

Tematy

- Definicje
- Charakterystyka kryteriów oceny skuteczności leczenia
 - skala pomiaru
 - obiektywność
 - częstość zdarzeń
 - wrażliwość
 - użyteczność kliniczna
 - związek z czasem

Table 1 | Definitions of biomarkers and surrogate end points

Term	Definition
Biomarker	A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention. ²

Table 1 | Definitions of biomarkers and surrogate end points

Term	Definition
Biomarker	A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention. ²
Prognostic biomarker	Biomarker that forecasts the likely course of disease irrespective of treatment.

Table 1 | Definitions of biomarkers and surrogate end points

Term	Definition
Biomarker	A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention. ²
Prognostic biomarker	Biomarker that forecasts the likely course of disease irrespective of treatment.
Predictive biomarker	Biomarker that forecasts the likely response to a specific treatment.

Table 1 | Definitions of biomarkers and surrogate end points

Term	Definition
Biomarker	A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention. ²
Prognostic biomarker	Biomarker that forecasts the likely course of disease irrespective of treatment.
Predictive biomarker	Biomarker that forecasts the likely response to a specific treatment.
Clinical end point	Measurement providing systematic information on how a patient feels, functions or survives. ³

Table 1 | Definitions of biomarkers and surrogate end points

Term	Definition
Biomarker	A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention. ²
Prognostic biomarker	Biomarker that forecasts the likely course of disease irrespective of treatment.
Predictive biomarker	Biomarker that forecasts the likely response to a specific treatment.
Clinical end point	Measurement providing systematic information on how a patient feels, functions or survives. ³
Surrogate end point	Measurement providing early and accurate prediction of both a clinical end point, and the effects of treatment on this end point.

Table 1 | Definitions of biomarkers and surrogate end points

Term	Definition
Biomarker	A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention. ²
Prognostic biomarker	Biomarker that forecasts the likely course of disease irrespective of treatment.
Predictive biomarker	Biomarker that forecasts the likely response to a specific treatment.
Clinical end point	Measurement providing systematic information on how a patient feels, functions or survives. ³
Surrogate end point	Measurement providing early and accurate prediction of both a clinical end point, and the effects of treatment on this end point.
Validation	Confirmation by robust statistical methods that a candidate prognostic biomarker, predictive biomarkers or surrogate end point fulfills a set of conditions that are necessary and sufficient for its use in the clinic

Ref: Buyse et al, Nat Rev Clin Oncol 2010. doi:10.1038/nrclinonc.2010.43

Cele próby / kryteria oceny skuteczności leczenia

Celem porównawczej próby klinicznej jest ustalenie efektu porównywanych metod leczenia dla wszystkich rozważanych kryteriów oceny skuteczności

Z reguły jedno z tych kryteriów wybierane jest jako „pierwszoplanowe”

Charakterystyka kryteriów oceny skuteczności leczenia: skala pomiaru

- **Binarna**

Np. utrata n liter (lub $n/5$ linii) w badaniu wzroku w chwili t

- **Ciągła**

Np. ostrość widzenia lub utracona liczba liter w chwili t

- **Czas do wystąpienia zdarzenia**

Np. czas do utraty n liter, czas do utraty wzroku, lub czas do utraty $x\%$ ostrości widzenia w porównaniu do chwili początkowej

- **Pomiary powtarzane**

Np. wielokrotne pomiary ostrości widzenia w czasie

Skala	Zalety	Wady
Binarna	Prosta interpretacja	Strata informacji nt. nasilenia / czasu
	Użyteczna klinicznie	
Ciągłą	Wrażliwość na poprawę/pogorszenie	Strata informacji nt. czasu
Czas do wystąpienia zdarzenia	Moc statystyczna większa niż dla binarnej	Założenie PH(?)
		Strata informacji nt. nasilenia
Wielokrotne pomiary	Pełna informacja	Trudniejsza interpretacja
		Konieczność analizy modelowej

Charakterystyka kryteriów oceny skuteczności leczenia: obiektywność

Obiektywność

Od

...

najwyższej

...

do

...

najniższej



Przykłady

Zgon

Odpowiedź guza

Wznowa

Progresja

Toksyczność

Efekty uboczne

Jakość życia

Problemy

- Najmniej obiektywne kryteria \Rightarrow wskazane użycie podwójnego zaślepienia
- Najbardziej obiektywne kryteria porównywalne między próbami i najbardziej użyteczne

