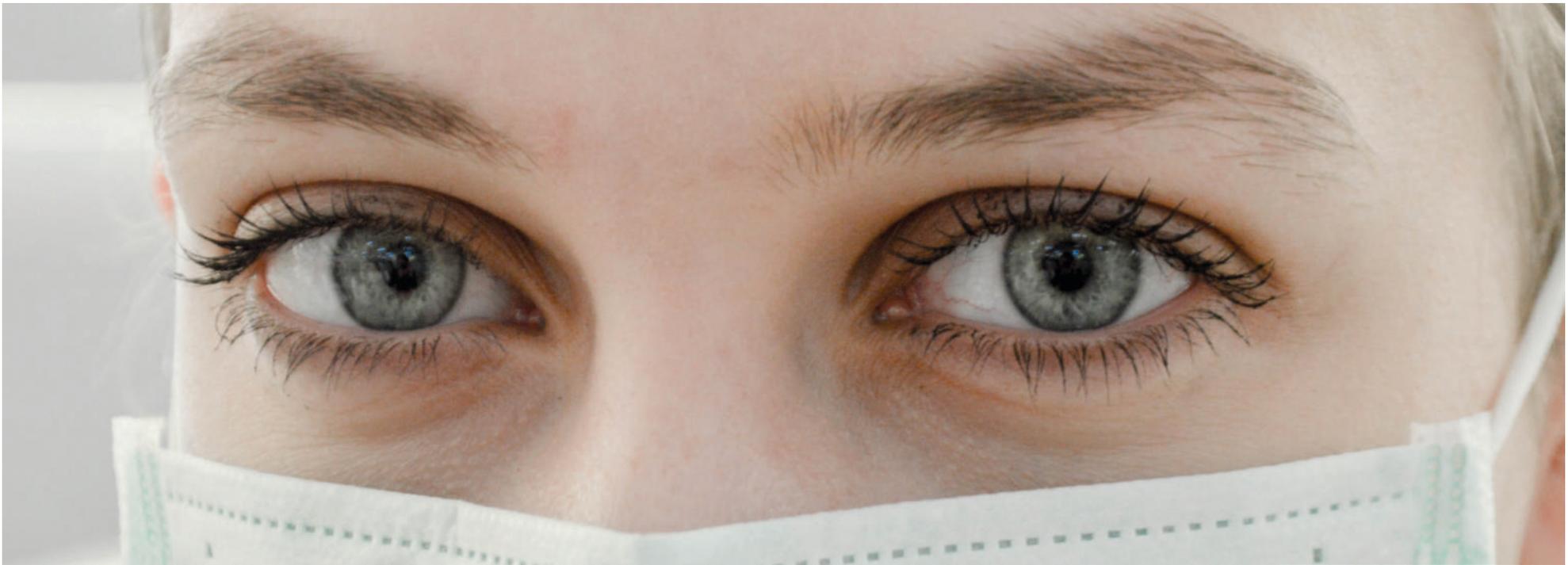


Zertifikatskurs PTA im Krankenhaus (ADKA)

Analyse einer Studie und Statistik / Literaturrecherche

Dominik Schuler, Apotheke Schwarzwald-Baar Klinikum



Deutscher
Apotheker Verlag

Fragen, die beantwortet werden müssen...

Folgende drei Fragen führen durch die Analyse einer klinischen Studie:

- Entspricht das Studiendesign dem aktuellen Stand der Wissenschaft?
- Sind die Studienergebnisse statistisch signifikant?
- Sind die Studienergebnisse klinisch relevant?

ORIGINAL ARTICLE

Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma

Roger Stupp, M.D., Warren P. Mason, M.D., Martin J. van den Bent, M.D.,
Michael Weller, M.D., Barbara Fisher, M.D., Martin J.B. Taphoorn, M.D.,
Karl Belanger, M.D., Alba A. Brandes, M.D., Christine Marosi, M.D.,
Ulrich Bogdahn, M.D., Jürgen Curschmann, M.D., Robert C. Janzer, M.D.,
Samuel K. Ludwin, M.D., Thierry Gorlia, M.Sc., Anouk Allgeier, Ph.D.,
Denis Lacombe, M.D., J. Gregory Cairncross, M.D., Elizabeth Eisenhauer, M.D.,
and René O. Mirimanoff, M.D., for the European Organisation for Research
and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups and the National
Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*

Stupp R et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups;
National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.
N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.

Facts Glioblastom

- Gliome sind die häufigsten primären Hirntumoren des Erwachsenen
- Inzidenz in Europa beträgt 6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr
- Einteilung nach WHO Klassifikation (immunhistochemisch und molekulargenetisch) in Grad 1-4
- Ziel ist immer maximal mögliche Resektion, ohne Verschlechterung des neurologischen Zustands und bleibende neurologische Defizite
- nur WHO-Grad 1 Gliome sind mit einer alleinigen lokalen Therapie heilbar.
- ab WHO-Grad 2-4 ist eine postoperative Therapie in den meisten Fällen indiziert
- schlechte Prognose, < 50% sind nach zwei Jahren am Leben

Postoperative Therapiemöglichkeiten - Glioblastom

- Strahlentherapie
- medikamentöse Systemtherapie (Erstdiagnose und Rezidiv)

klassische Zytostatika (Alkylantien)

Nitrosoharnstoffe: Lomustin (CCNU), Carmustin (BICNU)

Procarbazin, Temozolomid

Mitosehemmer: Vincristin

Angiogenesehemmer

Bevacizumab

Studienpublikationen - Aufbau

- Zusammenfassung (Abstract)
- Einleitung ✓
- Methodenteil
 - Ein- und Ausschlusskriterien
 - Studiendesign und Behandlung
 - statistische Auswertung
- Ergebnisse
 - Wirksamkeit
 - Sicherheit
- Diskussion

Methodenteil

Patientenkollektiv – Ein- und Ausschlusskriterien

- Glioblastom WHO Grad 4
- WHO Performance Status 0-2
- adäquate Hämatologie
(neutrophile Granulozyten, Thrombozyten)
- adäquate Nierenfunktion
(Kreatinin)
- adäquate Leberfunktion
(Bilirubin...)

