

# Aanpassingen van primaire eindpunten in klinische trials met immunotherapie

Dr. Anke Richters | V&VN Congres Research Professionals | 28 november 2023

*IKNL, Radboudumc*



---

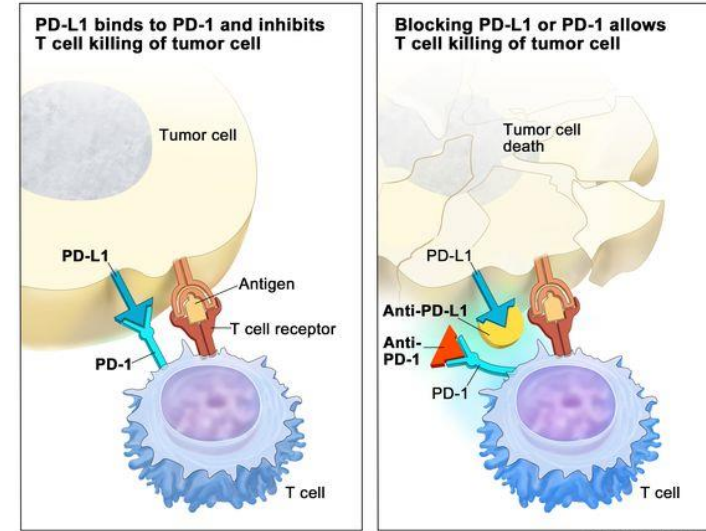
# Primaire eindpunten in klinische studies

- Fase III klinische trial voor registratie nieuwe geneesmiddel indicatie:
  - Fabrikant van geneesmiddel is verrichter
  - Protocol:
    - Primair eindpunt
    - Statistisch analyseplan
  - **Uitkomsten hebben grote consequenties!**
- Protocol aanpassingen:
  - Langs medisch-ethische commissie
  - Geamendeerd protocol naar alle centra
  - Studie registratie: [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)



# