinical assessment

used as **short-term substitute** for a **clinically relevant endpoint**.

Valid surrogate endpoints

- **Two statistical criteria**

  - High correlation between surrogate and relevant endpoint

  AND

  - Treatment effects in surrogate correlate with treatment effects on relevant endpoint

Example: DFS is a valid surrogate for OS in metastatic colon cancer

Disease-Free Survival Versus Overall Survival As a Primary End Point for Adjuvant Colon Cancer Studies: Individual Patient Data From 20,898 Patients on 18 Randomized Trials

J Clin Oncol 23:8664-8670.

Daniel J. Sargent, Harry S. Wieand, Daniel G. Haller, Richard Gray, Jacqueline K. Benedetti, Marc Buyse, Roberto Labianca, Jean Francois Seitz, Christopher J. O'Callaghan, Guido Francini, Axel Grothey, Michael O'Connell, Paul J. Catalano, Charles D. Blanke, David Kerr, Erin Green, Norman Wolmark, Thierry Andre, Richard M. Goldberg, and Aimery De Gramont

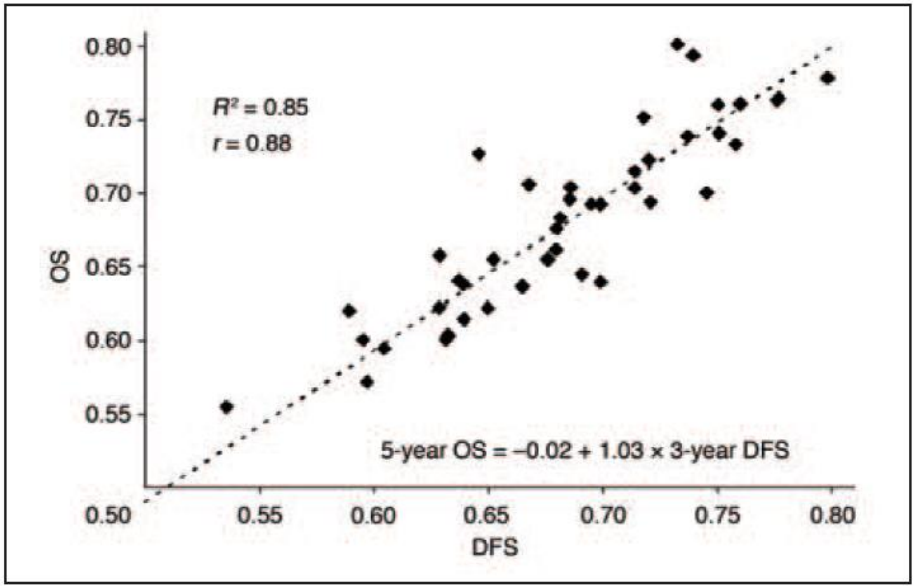


Fig 1. Three-year disease-free survival (DFS) versus 5-year overall survival (OS) by study arm.

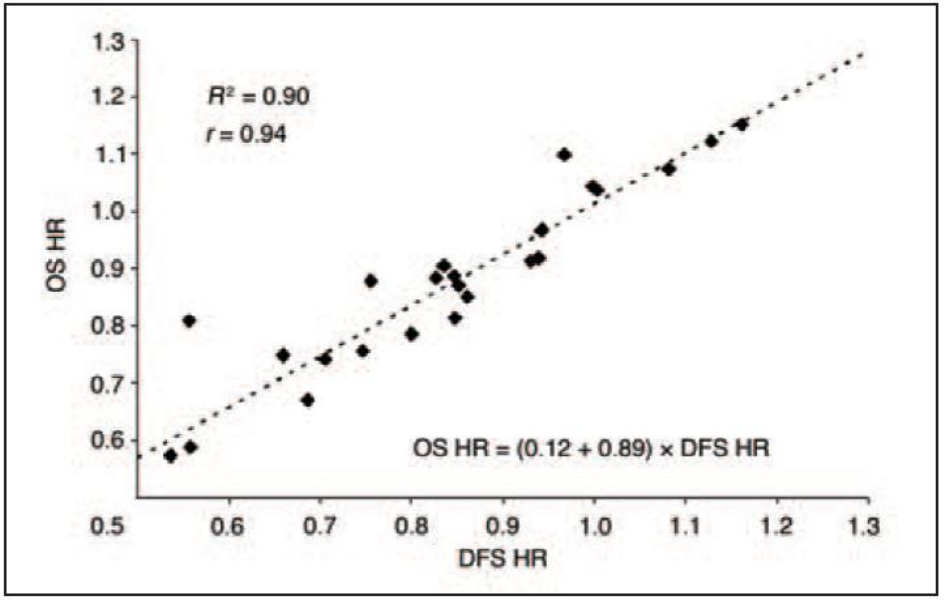
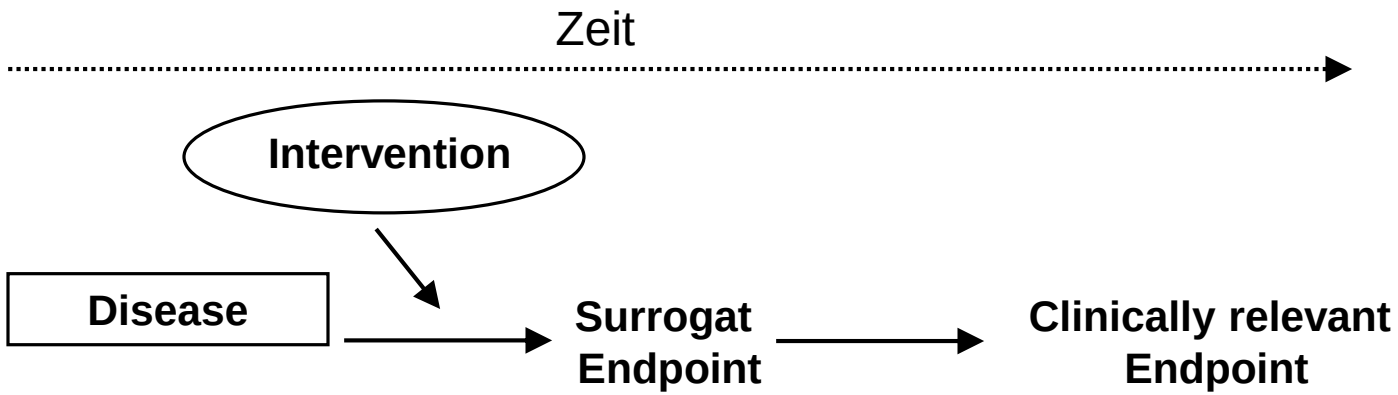


Fig 2. Disease-free survival (DFS) versus overall survival (OS) hazard ratios (HR) by trial.

Think in causal models!

- **Validity** given if surrogate endpoint is a mediator.



- **Nonsense** if e.g. surrogate endpoint is just a symptom.