Charakterystyka kryteriów oceny skuteczności leczenia: częstość zdarzeń/wrażliwość

- Kryteria związane z często występującymi zdarzeniami są bardziej użyteczne, gdyż dotyczą większej grupy chorych
 - ale próby kliniczne mogą być jedyną okazją do monitorowania zdarzeń o niskiej częstości
- Dla kryteriów binarnych, drażliwość jest związana z częstością zdarzeń
- Często (wielokrotnie) mierzone kryteria generalnie pozwalają na uzyskanie większej mocy statystycznej niż kryteria oceniane tylko raz

Charakterystyka kryteriów oceny skuteczności leczenia: użyteczność

- Kryteria związane z biologiczną aktywnością leku użyteczne w próbach wczesnych faz (I/II), z aktywnością kliniczną – w późniejszych fazach (III/IV)
- Kryteria kliniczne trudniejsze do zmiany przez leczenie
- Kryteria biologiczne jako *zastępcze* dla klinicznych ?

Pośrednie / zastępcze kryteria oceny skuteczności leczenia

Disease	Intermediate endpoint (biological), or « biomarker »	Final endpoint (clinical)
Advanced cancer	Tumor response	Survival
Resected colorectal cancer	CEA level	Tumor recurrence
Osteoporosis	Bone mineral density	Bone fracture
Hypertension	Diastolic pressure	Stroke
Cardiac arrhythmias	ECG normalization	Mortality
HIV infection	CD4 counts / viral load	Clinical progression
Hepatitis C	Liver enzymes	Cirrhosis

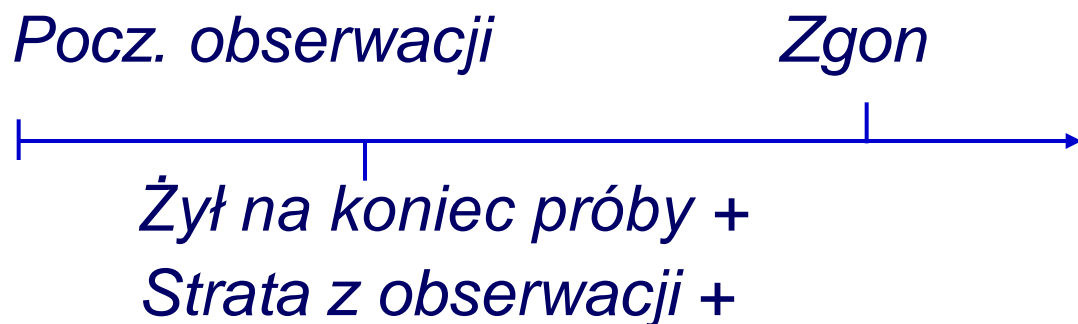
Charakterystyka kryteriów oceny skuteczności leczenia: związek z czasem

- Czas do wystąpienia zdarzenia może być cenzurowany; konieczne użycie technik analizy przeżycia
- Kryteria związane z długim czasem obserwacji mogą prowadzić do zbyt długich prób klinicznych \Rightarrow potrzeba walidacji kryteriów *pośrednich* jako *zastępczych*

Przykład w zaawansowanym raku jelita grubego: czas do progresji jako kryterium pośrednie (zastępcze?) dla czasu przeżycia

