

## DSAM051 Plánování, organizace a hodnocení klinických studií

*Prosíme přečtěte si tři přiložené publikace. Pokuste se zodpovědět na níže uvedené otázky jak nejlépe umíte. Tyto otázky by měly vést k pozornému čtení a zamyšlení. Budeme si na ně společně odpovídat v poslední části kurzu.*

Seřadte tři zmíněné publikace na základě toho, jak silnou evidenci dle vašeho názoru poskytují. Zvažte, o jakou fázi se jedná, jakou roli hrají v kontextu vývoje daného léku, jaké cíle studují, jak přesvědčivý je výsledek.

### **Brahmer 2015**

Popište design této studie.

Byly jasně stanoveny cíle této studie? Jaký byl primární a sekundární endpointy? Popište změnu v nastavení cílů/endpointů, která proběhla v průběhu studie. Zdá se vám taková změna v pořádku? Proč myslíte, že nebyl jako primární endpoint zvolen progression-free survival (PFS)?

Kdy se vyhodnocovala odpověď nádoru na léčbu, podle jakých kritérií, kdo ji vyhodnocoval? Rozumíte, proč bylo zvoleno dané načasování?

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

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

Jaké populace (soubory pacientů) byly použity pro analýzu účinnosti a bezpečnosti? Souhlasíte s takovým nastavením? Proč ano/proč ne? Proč zde nebyla použita „per-protocol set“?

Interpretace výsledků pro OS:

- Zakreslete si do Fig. 1 medián OS pro obě skupiny.
- Jaká se testovala statistická hypotéza?
- Výsledkem jakého testu je prezentovaná p-hodnota a co vlastně porovnává (např. mediány, přežití v jednom roce, ...)?
- Kdyby vyšla p-hodnota testu týkajícího se OS 0.025/0.035/0.055, bylo by možné považovat výsledek za stat. významně lepší pro nivolumab oproti docetaxelu?
- Víme s pravěpodobností alespoň 95 %, že HR < 0.8?
- Zdá se vám výsledek ohledně celkového přežití klinicky relevantní?

Proč se článek zabývá v popisu výsledků následnou léčbou pacientů? Měli bychom nějak zohlednit, že určité procento pacientů dostalo po ukončení léčby nivolumabem docetaxel? Byl by zde na místě cross-over design?

Jak interpretujete výsledek týkající se objektivní odpovědi (ORR)? Jak by byl interpretován, kdyby výsledek týkající se OS nebyl statisticky významný?

Co usuzujete z průběhu KM křivky pro PFS?

Kdyby vyšla p-hodnota testu týkajícího se PFS 0.025/0.035/0.055, bylo by možné považovat výsledek za stat. signifikantně lepší pro nivolumab oproti docetaxelu?

Jak byla vyhodnocována bezpečnost?

Jakou strukturu má prezentace nežádoucích událostí (AE)?

Co byste vyvodili z analýzy podskupin?

### **Wedzicha 2016**

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

Byly jasně stanoveny cíle této studie? Jaký byl primární a sekundární endpointy? Zdají se vám vhodné?

Jaké populace (soubory pacientů) byly použity pro analýzu účinnosti a bezpečnosti? Proč myslíte, že je zde jiné nastavení než ve studii Brahmer 2015?

Interpretace výsledků:

- Jaká se testovala statistická hypotéza?
- 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? Co by to znamenalo pro praxi?
- Zdá se vám výsledek ohledně počtu exacerbací klinicky relevantní?