



Γ΄ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ

ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

**Ανάπτυξη νέων ογκολογικών φαρμάκων-
Βασικές Αρχές Κλινικών Μελετών**

Ανδριανή Χαρπίδου MD, Ph.D, FCCP
Πνευμονολόγος

*Υπεύθυνη Τμήματος Κλινικών Μελετών Ογκολογική Μονάδα,
Γ΄ Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο ΕΚΠΑ,
ΝΝΘΑ «ΣΩΤΗΡΙΑ»
dcharpidou@yahoo.gr*



Πεδία συζήτησης:

- ***Τι είναι κλινικές δοκιμές***
- ***Τα είδη των κλινικών δοκιμών ανάλογα με το κλινικό και επιστημονικό τους στόχο***
- ***Βασικές αρχές σχεδιασμού κλινικών δοκιμών***
- ***Πρακτικά παραδείγματα για την ερμηνεία, την χρήση και την αξιοποίηση των κλινικών μελετών***



EVIDENCE BASED MEDICINE

Levels of Evidence

Level	Description
Ia	Evidence from meta-analysis of randomized clinical trials
Ib	Evidence from at least one randomized controlled trials
IIa	Evidence from at least one well designed controlled study without randomization
IIb	Evidence from at least one well designed quasi-experimental study
III	Evidence from well designed non-experimental descriptive studies such as comparative studies, correlation studies or case studies
IV	“Eminence based” opinion



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Στόχος

Σκοπός

Τι, Γιατί;

Πώς



Κλινικές Δοκιμές

- Επιπλέον Επιστημονική Γνώση
- Αποτελεσματικότερες Θεραπείες με λιγότερες παρενέργειες
- Θεραπεία των ασθενών μας γρήγορα και σωστά

- Ακαδημαϊκή καταξίωση για εμάς και τα Επιστημονικά μας Ιδρύματα
- Φαρμακοβιομηχανίες: Έγκριση των φαρμάκων τους από τις ελεγκτικές αρχές



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

ΑΦΟΡΟΥΝ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Μη Παρεμβατικές *Επιδημιολογία, Αιτιολογία, Πρόγνωση*

- Cohort Trials (Ομάδες Συνοχής)
- Case-Control Studies (Συγκριτικές Μελέτες χωρίς τυχαιοποίηση)

Παρεμβατικές

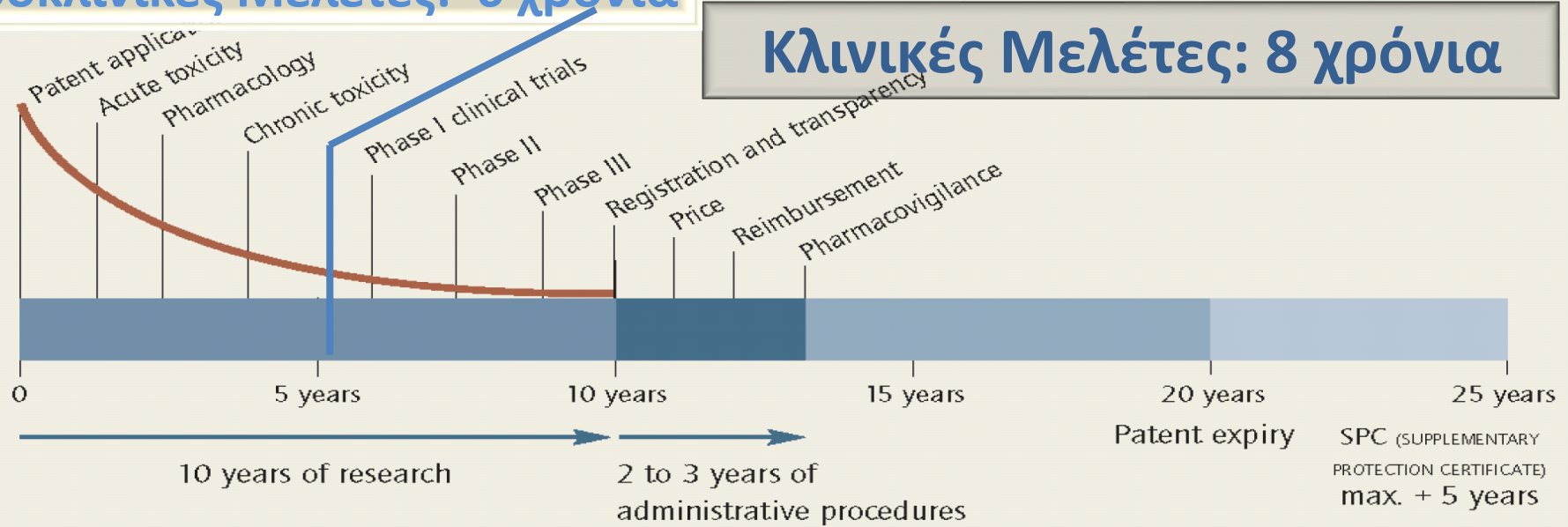
- Phase 0
- Phase I
- Phase II
- Phase III
- Phase IV



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Προκλινικές Μελέτες: 6 χρόνια

Κλινικές Μελέτες: 8 χρόνια



Source: Recherche & Vie, LIM (AGIM)



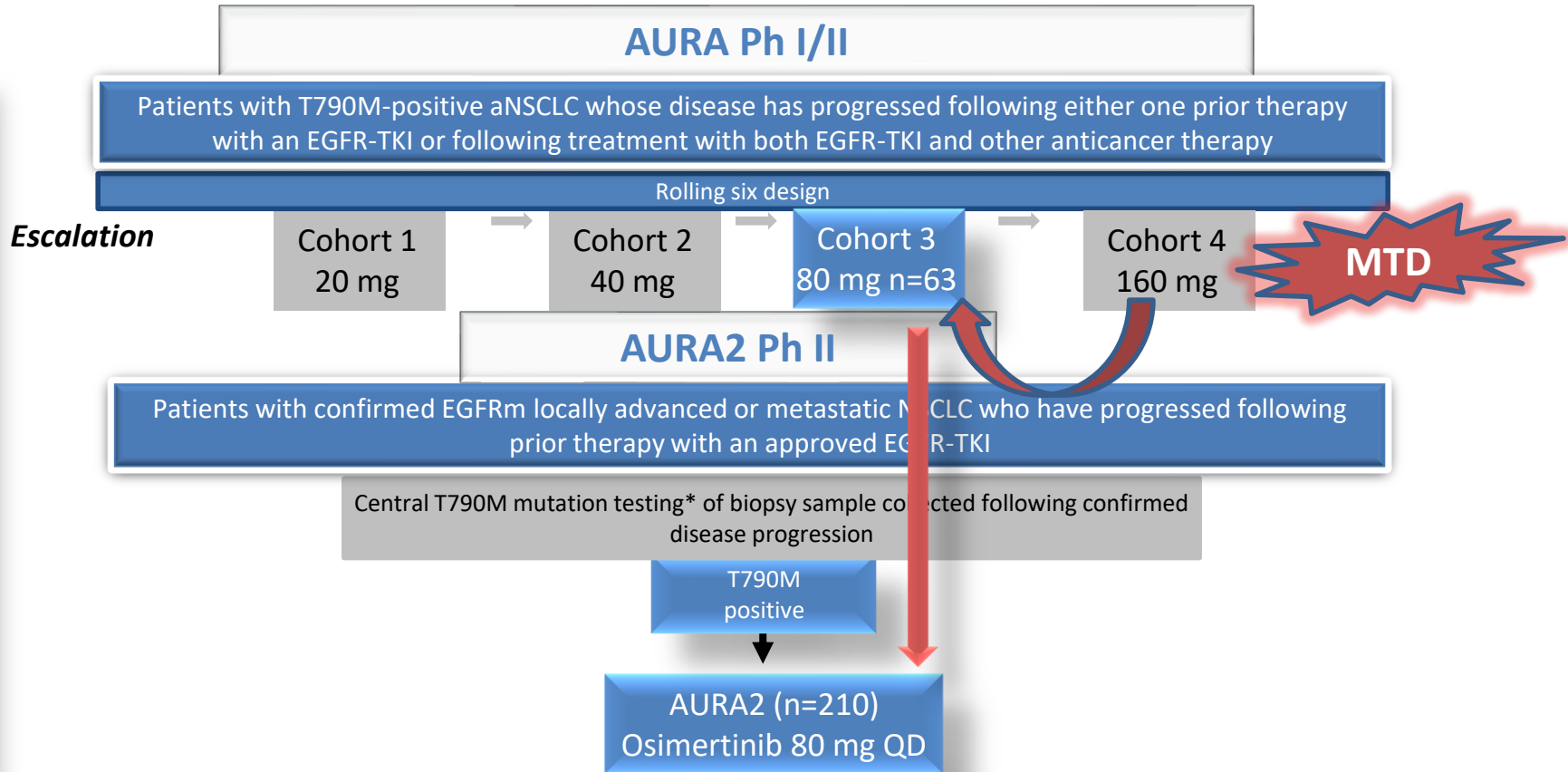
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Phase I	<u>Dose</u>	--Pharmacokinetics -Metabolism Toxicity and dose-limited toxicity -Maximum tolerated dose (MTD) -Schedule -Pharmacogenomics/Biomarkers
Phase 0	Exploratory	PK, Distribution in tissue