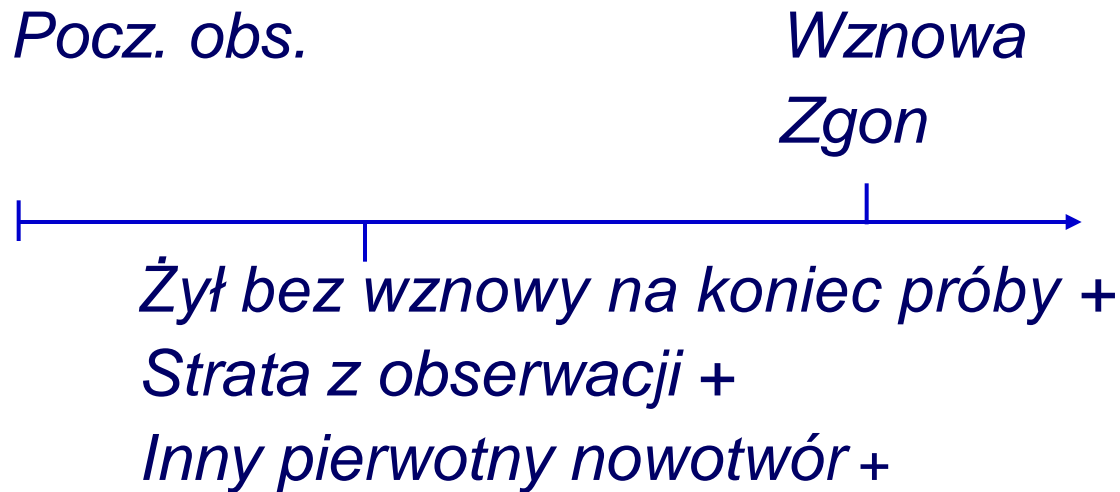
Całkowity czas przeżycia (overall survival, OS)

Uwaga: obserwacje cenzurowane zaznaczone przez ‘+’



Uwaga: początek obserwacji w chwili randomizacji;
czasem w momencie rozpoczęcia leczenia

Czas przeżycia bez wznowy (relapse-free survival, RFS) dla wczesnego raka



Czas przeżycia bezobjawowego (disease-free survival, DFS) dla wczesnego raka

Pocz. obs.

Progresja choroby

Inny pierwotny nowotwór

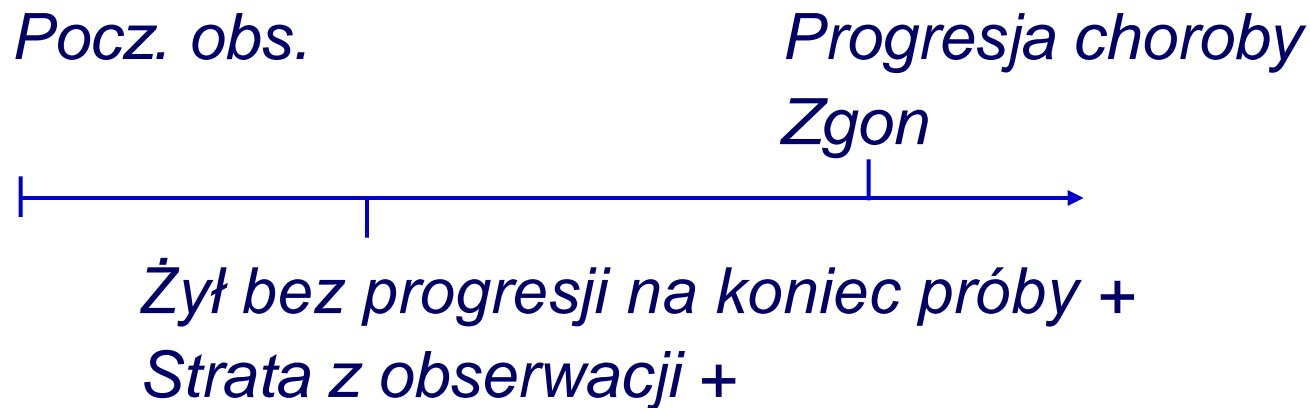
Zgon



Żył bez progresji na koniec próby +

Strata z obserwacji +

Czas przeżycia bez progresji (progression-free survival, PFS) dla zaawansowanego raka



Czas do wznowy (TTR) dla wczesnego raka

Pocz. obs.

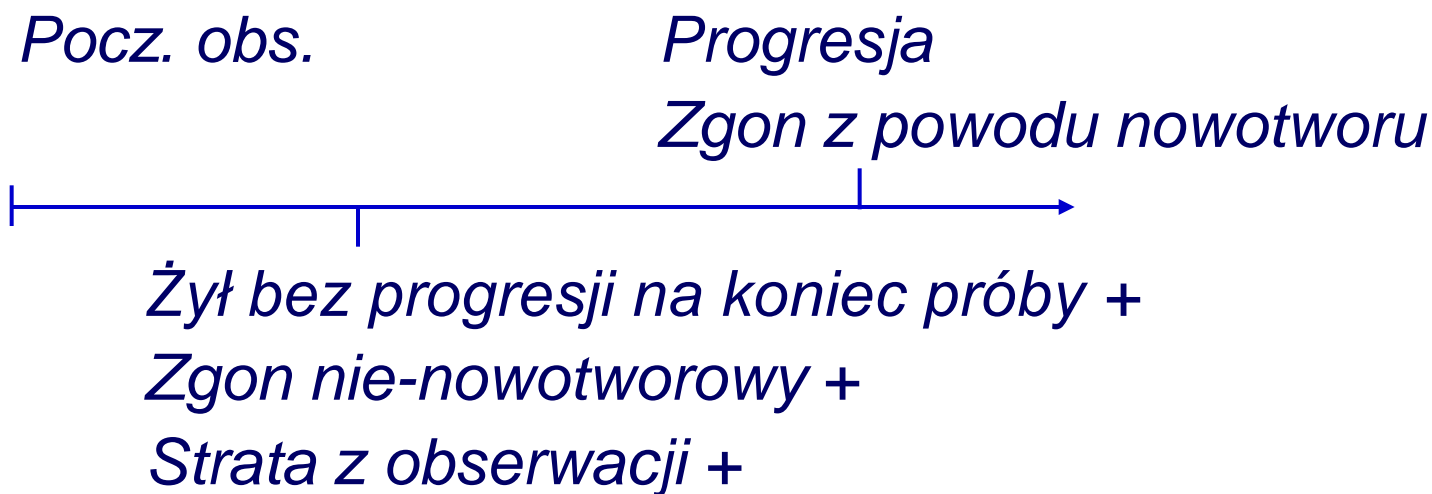
Wznowa

Zgon z powodu nowotworu

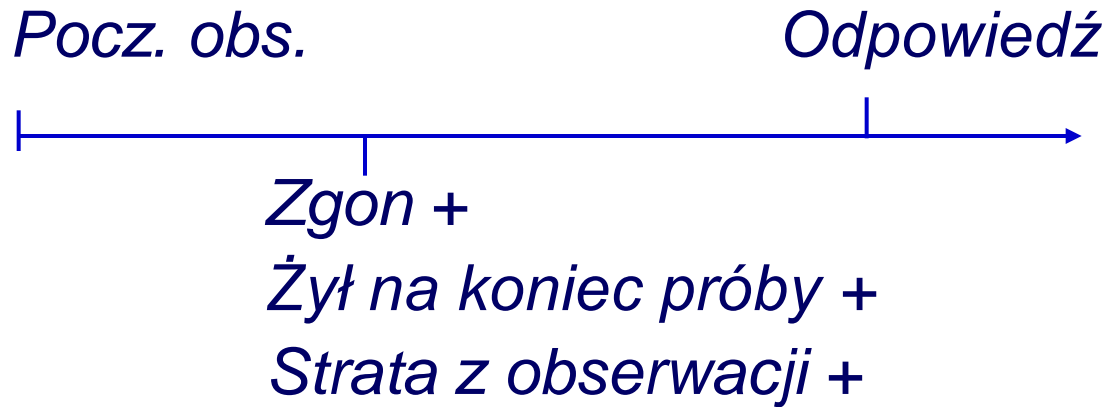


*Żył bez wznowy na koniec próby +
Zgon nie-nowotworowy +
Strata z obserwacji +*

Czas do progresji (TTP) dla zaawansowanego raka

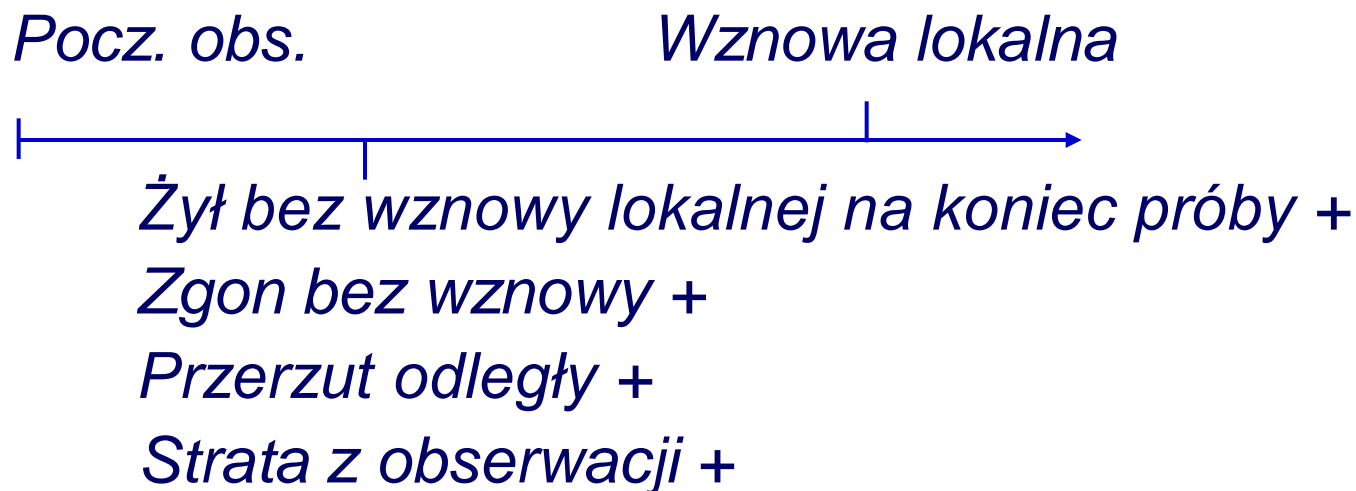


Czas do odpowiedzi



Uwaga: zdarzenie dla chorych z odpowiedzią guza,
cenzurowanie dla chorych bez odpowiedzi