METHODS

PATIENTS

Patients 18 to 70 years of age with newly diagnosed and histologically confirmed glioblastoma (World Health Organization [WHO] grade IV astrocytoma) were eligible for the study. Eligible patients had a WHO performance status of 2 or less and adequate hematologic, renal, and hepatic function (absolute neutrophil count, ≥ 1500 per cubic millimeter; platelet count, $\geq 100,000$ per cubic millimeter; serum creatinine level, ≤ 1.5 times the upper limit of normal in the laboratory where it was measured; total serum bilirubin level, ≤ 1.5 times the upper limit of normal; and liver-function values, < 3 times the upper limit of normal for the laboratory). Patients who were receiving corticosteroids had to receive a stable or decreasing dose for at least 14 days before randomization. All patients provided written informed consent, and the study was approved by the ethics committees of the participating centers.

Methodenteil

Studiendesign und Behandlung

Kontrollgruppe

Strahlentherapie für 6 Wochen (Mo.-Fr.)



2 Gy pro Tag
(Gesamtdosis 60 Gy)

1:1

Prüfgruppe

Strahlentherapie für 6 Wochen (Mo.-Fr.)



2 Gy pro Tag
(Gesamtdosis 60 Gy)



Temozolomid 75 mg/m² pro Tag
(bis letzter Bestrahlungstag)

Temozolomid 150-200 mg/m² pro Tag
(für 5 Tage alle 28 Tage; 6 Zyklen)

Methodenteil

Stratifizierte Randomisierung

Wenn bereits bekannt ist, dass bestimmte Faktoren wie Alter oder Rauchstatus das Ergebnis der Studie beeinflussen können, kann eine stratifizierte Randomisierung erfolgen.

→ Damit wird der betreffende Faktor gleichmäßig auf die beiden Gruppen verteilt.

- WHO Performance Status
- Debulking-Status: Verkleinerung des Tumors durch Operation
- Studienzentrum

Methodenteil

Datenerhebung 1

- Eingangsunteruchung / nach Therapieabschluss / alle 3 Monate im Follow-Up
 - Bildgebung (CT/MRT)
 - Laboruntersuchung (Hämatologie/Klinische Chemie)
 - körperliche Untersuchung
(Mini-Mental State Examination)
- während Strahlen-Therapie wöchentliche Untersuchung
 - klinische Untersuchung
- während Temozolomid-Therapie monatliche Untersuchung
 - klinische Untersuchung

Methodenteil

Datenerhebung 2

- Fortschreiten des Tumors:
 - Größenzunahme um 25%
 - neue Läsionen
 - zunehmender Steroidbedarf
- Erfassung von therapieassoziierten Toxizitäten
 - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)
 - 1 – Mild
 - 2 – Moderate
 - 3 – Severe
 - 4 – Life-threatening
 - 5 – Death

SURVEILLANCE AND FOLLOW-UP

The baseline examination included CT or magnetic resonance imaging (MRI), full blood counts and blood chemistry tests, and a physical examination that included the Mini-Mental State Examination (MMSE) and a quality-of-life questionnaire. During radiotherapy (with or without temozolomide), patients were to be seen every week. Twenty-one to 28 days after the completion of radiotherapy and every 3 months thereafter, patients underwent a comprehensive evaluation, including administration of the MMSE and the quality-of-life questionnaire and radiologic assessment of the tumor. During adjuvant temozolomide therapy, patients underwent a monthly clinical evaluation and a comprehensive evaluation at the end of cycles 3 and 6. Tumor progression was defined according to the modified WHO criteria as an increase in tumor size by 25 percent, the appearance of new lesions, or an increased need for corticosteroids.²³ When there was tumor progression or after two years of follow-up, patients were treated at the investigator's discretion, and the type of second-line therapy was recorded. Toxic ef-

Methodenteil

Statistische Analyse – Endpunkte 1

Der Endpunkt einer klinischer Studie ist ein definiertes Ereignis. Sobald ein Proband den Endpunkt erreicht, wird er im Allgemeinen aus den weiteren Untersuchungen der Studie ausgeschlossen.

wichtig: sind die untersuchten Endpunkte direkt patientenrelevant

Sterblichkeit, Behinderung, Funktionalität....

oder Surrogatparameter (z.B. Laborwerte)

RR, HbA_{1c}-Wert, Knochendichte

Methodenteil

Statistische Analyse – Endpunkte 2

primärer Endpunkt: Gesamtüberleben
(harter Endpunkt)

STATISTICAL ANALYSIS

The primary end point was overall survival; secondary end points were progression-free survival, safety, and the quality of life. Overall survival and progression-free survival were analyzed by the Kaplan–Meier method, with use of two-sided log-rank (0.75), assuming that 382 deaths occurred. All analyses were conducted on an intention-to-treat basis. The Cox proportional-hazards model was fitted to

sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben
Sicherheit
(Lebensqualität (weicher Endpunkt))