Phase 0 studies usually only involve a small number of people and they only have a very small dose of a drug. The dose of the drug is too small to treat, but it's also less likely to have side effects.



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ





ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Phase II	Therapeutic Activity (<u>δραστικότητα</u>)	-Response Rate -Toxicity
-----------------	--	-----------------------------

Phase I	<u>Dose</u>	--Pharmacokinetics -Metabolism Toxicity and dose-limited toxicity -Maximum tolerated dose (MTD) -Schedule -Pharmacogenomics/Biomarkers
Phase 0	Exploratory	PK, Distribution in tissue



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Phase III		Clinically important activity (αποτελεσματικότητα)	-Primary end point (OS, COPD exacerbation, CRP, -QoL -Cost-benefit analysis
Pharmacogenomics/Biomarkers			
Phase II		Therapeutic Activity	-Response -Toxicity
Pharmacogenomics/Biomarkers			
Phase I	Dose	--Pharmacokinetics -Metabolism Toxicity and dose-limited toxicity -Maximum tolerated dose (MTD) -Schedule -Pharmacogenomics/Biomarkers	
Phase 0	Exploratory	PK, Distribution in tissue	



ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Phase IV Post marketing	<u>Pharmacovigilance</u> <u>Φαρμακοεπαγρύπνηση</u>	<ul style="list-style-type: none"> -Late toxicity -Cross-over reactions -New actions
--	---	---

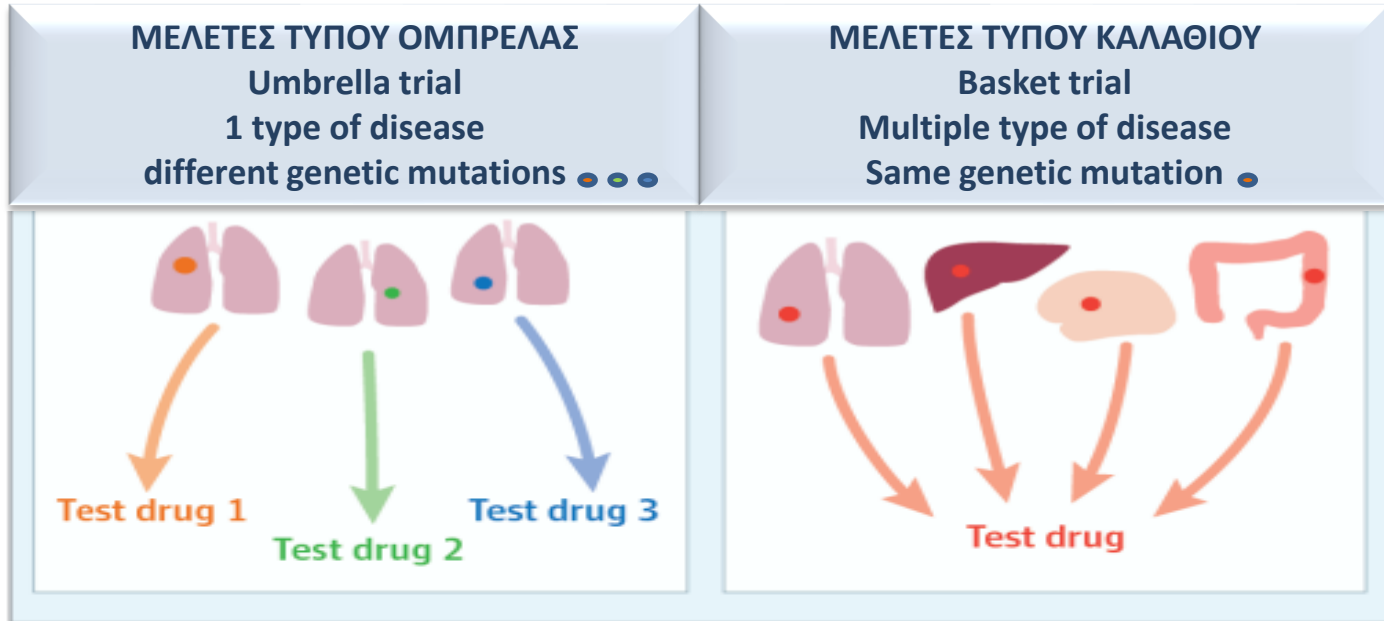
Phase III	Clinically important activity	<ul style="list-style-type: none"> -Primary end point (OS, COPD exacerbation, CRP, -QoL -Cost-benefit analysis
------------------	-------------------------------	---

Phase II	Therapeutic Activity	<ul style="list-style-type: none"> -Response Rate -Toxicity
-----------------	----------------------	---

Phase I	Dose	<ul style="list-style-type: none"> --Pharmacokinetics -Metabolism Toxicity and dose-limited toxicity -Maximum tolerated dose (MTD) -Schedule -Pharmacogenomics/Biomarkers
Phase 0	Exploratory	PK, Distribution in tissue



ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΔΟΚΙΜΩΝ





ΝΕΑ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΔΟΚΙΜΩΝ



Relatively improved prognostic homogeneity
(all patients from same tumor group)