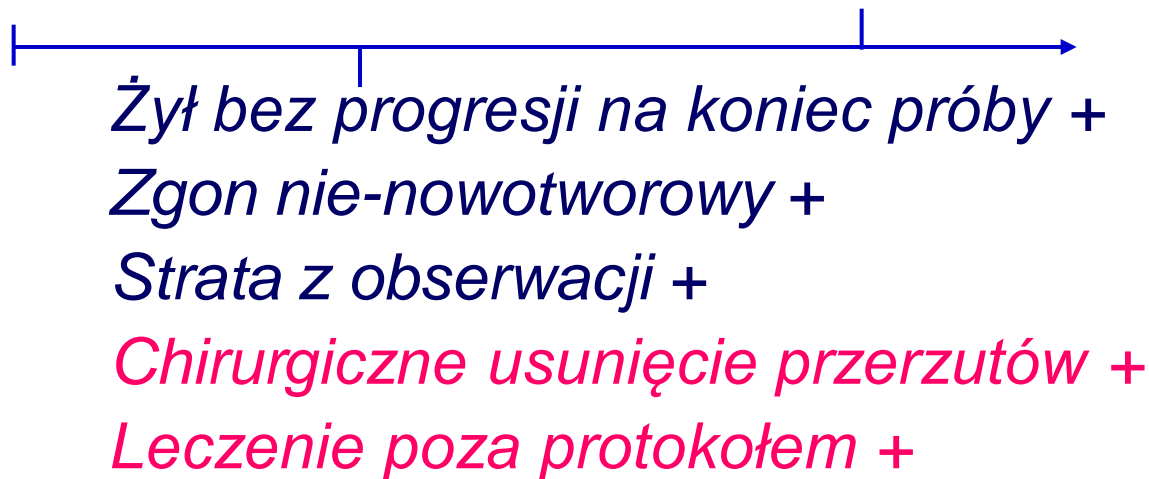
Konkurujące ryzyka, np. czas do wznowy lokalnej



*Uwaga: informatywne cenzurowanie? efekt leczenia
zakłócony konkurencyjnymi ryzykami?*

Arbitralne cenzurowanie, np. czasu do progresji

Pocz. obs. *Progresja*
Zgon z powodu nowotworu



Uwaga: czy takie cenzurowanie ma uzasadnienie?
generalnie, NIE, bo redukowanie informacji trudno
uzasadnić.