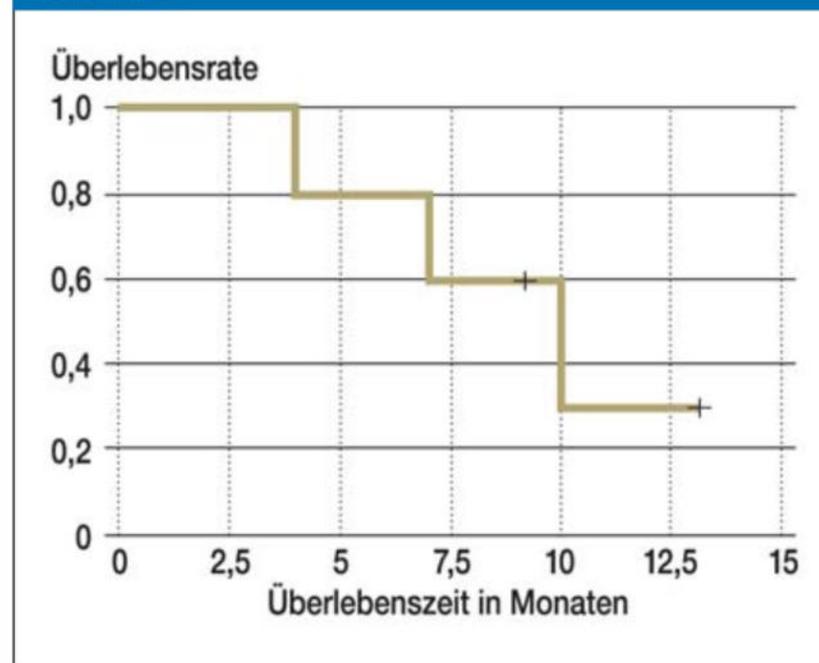
Exkurs: Überlebenszeitanalyse

Arrangement der Überlebenszeiten und Kaplan-Meier-Schätzer

Pat-Nr.	Tod	Überlebenszeit t_i in Monaten	n_i	d_i	Kaplan-Meier-Schätzer $S(t_i)$
3	Ja	4	5	1	$\frac{4}{5} = 80\%$
5	Ja	7	4	1	$\frac{4}{5} \times \frac{3}{4} = 60\%$
2	Nein	9	3	0	
1	Ja	10	2	1	$\frac{4}{5} \times \frac{3}{4} \times \frac{1}{2} = 30\%$
4	Nein	13	1	0	

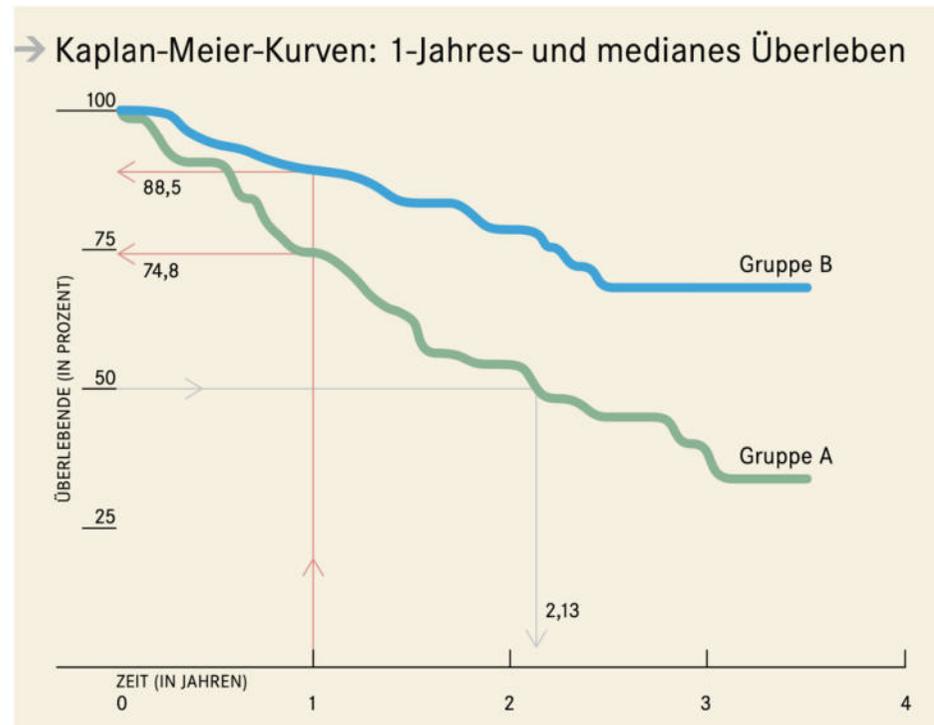
t_i : i-ter Ereigniszeitpunkt; n_i : Anzahl der Patienten in der Risikomenge zum Zeitpunkt t_i ; d_i : Anzahl der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt t_i ein Ereignis eingetreten ist; $S(t_i)$: Kaplan-Meier-Schätzer zum Zeitpunkt t_i

GRAFIK 1



Zwiener et al. Überlebenszeitanalyse. Deutsches Ärzteblatt | Jg. 108 | Heft 10. 163 – 168. 2011.

Exkurs: Überlebenszeitanalyse



- Überlebenswahrscheinlichkeit über die Zeit (z.B. 1-Jahres Überleben)
- mediane Überlebenszeit (Zeitpunkt, zu dem 50 Prozent der Patienten noch leben)

https://cemsis.meduniwien.ac.at/fileadmin/user_upload/_imported/fileadmin/msi_akim/CeMSIS/KB/volltexte/Harald_Heinzl_-_Krebshilfe_2_2009.pdf

Exkurs: Hazard und Hazard Ratio

Hazard: zeitunabhängiges Risiko ein Ereignis zu erleiden bzw. zeitunabhängige Sterberate für eine Gruppe von Probanden unter Berücksichtigung einiger möglichen Einflussvariable (z.B. unterschiedliche Therapien)