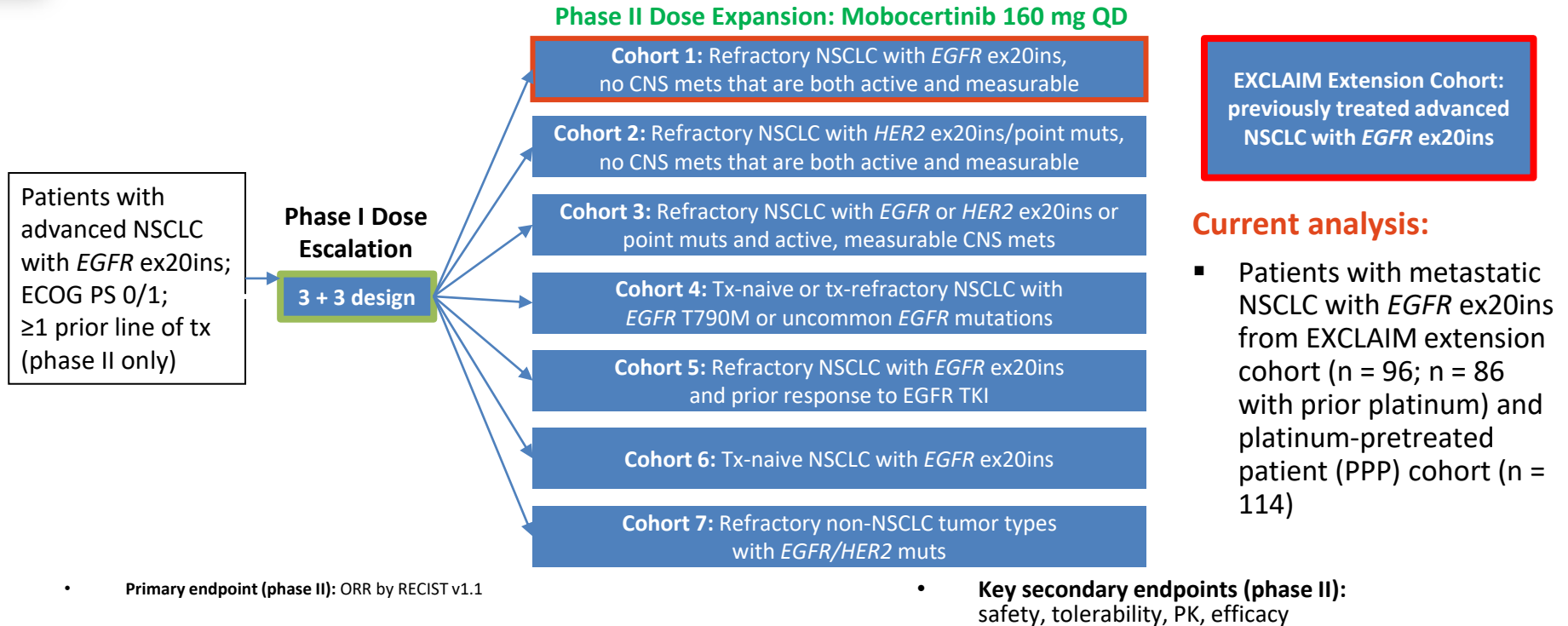
- Larger size
- Longer duration
- Difficulty enrolling rare molecular subtypes
- Susceptibility to changes in the “treatment landscape” during the trial

- Usually early phase, single-arm sub-studies
- Design: often single stage or Simon two-stage with futility stopping
- Preliminary target-treatment hypotheses
- Objective: identify large, unambiguous signals of activity based on molecular features (rather than tumor type)
- “Success” within a sub-study may lead to larger confirmatory study
- Usually 20-30 patients per “basket” or molecular sub-study



NEA ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΤΟΝ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ ΔΟΚΙΜΩΝ

Phase I/II Trial of Mobocertinib in Advanced NSCLC With *EGFR* Exon 20 Ins Mutations



Research Area:

Solid Tumors

Bemarituzumab



Amgen Study ID Number: 20210104

NCT Number: 05325866

FORTITUDE-301: A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Basket Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bemarituzumab Monotherapy in Solid Tumors With FGFR2b Overexpression

Key Summary Point:

This is a phase 1b/2 study to evaluate the safety and efficacy of bemarituzumab monotherapy in solid tumors with FGFR2b overexpression.

Key Inclusion Criteria:

- Age \geq 18 years with histologically or cytologically confirmed cancer of one of the following types, relapsed or refractory after at least 1 prior therapeutic regimen in advanced/ metastatic setting, as specified below:
 - \geq 1 line of therapy for HNSCC, intrahepatic cholangiocarcinoma, platinum-resistant ovarian epithelial cell carcinoma (including fallopian tube cancers and primary peritoneal cancers), endometrial adenocarcinoma, cervical carcinoma, and other solid tumors
 - \geq 2 lines of therapy for TNBC
 - Lung adenocarcinoma: at least platinum-based chemotherapy, checkpoint inhibitor, and targeted therapy
- Disease that is unresectable, locally advanced, or metastatic (not amenable to curative therapy)
- FGFR2b overexpression as determined by centrally performed IHC testing
- Measurable disease by RECIST v1.1
- ECOG PS \leq 1

ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΥΠΟΥ ΚΑΛΑΘΙΟΥ

Basket trial

Multiple type of disease

Same genetic mutation

Bemarituzumab



Σχεδιασμός – Εκτέλεση Κλινικών Δοκιμών

Αρχές Ορθής Κλινικής Πρακτικής

Good Clinical Practice Guidelines

International Conference of Harmonization Harmonised Tripartite Guideline

Step 4, 1 May 1996 by ICH Steering Committee

Good Clinical Practice (GCP) is an international ethical and scientific quality standard for designing, conducting, recording and reporting trials that involve the participation of human subjects. Compliance with this standard provides public assurance that the rights, safety and well-being of trial subjects are protected, consistent with the principles that have their origin in the Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible.



Σχεδιασμός – Εκτέλεση Κλινικών Δοκιμών

Αρχές Ορθής Κλινικής Πρακτικής Good Clinical Practice Guidelines

International Conference of Harmonization Harmonised Tripartite Guideline
Step 4, 1 May 1996 by ICH Steering Committee

Voluntary

The Informed Consent Form (ICF) is the main source of information to those considering participation in a clinical research study and is used to document a participant's informed consent.





ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Good Clinical Practice Guidelines

6. **CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S).**
- 6.1 General Information
- 6.2 Background Information
- 6.3 Trial Objectives and Purpose *Increase survival in resectable NSCLC*
- 6.4 Trial Design *Phase, endpoints, measurements to avoid bias, controlled, study population* ..
- 6.5 Selection and Withdrawal of Subjects *Inclusion exclusion, pts selection*
- 6.6 Treatment of Subjects *Doses, schedule, dose modification*
- 6.7 Assessment of Efficacy *Methods and intervals*
- 6.8 Assessment of Safety
- 6.9 Statistics



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

- **Στόχος (ENDPOINT)**
- **Είδος της μελέτης (φάση I, φάσης II, φάσης III)**
- **Από το επιστημονικό ενδιαφέρον**
 - (Ογκολογική → Overall Survival, Progression Free Survival
 - COPD → Αναπνευστικές δοκιμασίες, εξάρσεις της νόσου, νοσηλίες
 - Χειρουργική → Επιβίωση στις 30 ή 90 ημέρες μετά το χειρουργείο
 - Λοιμωξιολογική → Δείκτες φλεγμονής, ...επιβίωση...)
- **Από τις αρχές (ΕΜΕΑ, FDA)**





ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Surrogate endpoints

Υποκαταστάτες (ή αντικαταστάτες) που μπορούν να προβλέψουν την τελική κλινική έκβαση





ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Surrogate endpoints

Γιατί να χρησιμοποιήσουμε
Surrogate endpoints?