Porównanie różnych kryteriów dla zaawansowanego raka

Endpoint	Time of occurrence	Reliability	Sensitivity
Tumor response	<i>Early (3-6 months)</i>	<i>Low</i>	<i>High</i>
Time to progression	<i>Intermediate (6-12 months)</i>	<i>Low</i>	<i>Medium</i>
Overall survival	<i>Late (12-18 months)</i>	<i>High</i>	<i>Low</i>

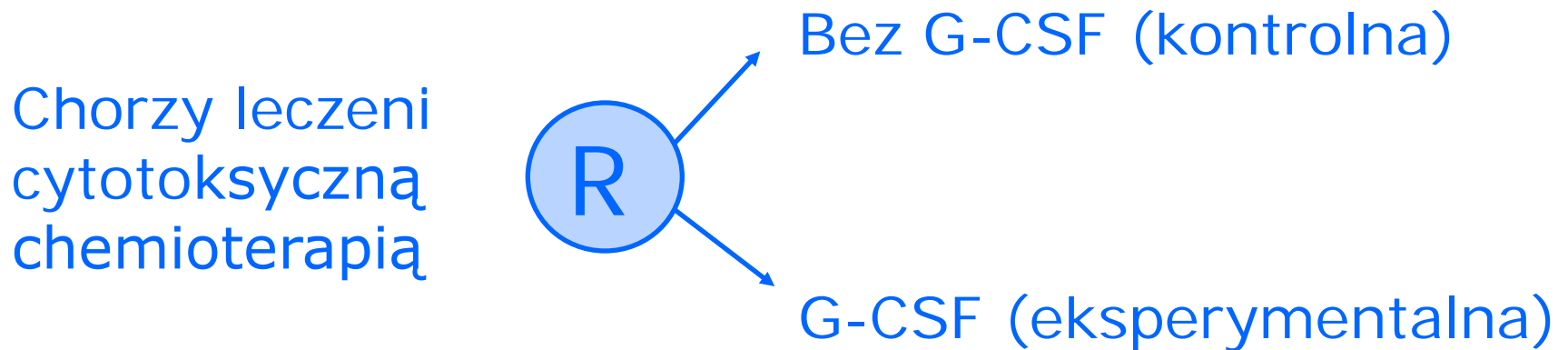
Wybór pierwszoplanowego kryterium oceny skuteczności leczenia

- Wybór pierwszoplanowego kryterium oceny skuteczności leczenia ma pierwszorzędne znaczenie dla oczekiwanego efektu leczenia, a więc i dla
- liczebności próbki (i mocy statystycznej)
 - czasu trwania próby (i kosztu)

Dlaczego wybór kryterium oceny skuteczności leczenia ma znaczenie?

Przykład w zaawansowanym raku:

Randomizowana próba u chorych leczonych cytotoksyczną chemioterapią \pm G-CSF (czynnikiem wzrostu przyspieszającym odbudowę neutrofili)



Choice of endpoint, expected treatment effect, and number of patients required

<u>PARAMETER</u>	<u>VALUES</u>		<u>RELATIVE</u>	<u>NR OF PTS</u>
	<u>NO G</u>	<u>G</u>	<u>RISK</u>	<u>REQUIRED</u>
Mean duration of neutropenia	9 days	3 days	0.33	20
% with febrile neutropenia	60%	30%	0.50	100
% with treatment delay	40%	20%	0.50	200
% with documented infection	15%	7.5%	0.50	500
% dying from infection	5%	2.5%	0.50	2000
Response rate			0.75 ?	Hundreds
Time to tumor progression			0.85 ?	Thousands
Overall survival			0.95 ?	Thousands

Choice of endpoint, expected treatment effect, and number of patients required

Increasing
clinical
relevance

PARAMETER	VALUES		RELATIVE	NR OF PTS
	<u>NO G</u>	<u>G</u>	<u>RISK</u>	<u>REQUIRED</u>
Mean neutropenia	9 days	3 days	0.33	20
% with neutropenia	60%	30%	0.50	100
% with delay	40%	20%	0.50	200
% infection	15%	7.5%	0.50	500
% death	5%	2.5%	0.50	2000
Response			0.75 ?	Hundreds
Time to tumor progression			0.85 ?	Thousands
Overall survival			0.95 ?	Thousands

Choice of endpoint, expected treatment effect, and number of patients required

PARAMETER	Increasing clinical relevance	Decreasing treatment benefit	RELATIVE RISK	NR OF PTS REQUIRED
Mean time to progression			0.33	20
% with grade 3 neutropenia			0.50	100
% with grade 4 neutropenia			0.50	200
% with grade 3/4 thrombocytopenia			0.50	500
% dying from infection			0.50	2000
Response rate			0.75 ?	Hundreds
Time to tumor progression			0.85 ?	Thousands
Overall survival			0.95 ?	Thousands

Choice of endpoint,
expected treatment effect,
and number of patients required