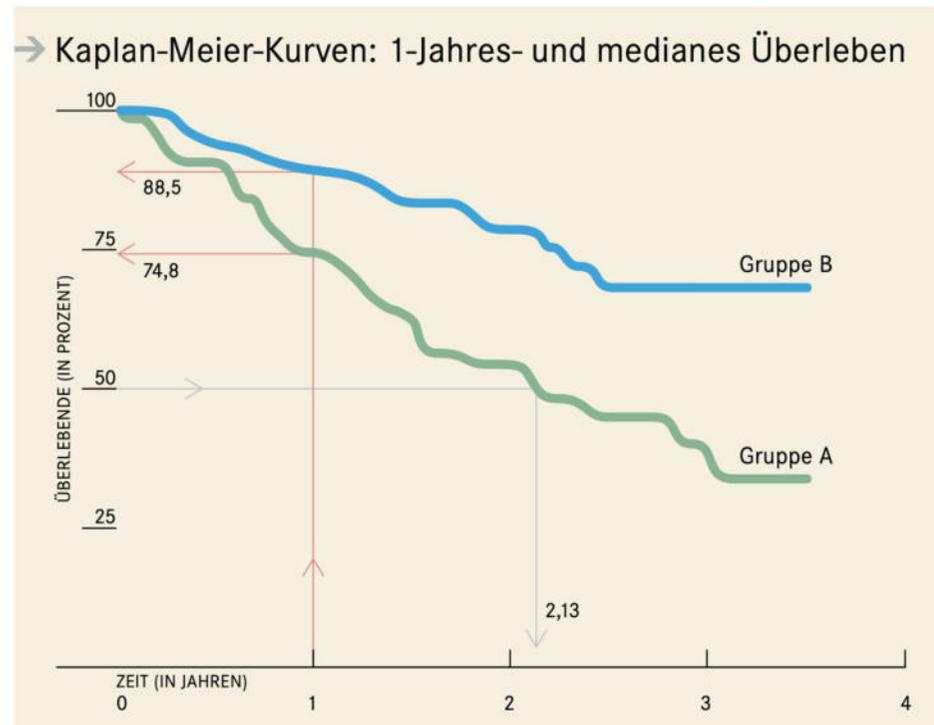
Hazard Ratio: Quotient aus den Hazards von zwei Gruppen

→ deskriptives Maß zum Vergleich von Überlebenszeiten zwischen verschiedenen Gruppen

$$\text{Hazard Ratio} = \frac{h_2(t)}{h_1(t)}$$

- Hazard Ratio > 1 → Ereignisrisiko in Gruppe 2 größer als in Gruppe 1
- Hazard Ratio < 1 → Ereignisrisiko in Gruppe 2 kleiner als in Gruppe 1
- Hazard Ratio ≈ 1 → Ereignisrisiko in beiden Gruppen ungefähr gleich groß.

Exkurs: Hazard und Hazard Ratio



Hazard Ratio 2,5 (95% KI: 1,4 - 4,3;
P < 0,001)

Probanden der Gruppe A haben
durchweg ein 2,5-fach höheres
Sterberisiko (Risiko um 150%
erhöht)

ODER

Probanden der Gruppe B haben ein
nur 0,4-faches Sterberisiko im
Vergleich zur Gruppe A (60%
Reduktion); ($0,4=1/2,5$)

Exkurs: statistische Signifkanz

Als Maß für die statistische Wahrscheinlichkeit in wissenschaftlichen Artikeln findet sich der **p-Wert** und das **Konfidenzintervall** (Vertrauensbereich) wieder.

p-Wert oder Konfidenzintervall?

Exkurs: statistische Signifikanz – p-Wert

p-Wert (probability): Ein Maß für die statistische Wahrscheinlichkeit, der zur Hypothesentestung verwendet wird.

Nullhypothese H_0 = Es gibt keinen Unterschied (z.B. Gesamtüberleben) zwischen Standardregime (z.B. Bestrahlung) und experimenteller Therapie (z.B. Bestrahlung + Temozolomid).

Alternativhypothese H_1 = Es gibt einen Unterschied zwischen den beiden Therapieregimen.

Er gibt einen Hinweis, ob der beobachtete Effekt (Gesamtüberleben in der Überlebenszeitanalyse) einen Zufallsbefund ist (d.h. H_0 stimmt) und nicht auf den unterschiedlichen Therapieregimen basiert.

Exkurs: statistische Signifikanz – p-Wert

Der **p-Wert** kann zwischen **0 und 1** liegen.

Je kleiner der p-Wert ist, umso unwahrscheinlicher handelt es sich um Zufallsergebnisse bzw. umso stärker spricht das beobachtete Ergebnis gegen die H_0 .

Praxis: Vorab wird eine Signifikanzgrenze auf einem **Signifikanzniveau α** festgelegt. Häufig wird ein Signifikanzniveau von 0,05 (also 5%) gewählt!

Unterschreitet der p-Wert diesen Grenzwert (=signifikantes Ergebnis), wird die H_0 verworfen und die H_1 („es gibt einen Unterschied“) angenommen.

Exkurs: statistische Signifikanz – Konfidenzintervall

Konfidenzintervall (Vertrauensbereich): Mithilfe statistischer Methoden berechneter Wertebereich, der den gesuchten, wahren Parameter (z.B. Hazard Ratio für das Gesamtüberleben) mit einer vorab definierten Wahrscheinlichkeit (Konfidenzniveau, Vertrauenswahrscheinlichkeit) überdeckt.

Praxis: Meist wird ein Konfidenzniveau von 95% gewählt.

In 95 von 100 durchgeführten Studien überdeckt das Konfidenzintervall den wahren Wert.

Enthält ein Konfidenzintervall den Wert des „Null-Effekts“ (z.B. 1 für das Hazard Ratio) nicht, so kann man von einem „**statistisch signifikanten**“ Ergebnis ausgehen

Exkurs: statistische Signifikanz

p-Wert oder Konfidenzintervall?

	p-Wert	Konfidenzintervall
Vorteile	übersichtlich	Ergebnisse direkt auf der Ebene der Datenmessung
	bei vorher bestimmten Signifikanzniveau α schnelle Entscheidungsfindung möglich	Informationen sowohl über statistische Signifikanz als auch über Richtung und Größe des Effekts (klinische Relevanz)
Nachteile	verleitet, eine klinische Entscheidung nur unter statistischen Gesichtspunkten zu treffen	Beurteilbarkeit knapper Ergebnisse

Beide statistische Konzepte ergänzen sich!

Exkurs: statistische Signifikanz vs. klinische Relevanz

Zwischen **statistischer Signifikanz** („statistical significance“) und **klinischer Relevanz** („clinical significance“) muss man klar unterscheiden.

NOTA BENE:

- statistische Signifikanz (p-Wert < 0,05) erspart es dem Leser nicht die Ergebnisse hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu beurteilen
- Ergebnisse mit hoher klinischer Relevanz sind aufgrund fehlender statistischer Signifikanz nicht automatisch bedeutungslos (z.B. kleine Stichprobe, große Streuung der Daten aufgrund heterogener Patientengruppe)

Du Prel J-B et al. Konfidenzintervall oder p-Wert. Deutsches Ärzteblatt.
Jg. 106. Heft 19. 335 – 339. 2009

Exkurs: Verzerrte Ergebnisse

Confounder: Eine Störgröße mit Einfluss auf das interessierende Ereignis.

Beispiel:

Kaffeetrinken führt zu koronarer Herzkrankheit. Bei genauerem Hinsehen stellt man fest, dass Kaffeetrinker überdurchschnittlich oft Raucher sind, und es besteht neben der Korrelation zwischen Kaffee- und Nikotinkonsum ein starker kausaler Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Inzidenz der koronaren Herzkrankheit

→ Nikotinkonsum ist ein Confounder für den Effekt des Kaffeekonsums auf die Entstehung der koronaren Herzkrankheit.

Exkurs: Verzerrte Ergebnisse

Confounder: Eine Störgröße mit Einfluss auf das interessierende Ereignis.

Bekannte Confounder: Können im Vorfeld der Studie berücksichtigt werden (z.B. Einteilung der Gruppen in Raucher und Nichtraucher).

Unbekannte Confounder: Randomisierung, also ein zufälliges Zuteilen der Probanden auf die Studienarme.

Exkurs: Verzerrte Ergebnisse

Bias: Systematischer Fehler, der zu Verzerrung von Studienergebnissen führt; das heißt zu Resultaten, die systematisch in eine bestimmte Richtung von den tatsächlichen Werten abweichen.

Publication-Bias: Journal veröffentlicht bevorzugt klinische Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen.

Selektions-Bias: Systematischer Unterschied zwischen den zu beobachteten Gruppen (z.B. Ältere/Jüngere, leichte oder schwere Symptome). **Randomisierung!**

Performance-Bias: Systematische Unterschiede in den Interventionen (z.B. unterschiedliche Begleitmedikation bzw. Aufmerksamkeit des Pflegepersonals). **Verblindung!**

Methodenteil

Statistische Analyse – Endpunkte 4

Intention-to-treat-Analyse

Personen werden nach ursprünglicher Gruppenzuteilung analysiert

Per-Protocol-Analyse

Analyse von Personen, die protokollgemäß behandelt wurden

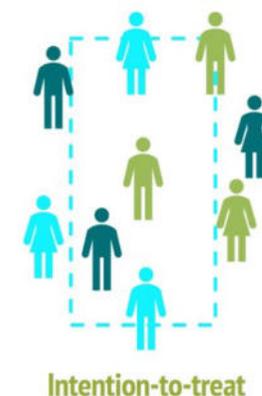
STATISTICAL ANALYSIS

The primary end point was overall survival; secondary end points were progression-free survival, safety, and the quality of life. Overall survival and progression-free survival were analyzed by the Kaplan–Meier method, with use of two-sided log-rank statistics. This study had 80 percent power at a significance level of 0.05 to detect a 33 percent increase in median survival (hazard ratio for death, 0.75), assuming that 382 deaths occurred. All analyses were conducted on an intention-to-treat basis.

Exkurs: Intention-to-treat vs. Per-protocol

Intention-to-treat-Analyse

- **alle Probanden**, die zu Studienbeginn einer bestimmten Untersuchungsgruppe zugeteilt waren, werden bei der Auswertung am Studienende berücksichtigt
- Prinzip der täglichen Praxis
- Stichprobenumfang bleibt groß
- Wahrscheinlichkeit für verzerrte Studienergebnisse klein



Exkurs: Intention-to-treat vs. Per-protocol

Per-protocol-Analyse

- **nur** Probanden werden berücksichtigt, die sich zu **100% prüfplankonform** verhalten haben
- Interventionstestung unter optimalen Bedingungen
- Phase 1-2 Studien (pharmakologische Charakteristika, Dosisfindung)



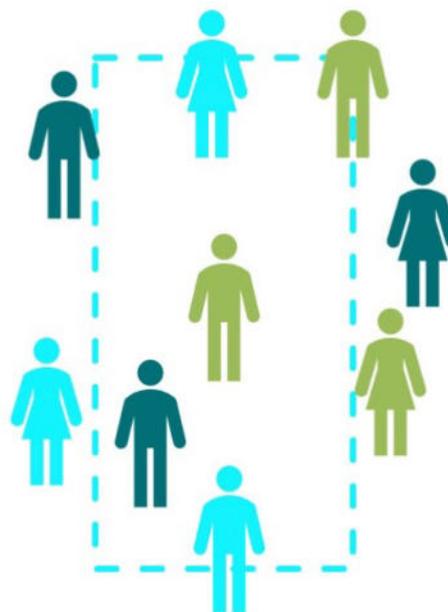
Per-protocol

Exkurs: Intention-to-treat vs. Per-protocol

Wirksamkeit
unter optimalen
Bedingungen
(Efficacy)



Per-protocol



Intention-to-treat

Wirksamkeit
unter Real-World-
Bedingungen
(Effectiveness)

Standard für
Phase 3
Wirksamkeits-
studien

Methodenteil

Finanzierung der Studie

EORTC Brain Tumor and Radiotherapy Group
(European Organisation for Research and
Treatment of Cancer)

NCIC Clinical Trials Group
(Canadian Cancer Trials Group)

ORGANIZATION OF THE TRIAL

The concept of the trial was developed by Dr. Stupp in collaboration with the EORTC Data Center, the EORTC Brain Tumor and Radiotherapy Groups, and the NCIC Clinical Trials Group, represented by Drs. Cairncross and Eisenhauer. The radiotherapy design and quality assurance were supervised by Dr. Mirimanoff. The trial was sponsored by the EORTC Brain Tumor and Radiotherapy Groups (trial 22981/26981) in Europe and the NCIC Clinical Trials Group (trial CE.3) in Canada. The trial was supported by an unrestricted educational grant from Schering-Plough, which also provided the study drug; however, Schering-Plough was not involved in trial design or analysis. All data were collected by the EORTC and NCIC data centers and reviewed by Drs. Stupp and Mirimanoff. The analysis was performed by the EORTC statistician, Mr. Gortia. Histologic specimens were reviewed centrally (according to the revised WHO classification system²⁴) by a panel of three neuropathologists in Eu-

Studienpublikationen - Aufbau

- Zusammenfassung (Abstract)
- Einleitung ✓
- Methodenteil ✓
 - Ein- und Ausschlusskriterien
 - Studiendesign und Behandlung
 - statistische Auswertung
- Ergebnisse
 - Wirksamkeit
 - Sicherheit
- Diskussion

Ergebnisse – Gleichheit der Gruppen

Strukturgleichheit Kontroll- vs. Prüfgruppe

- characteristics of the patients in the two groups were well balanced
- corticosteroids at the time of randomization

Table 1. Demographic Characteristics of the Patients at Baseline.

Characteristic	Radiotherapy (N=286)	Radiotherapy plus Temozolomide (N=287)
Age — yr		
Median	57	56
Range	23–71	19–70
Age — no. (%) [*]		
<50 yr	81 (28)	90 (31)
≥50 yr	205 (72)	197 (69)
Sex — no. (%)		
Male	175 (61)	185 (64)
Female	111 (39)	102 (36)
WHO performance status — no. (%) ^{*†}		
0	110 (38)	113 (39)
1	141 (49)	136 (47)
2	35 (12)	38 (13)
Extent of surgery — no. (%) [*]		
Biopsy	45 (16)	48 (17)
Debulking	241 (84)	239 (83)
Complete resection	113 (40)	113 (39)
Partial resection	128 (45)	126 (44)

Time from diagnosis to radiotherapy — wk		
Median	5	5
Range	2.0–12.9	1.7–10.7
Baseline MMSE score — no. (%) [‡]		
30	91 (32)	100 (35)
27–29	97 (34)	96 (33)
≤26	86 (30)	81 (28)
Data missing	12 (4)	10 (3)
Corticosteroid therapy — no. (%)		
Yes	215 (75)	193 (67)
No	70 (24)	94 (33)
Data missing	1 (<1)	0
Slides available for pathological review — no. (%)	246 (86)	239 (83)
Findings on pathological review — no. (%)		
Glioblastoma	229 (93)	221 (92)
Anaplastic astrocytoma [§]	9 (4)	7 (3)
Inconclusive material	3 (1)	3 (1)
Other	5 (2)	8 (3)

Ergebnisse – Gesamtüberleben

Primärer Endpunkt - Gesamtüberleben

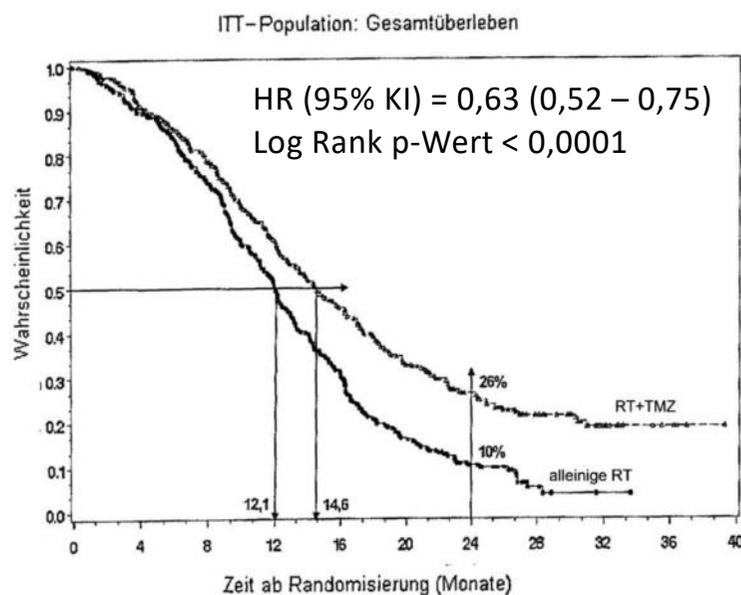


Abb. 1 Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (Intent-to-Treat-Population)

Table 3. Overall and Progression-free Survival According to Treatment Group.*

Variable	Radiotherapy (N=286)	Radiotherapy plus Temozolomide (N=287)
	value (95% CI)	
Median overall survival (mo)	12.1 (11.2–13.0)	14.6 (13.2–16.8)
Overall survival (%)		
At 6 months	84.2 (80.0–88.5)	86.3 (82.3–90.3)
At 12 months	50.6 (44.7–56.4)	61.1 (55.4–66.7)
At 18 months	20.9 (16.2–26.6)	39.4 (33.8–45.1)
At 24 months	10.4 (6.8–14.1)	26.5 (21.2–31.7)
Median progression-free survival (mo)	5.0 (4.2–5.5)	6.9 (5.8–8.2)
Progression-free survival (%)		
At 6 months	36.4 (30.8–41.9)	53.9 (48.1–59.6)
At 12 months	9.1 (5.8–12.4)	26.9 (21.8–32.1)
At 18 months	3.9 (1.6–6.1)	18.4 (13.9–22.9)
At 24 months	1.5 (0.1–3.0)	10.7 (7.0–14.3)

Ergebnisse – Sicherheit

Sekundärer Endpunkt - Toxizität

- keine Grad 3/4 hämat. Toxizität in der Radiotherapie-Gruppe (RG)

In der Bestrahlungsphase:

- Fatigue: 26% (RG) vs. 33% (RTG)
- Thromboembolische Ereignisse: 16 Fälle (RG) vs. 12 Fälle (RTG)
- Pneumonie: 5 Fälle (RG) vs. 3 Fälle (RTG)

Table 4. Grade 3 or 4 Hematologic Toxic Effects in Patients Treated with Temozolomide.

Toxic Effect	Concomitant Temozolomide Therapy (N=284)	Adjuvant Temozolomide Therapy (N=223)	Entire Study Period* (N=284)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Leukopenia	7 (2)	11 (5)	20 (7)
Neutropenia	12 (4)	9 (4)	21 (7)
Thrombocytopenia	9 (3)	24 (11)	33 (12)
Anemia	1 (<1)	2 (1)	4 (1)
Any	19 (7)	32 (14)	46 (16)

* The entire study period was defined as the period from study entry to seven days after disease progression.

Studienpublikationen - Aufbau

- Zusammenfassung (Abstract)
- Einleitung ✓
- Methodenteil ✓
 - Ein- und Ausschlusskriterien
 - Studiendesign und Behandlung
 - statistische Auswertung
- Ergebnisse ✓
 - Wirksamkeit
 - Sicherheit
- Diskussion

Diskussion

Autoren **interpretieren**, **bewerten** und **reflektieren** die Ergebnisse der Studie.

Zu diskutierende Punkte: z.B. Grenzen der Forschung, Vorschläge für zukünftige Forschungen...etc.

„In conclusion, the addition of temozolomide to radiotherapy early in the course of glioblastoma provides a **statistically significant** and **clinically meaningful survival benefit.**“

Studienpublikationen - Aufbau

- Zusammenfassung (Abstract)
- Einleitung ✓
- Methodenteil ✓
 - Ein- und Ausschlusskriterien
 - Studiendesign und Behandlung
 - statistische Auswertung
- Ergebnisse ✓
 - Wirksamkeit
 - Sicherheit
- Diskussion ✓

Zusammenfassung (Abstract)

ABSTRACT

BACKGROUND

Glioblastoma, the most common primary brain tumor in adults, is usually rapidly fatal. The current standard of care for newly diagnosed glioblastoma is surgical resection to the extent feasible, followed by adjuvant radiotherapy. In this trial we compared radiotherapy alone with radiotherapy plus temozolomide, given concomitantly with and after radiotherapy, in terms of efficacy and safety.

METHODS

Patients with newly diagnosed, histologically confirmed glioblastoma were randomly assigned to receive radiotherapy alone (fractionated focal irradiation in daily fractions of 2 Gy given 5 days per week for 6 weeks, for a total of 60 Gy) or radiotherapy plus continuous daily temozolomide (75 mg per square meter of body-surface area per day, 7 days per week from the first to the last day of radiotherapy), followed by six cycles of adjuvant temozolomide (150 to 200 mg per square meter for 5 days during each 28-day cycle). The primary end point was overall survival.

RESULTS

A total of 573 patients from 85 centers underwent randomization. The median age was 56 years, and 84 percent of patients had undergone debulking surgery. At a median follow-up of 28 months, the median survival was 14.6 months with radiotherapy plus temozolomide and 12.1 months with radiotherapy alone. The unadjusted hazard ratio for death in the radiotherapy-plus-temozolomide group was 0.63 (95 percent confidence interval, 0.52 to 0.75; $P < 0.001$ by the log-rank test). The two-year survival rate was 26.5 percent with radiotherapy plus temozolomide and 10.4 percent with radiotherapy alone. Concomitant treatment with radiotherapy plus temozolomide resulted in grade 3 or 4 hematologic toxic effects in 7 percent of patients.

CONCLUSIONS

The addition of temozolomide to radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma resulted in a clinically meaningful and statistically significant survival benefit with minimal additional toxicity.

- Vergleich zweier Arme, Standardtherapie gegen Standardtherapie + Medikament

Qualitativ hochwertige Studie!

- Ergebnis: Überleben mit Medikament höher

Klinische Studien schlechter Qualität...

- sind beeinflusst durch Interessenkonflikte
„...the authors have received research grants from Pfizer, Ely Lilly, Merck, Roche...“
- sind verwirrend schlecht zu interpretieren
Endpunkte: Interleukin-6, Matrix Metalloprotease 3, Biomarker für Oxidation
→ klinisch relevant?
- Verstoßen gegen ethische Prinzipien (GCP, Deklaration von Helsinki)
- stimmen nicht mit GCP überein

Klinische Studien schlechter Qualität...

PRÜFZENTREN SCHLUDERN

Borreliose-Impfstoff: Panne bei Phase-III-Studie

APOTHEKE ADHOC, 17.02.2023 12:15 Uhr



Der Lyme Borreliose-Impfstoffkandidat VLA15 konnte in Studien bisher ein hohes Immunogenitäts- und Sicherheitspotential aufweisen. Foto: Steven Ellingson/shutterstock.com

Berlin - Rückschlag für Pfizer und Valneva: Die beiden Unternehmen mussten bei ihrer klinischen Phase-III-Studie zum Borreliose-Impfstoff die Hälfte der bereits rekrutierten Probanden ausschließen. Grund seien Verstöße gegen den Good Clinical Practice-Standard (GCP) an bestimmten klinischen Prüfzentren.

Für den Borreliose-Impfstoffkandidaten VLA15 konnte in präklinischen und klinischen Studien bisher ein hohes Immunogenitäts- und Sicherheitspotential gezeigt werden. In der laufenden Phase-III-Studie mussten Valneva und Pfizer nun jedoch feststellen, dass es an bestimmten klinischen Prüfzentren, die von einem Drittanbieter betrieben werden, zu Verstößen gegen GCP kam.

Jetzt werden etwa die Hälfte der insgesamt rekrutierten Studienteilnehmer:innen aus der Studie genommen. „Der Ausschluss dieser Teilnehmer erfolgte nicht aufgrund von Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Impfstoffkandidaten und wurde nicht durch ein von den Teilnehmern gemeldetes unerwünschtes Ereignis veranlasst“, so Valneva. Laut Hersteller wird die klinische Studie an anderen Standorten fortgesetzt. Valneva und Pfizer wollen bei erfolgreichem Abschluss der Studie 2025 die Zulassung bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) beantragen.

<https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/borreliose-impfstoff-panne-bei-phase-iii-studie/>. Abgerufen am 04-Mar-2023.



Deutscher
Apotheker Verlag



Fragen, die beantwortet werden müssen...

Folgende drei Fragen führen durch die Analyse einer klinischen Studie:

- Entspricht das Studiendesign dem aktuellen Stand der Wissenschaft?
- Sind die Studienergebnisse statistisch signifikant?
- Sind die Studienergebnisse klinisch relevant?

Literaturrecherche...

Verordnung (EU) Nr. 536/2014

Mit der Verordnung werden die Einreichungs-, Bewertungs- und Überwachungsverfahren für klinische Prüfungen in der EU über das Informationssystem für klinische Prüfungen (**Clinical Trials Information System – CTIS**) vereinheitlicht.

- Öffentlichkeit kann auf detaillierte Informationen über alle in der EU/EWR durchgeführten klinischen Prüfungen im CTIS zugreifen (nach Einreichung und Genehmigung)
- ab 31. Januar 2023 müssen alle Anträge auf neue klinische Prüfungen über das CTIS eingereicht werden
- ab 31. Januar 2025 müssen Studien, die gemäß AMG genehmigt und noch durchgeführt werden, in die CTIS übertragen werden

<https://euclinicaltrials.eu>

Literaturrecherche...

Richtlinie 2001/20/EG

Informationen über klinische Prüfungen die nach Richtlinie 2001/20/EC genehmigt wurden

EudraCT (European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials) ist ein Register für klinische Prüfungen (**European Union Clinical Trials Register**).

- seit März 2011 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) das **EU Clinical Trials Register** für die Allgemeinheit freigeschaltet
- Informationen über pädiatrische klinische Prüfungen und über Prüfungen der Phasen II–IV an Erwachsenen

<https://eudract.ema.europa.eu>

Literaturrecherche...

ClinicalTrials.gov ist die Datenbank des National Institute of Health (NIH) der Vereinigten Staaten von Amerika.

- Datenzugang über klinische Prüfungen die von der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) genehmigt werden
- Daten werden vom Sponsor bzw. Principal Investigator (PI) aktualisiert
- Register primär für klinische Studien in den USA, jedoch offen für Studien aus anderen Ländern
- das umfangreichste WHO-anerkannte Register

<https://clinicaltrials.gov>

Literaturrecherche...

RKS - Deutsches Register Klinischer Studie

- wird vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als Behörde im Ressort des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) betrieben
- es können alle Arten von klinischen Studien registriert werden
- Ergebnisse können hochgeladen werden

<https://drks.de/search/de>

Quellen

Hinneburg I. Evidenzbasierte Medizin – Therapiestudien kritisch bewerten. Pharm. Ztg. 159JG. 17. Ausg. 1330 – 1339. 2014.

Zwiener et al. Überlebenszeitanalyse. Deutsches Ärzteblatt | Jg. 108 | Heft 10. 163 – 168. 2011.

Du Prel J-B et al. Konfidenzintervall oder p-Wert. Deutsches Ärzteblatt. Jg. 106. Heft 19. 335 – 339. 2009.

Stupp R et al; EORTC Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):987-96.

Fachinformation Temodal® Hartkapseln. Stand: Oktober 2021

https://cemsis.meduniwien.ac.at/fileadmin/user_upload/_imported/fileadmin/msi_akim/CeMSIIS/KB/volltexte/Harald_Heinzl_-_Krebshilfe_2_2009.pdf

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/gliome-im-erwachsenenalter/@@guideline/html/index.html>

<https://novustat.com/statistik-blog/odds-ratio-hazard-ratio-und-relatives-risiko-wie-interpretiere-ich-diese-kennzahlen-richtig.html>.

Abgerufen am 04-Mar-2023.

<https://www.cochrane.de/cochrane-glossar>