Μπορούν να μετρηθούν *νωρίτερα*
Πιο «βολικός» ή λιγότερο επεμβατική μέθοδος
Αποδεκτός για επιταχυνόμενη έγκριση «*accelerated approval*»

Πλεονεκτήματα ενός
surrogate endpoint?



Μπορεί να μειώσει το μέγεθος του δείγματος
Μπορεί να μειώσει τη διάρκεια της μελέτης
Μπορεί να μειώσει το κόστος

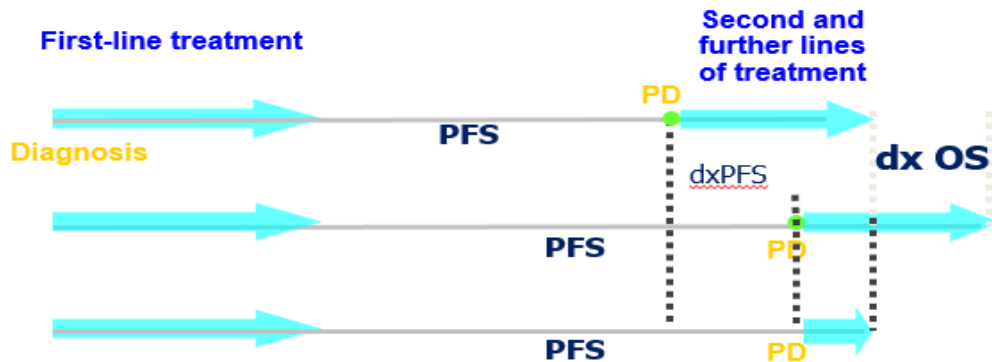


Η διαφορά μεταξύ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΥ και
ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΤΟΥ σκοπού είναι όπως της επιταγής και
των μετρητών. Συχνά παίρνεις μία επιταγή *νωρίτερα*
και είσαι χαρούμενος αλλά μπορεί να είναι *ακάλυπτη*



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Surrogate endpoints - PFS



OS pros

- Μετράται αλάνθαστα
- Είναι το τελικό ζητούμενο

OS
cons

- Χρειάζεται μεγάλες μελέτες
- Μπορεί να χρειαστεί πολύ χρόνο για να εκτιμηθεί
- Επηρεάζεται από ακόλουθες θεραπείες και cross over θεραπειών

PFS pros

- Απαιτεί μικρότερο δείγμα ????
- Απαιτεί μικρότερο διάστημα παρακολούθησης
- Δεν επηρεάζεται από ακόλουθες θεραπείες και cross over θεραπειών

PFS cons

- Δεν έχει πλήρως αποδειχθεί η αξία του ως surrogate της επιβίωσης
- Υπάρχουν ασάφειες του χρόνου προσδιορισμού

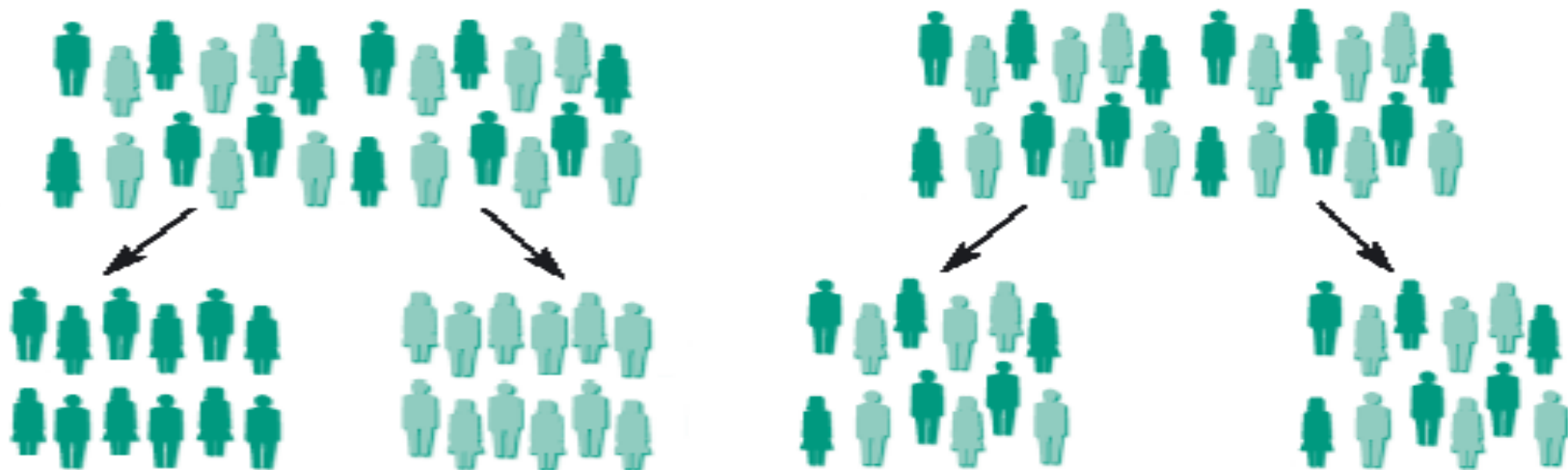


ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

- Περιγραφή των μέτρων για ελαχιστοποίηση των bias (λάθη προκατάληψης)
 - Τυχαιοποίηση

Διαστρωμάτωση Stratification

(Συνήθως οι κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες)





ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

- Περιγραφή των μέτρων για ελαχιστοποίηση των bias
 - Τυχαιοποίηση
 - **Blind (Τυφλοποίηση)**



*Unblinded
or Open Label*

All parties are aware of the treatment the participant receives

*Single blind
or single-masked*

Only the participant is unaware of the treatment they receive

*Double blind
or double-masked*

The participant and the clinicians / data collectors are unaware of the treatment the participant receives

Triple blind

Participant, clinicians / data collectors and outcome adjudicators / data analysts are all unaware of the treatment the participant receives

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

• Περιγραφή των μέτρων για ελαχιστοποίηση των bias

- Τυχοποίηση
- Blind (Τυφλοποίηση)

Θα μπορούσε να είναι *blinded* μελέτη;

IM-010

Completely resected stage IB-IIIa NSCLC per UICC/AJCC v7

- Stage IB tumors ≥ 4 cm
- ECOG 0-1
- Lobectomy/pneumonectomy
- Tumor tissue for PD-L1 analysis

Stratification factors

- Male/female
- Stage (IB vs II vs IIIA)
- Histology
- PD-L1 tumor expression status*: TC2/3 and any IC vs TC0/1 and IC2/3 vs TC0/1 and IC0/1

Cisplatin +
pemetrexed,
gemcitabine,
docetaxel or
vinorelbine
1-4 cycles
N=1280



Primary endpoints

- Investigator-assessed DFS tested hierarchically:
 - PD-L1 TC $\geq 1\%$ (per SP263) stage II-IIIa population
 - All-randomized stage II-IIIa population
 - ITT population (stage IB-IIIa)

Key secondary endpoints

- OS in ITT population
- DFS in PD-L1 TC $\geq 50\%$ (per SP263) stage II-IIIa population
- 3-y and 5-y DFS in all 3 populations

Both arms included observation and regular scans for disease recurrence on the same schedule. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IC: tumor-infiltrating immune cells; ITT: intent to treat; TC: tumor cells. *Per SP142 assay

PEARLS/KEYNOTE-091: Randomized, Triple-Blind, Phase 3 Trial

Eligibility for Registration

- Confirmed stage IB (T ≥ 4 cm), II, or IIIa NSCLC per AJCC v7
- Complete surgical resection with negative margins (R0)
- Provision of tumor tissue for PD-L1 testing

PD-L1 testing
done centrally using
PD-L1 IHC
22C3 pharmDx

Eligibility for Randomization

- No evidence of disease
- ECOG PS 0 or 1
- Adjuvant chemotherapy
 - Considered for stage IB (T ≥ 4 cm) disease
 - Strongly recommended for stage II and IIIa disease
 - Limited to ≤ 4 cycles

R
1:1

Pembrolizumab 200 mg Q3W
for ≤ 18 administrations (~1 yr)

Placebo Q3W
for ≤ 18 administrations (~1 yr)

Stratification Factors

- Disease stage (IB vs II vs IIIa)
- PD-L1 TPS (<1% vs 1-49% vs $\geq 50\%$)
- Receipt of adjuvant chemotherapy (yes vs no)
- Geographic region (Asia vs Eastern Europe vs Western Europe vs rest of world)

Dual Primary End Points

- DFS in the overall population
- DFS in the PD-L1 TPS $\geq 50\%$ population

Secondary End Points

- DFS in the PD-L1 TPS $\geq 1\%$ population
- OS in the overall, PD-L1 TPS $\geq 50\%$, and PD-L1 TPS $\geq 1\%$ populations
- Lung cancer-specific survival in the overall population
- Safety



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

- Έλεγχος
...με
Καθιερωμένη Θεραπεία (αν υπάρχει)
ή
Εικονικό Φάρμακο (Placebo)

- Απομονώνουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα
- Ηθικές??



NEWS - CONFERENCES - MEDIA - PUBLICATIONS - EDUCATION

Relevant Pages -

The first severe and critically ill patient with coronavirus disease 2019 has been treated with leronlimab in a phase IIb/III clinical trial, announced CytoDyn Inc., developer of the drug. A total of 15 patients have also been enrolled to the phase II trial of patients with mild to moderate COVID-19.

The first severe and critically ill patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been treated with leronlimab in a phase IIb/III clinical trial, announced CytoDyn Inc., developer of the drug. A total of 15 patients have also been enrolled to the phase II trial of patients with mild to moderate COVID-19.¹

"We are very excited to start our Phase 2b/3 trial in patients with severe COVID-19. Based on the promising results from the EIND patients, we are hopeful that this randomized, placebo-controlled trial will give us the data needed for FDA approval and ultimately the basis to use leronlimab to save lives in this pandemic," Bruce Patterson, MD, chief executive officer, founder, IncellDx, and advisor to CytoDyn, said in a statement.

The company also announced that about 30 patients have received leronlimab under the Emergency Investigational New Drug authorizations granted by the FDA.

The FDA granted clearance for **the initiation and enrollment of the clinical trial for severe and critically ill patients with COVID-19**. Investigators aim to enroll 200 patients, who will be randomized 2:1 to receive either leronlimab or placebo.

Leronlimab, a CCR5 antagonist, will be administered for 2 weeks in this trial. The primary end point of the study is the mortality rate at 28 days, and a secondary end point is the mortality rate at 14 days. An interim analysis will be performed on the first 50 patients.

Randomization in 2:1 with Leronlimab or placebo

Primary end point: survival in 28 days
Secondary endpoint : survival in 14days



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Good Clinical Practice Guidelines

6. CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S).
- 6.1 General Information
- 6.2 Background Information
- 6.3 Trial Objectives and Purpose *Increase survival in resectable NSCLC*
- 6.4 Trial Design *Phase, endpoints, measurements to avoid bias, controlled, study population* ..
- 6.5 Selection and Withdrawal of Subjects *Inclusion exclusion, pts selection*
- 6.6 Treatment of Subjects *Doses, schedule, dose modification*
- 6.7 Assessment of Efficacy *Methods and intervals*
- 6.8 Assessment of Safety
- 6.9 Statistics

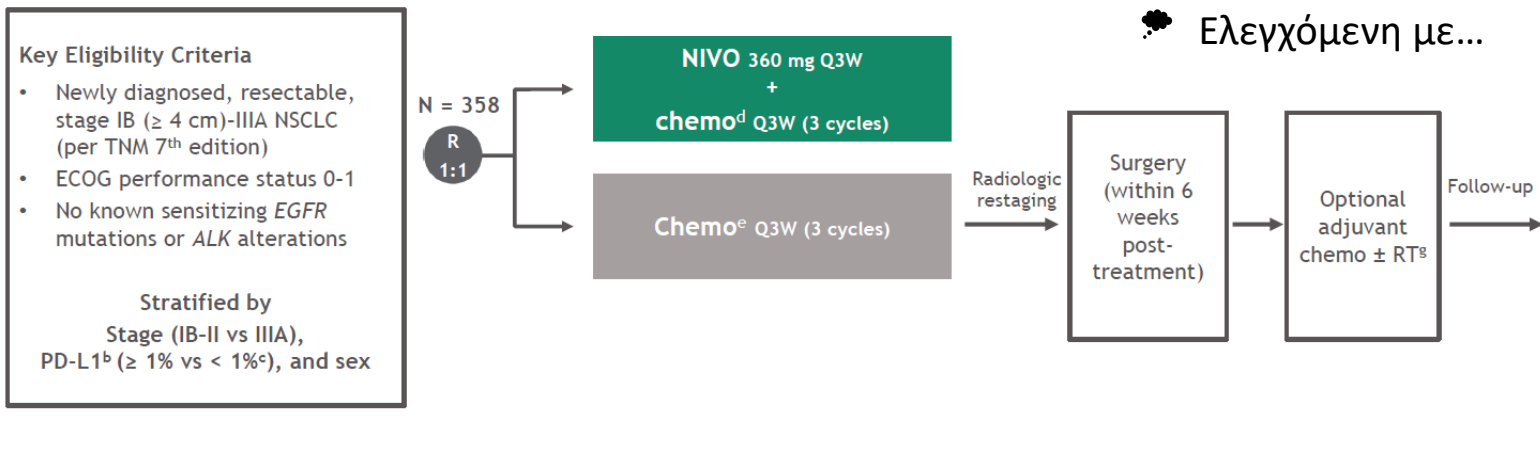


ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ -

Περιγραφή των μέτρων για ελαχιστοποίηση των bias

CheckMate 816 study design^a

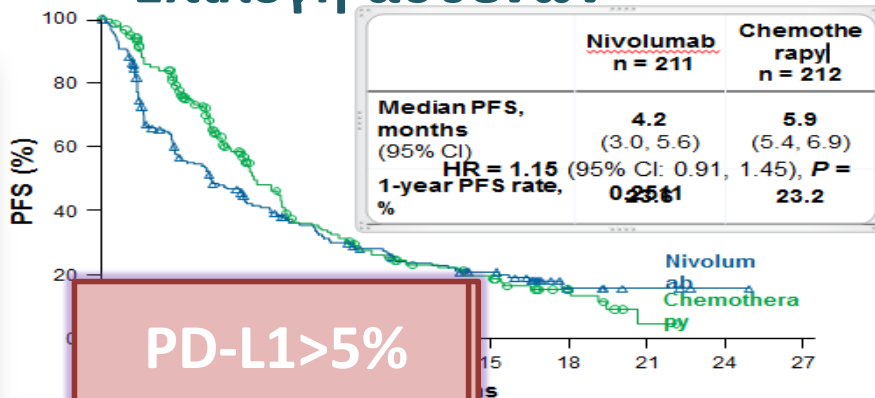
- Ποιος είναι ο πληθυσμός;
- Τυχαιοποιημένη;
- Τυφλοποίηση;
- Ελεγχόμενη με...





ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

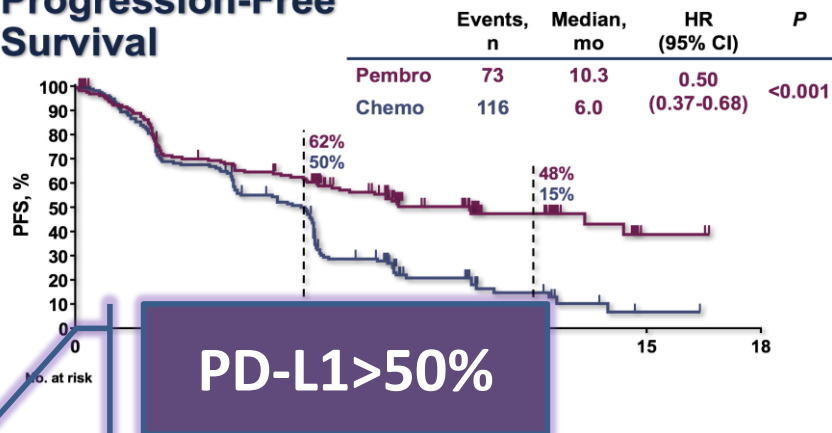
• Επιλογή ασθενών



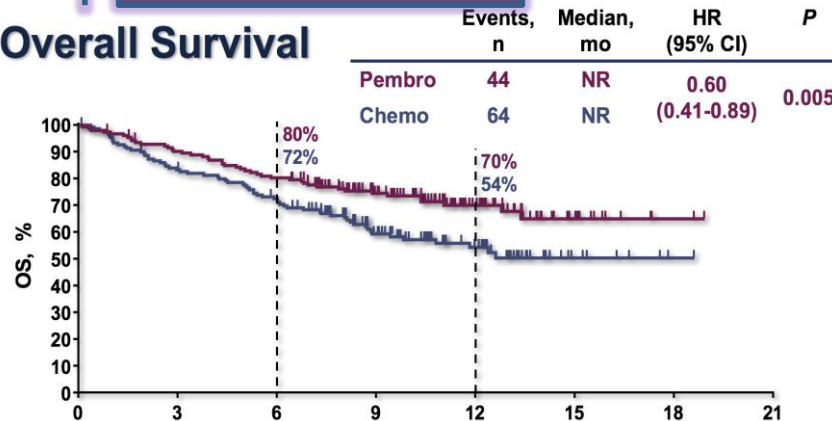
Socinski et al, ESMO 2016

Study population

Progression-Free Survival



Overall Survival



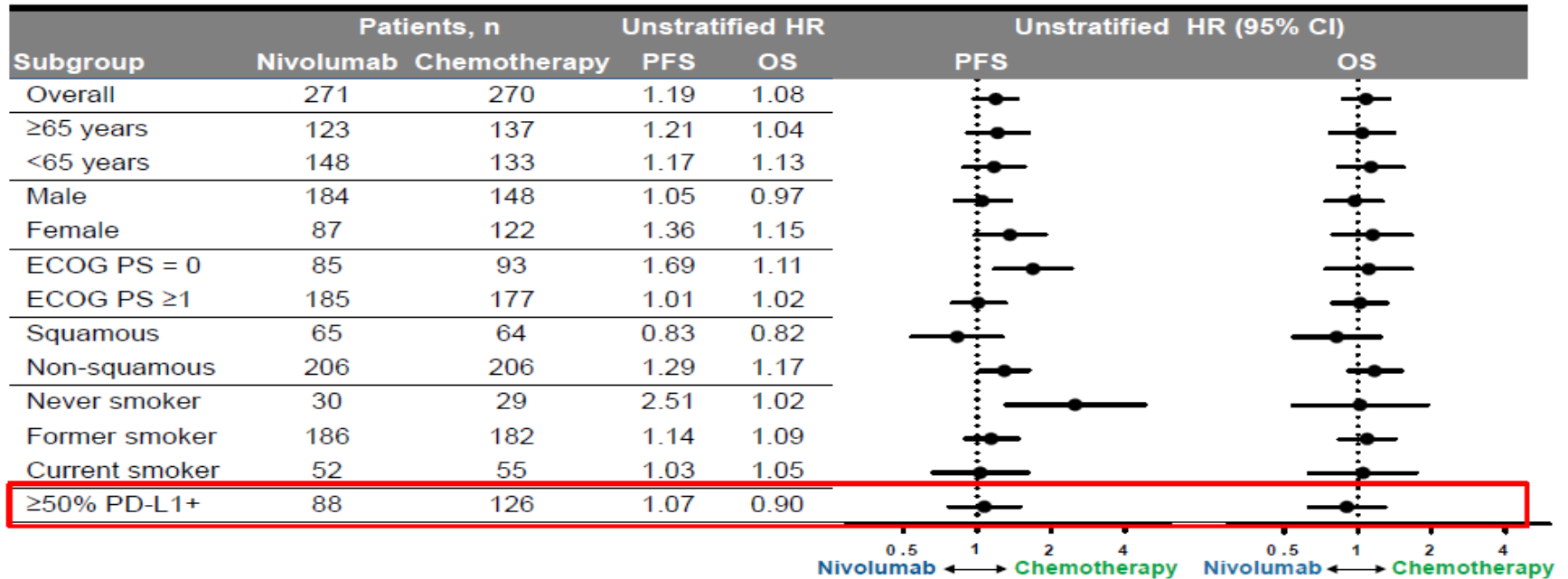
C Langer et al, ESMO 2016



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

- Επιλογή ασθενών

PFS And OS Subgroup Analyses (All Randomized Patients)

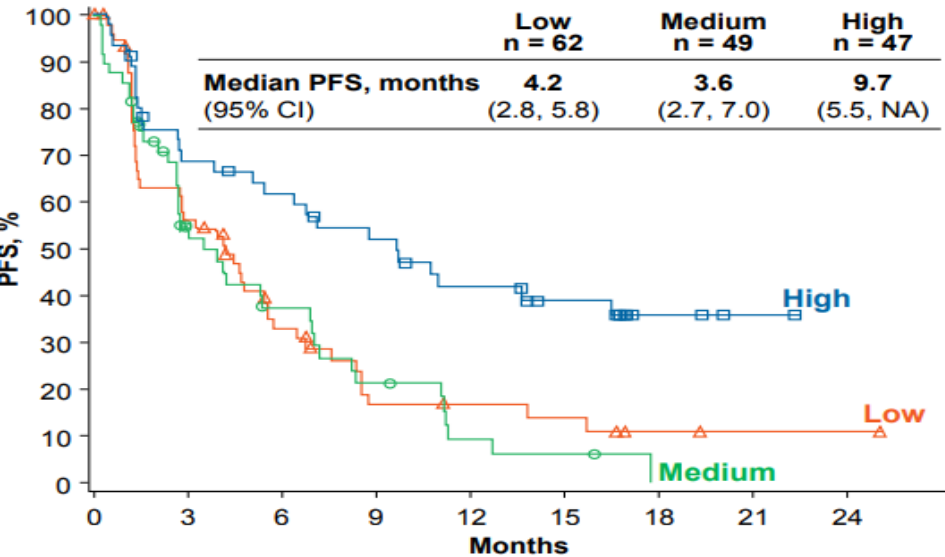




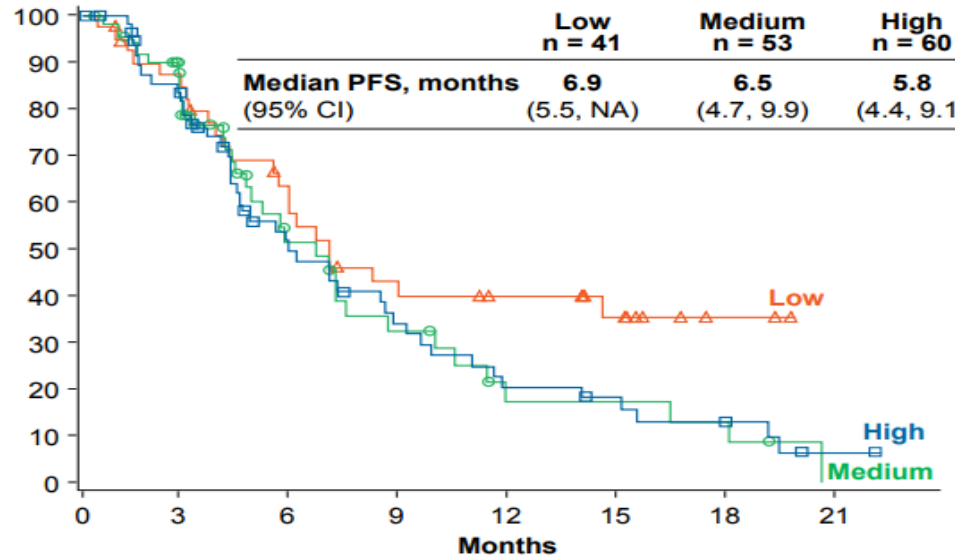
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

- Επιλογή ασθενών

Nivolumab Arm



Check Mate 026: PFS by TMB Chemotherapy Arm



- Outcomes were comparable for patients with low and medium TMB

TMB tertile	Total missense mutations, no.
Low	0 to <100
Medium	100 to 242
High	≥243



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Good Clinical Practice Guidelines

6. **CLINICAL TRIAL PROTOCOL AND PROTOCOL AMENDMENT(S).**
- 6.1 General Information
- 6.2 Background Information
- 6.3 Trial Objectives and Purpose *Increase survival in resectable NSCLC*
- 6.4 Trial Design *Phase, endpoints, measurements to avoid bias, controlled, study population* ..
- 6.5 Selection and Withdrawal of Subjects *Inclusion exclusion, pts selection*
- 6.6 Treatment of Subjects *Doses, schedule, dose modification*
- 6.7 Assessment of Efficacy *Methods and intervals*
- 6.8 Assessment of Safety
- 6.9 Statistics



Στατιστική Ανάλυση

- Περιγραφή των στατιστικών μεθόδων, και αν προγραμματίστηκε ενδιάμεση ανάλυση
- **Τον αριθμό των ασθενών** που προβλέπεται να ενταχθούν
- Το **επίπεδο σημαντικότητας** που θα χρησιμοποιηθεί
- Πρόβλεψη ενδιάμεσων αναλύσεων (**↑ το δείγμα**)
- Προεπιλογή του πληθυσμού που θα συμμετέχει στην ανάλυση (π.χ. όσοι τυχαιοποιήθηκαν, όσοι έλαβαν φάρμακο, όλοι οι κατάλληλοι (intent to treat population), κτλ)

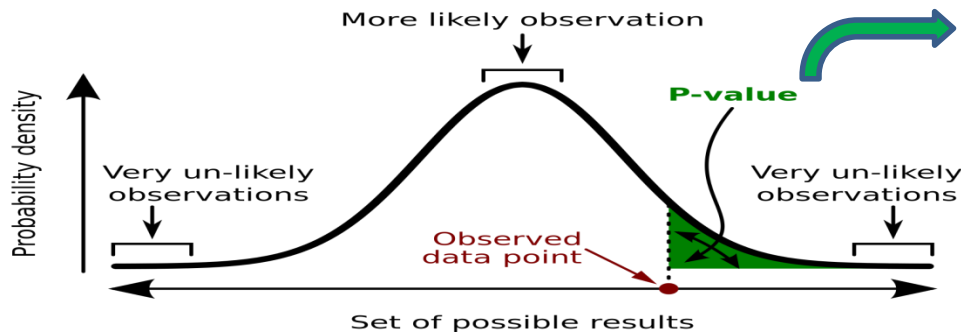


ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Στατιστική Ανάλυση

	If drug really doesn't work	If drug really works
Probability the trial shows no efficacy	$1-\alpha=97.5\%$	β
Probability the trial shows efficacy	$\alpha= 2.5\%$ (one sided)	$1-\beta$ "power"

To increase power (probability to detect difference if it exists), the required sample size (N) must be increase.



Suppose the new drug is truly ineffective

FDA requires a significance level of 2.5% (two sided 5%) on the probability that the trial will mistakenly show efficacy

A **p-value** (shaded green area) is the probability of an observed (or more extreme) result assuming that the null hypothesis is true.



Στατιστική

Τι θέλουμε να αποδείξουμε???

- Υπεροχή
- Ισοδυναμία (Non-inferiority)

Stricter p-value (0.001, 0.0001etc)

Απαιτείται πολύ μεγαλύτερο δείγμα

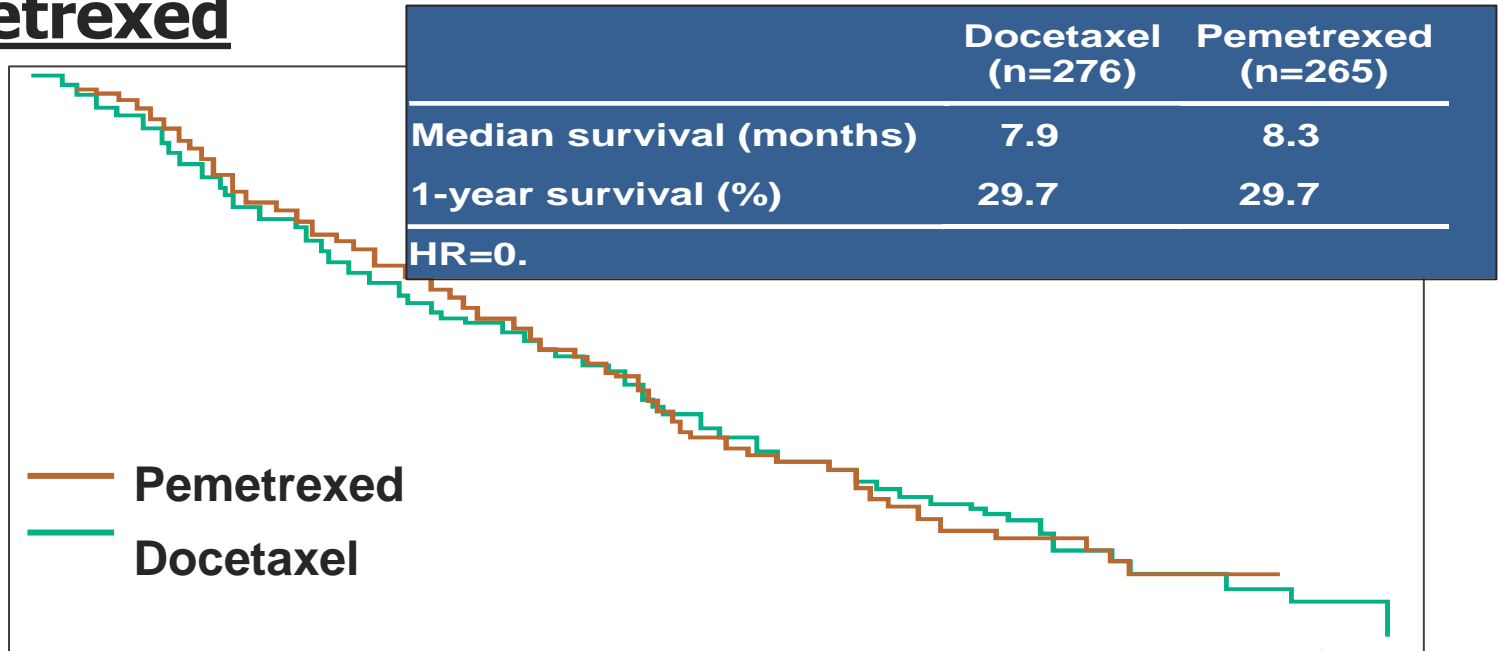
Έχουν νόημα όταν υποψιαζόμαστε ίδια δραστικότητα και μικρότερη τοξικότητα



ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Non-Inferiority Trials (cont)

Pemetrexed





ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

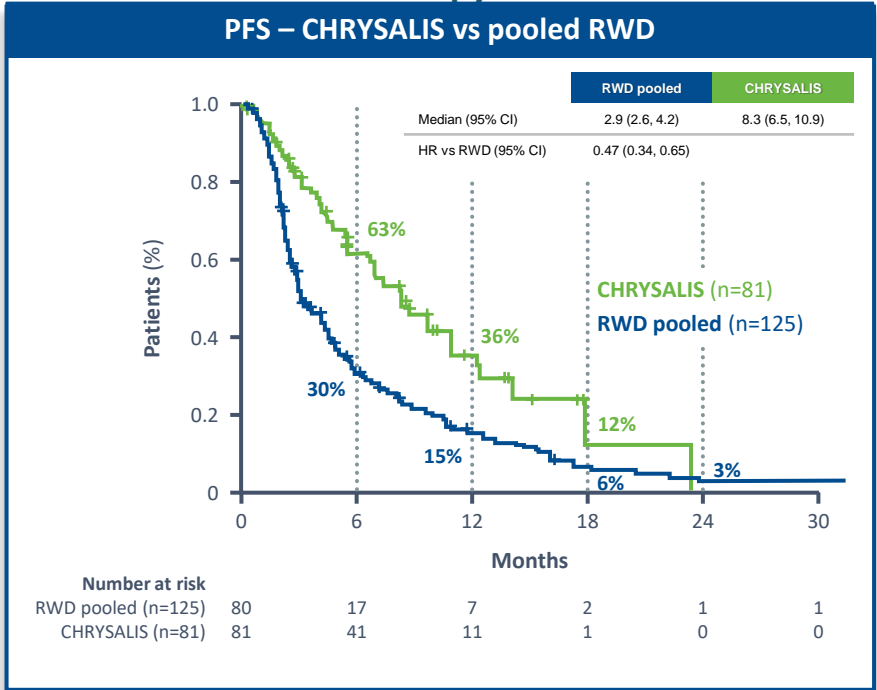
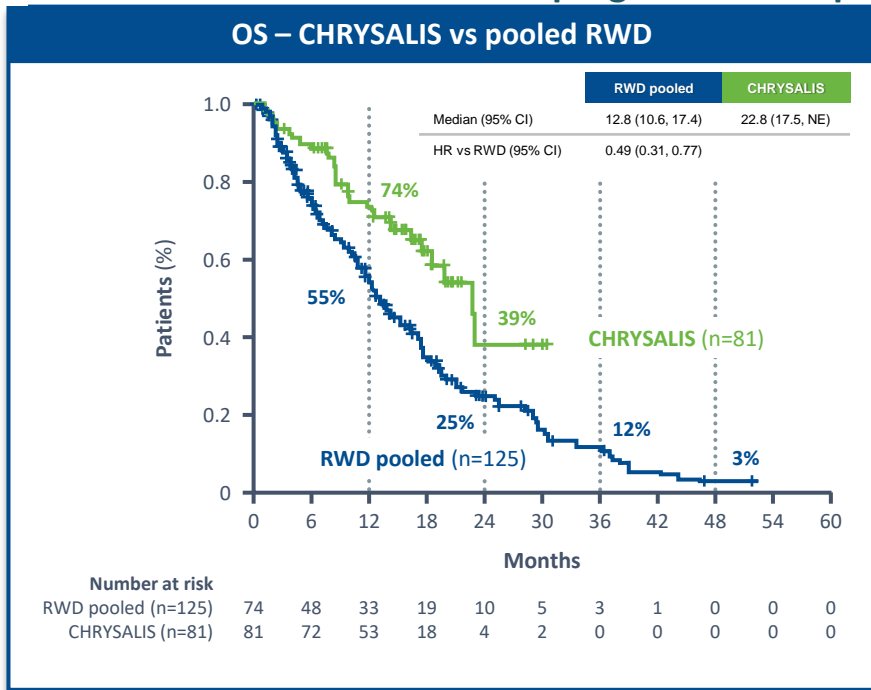
Non-Inferiority Trials (cont)

Grade 3 and 4 Hematologic Toxicity

	% of Pemetrexed Patients (n = 265)	% of Docetaxel Patients (n = 276)	<i>P</i> *
Neutropenia	5.3	40.2	< .001
Febrile Neutropenia	1.9	12.7	< .001
Neutropenia with infection	0.0	3.3	.004
Anemia	4.2	4.3	.99
Thrombocytopenia	1.9	0.4	.116

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Amivantamab compared with real-world therapies in patients with EGFR exon20ins+ NSCLC who have progressed after platinum doublet chemotherapy



Patients treated with amivantamab had a 51% risk reduction in death (OS, HR [95% CI]: 0.49 [0.31, 0.77]) and a 53% risk reduction in progression or death (PFS, HR [95% CI]: 0.47 [0.34, 0.65]) vs pooled RWD



Ερώτημα που αξίζει να απαντηθεί

Πρόθυμοι Συμμετέχοντες



Αφοσιωμένοι Επαγγελματίες Υγείας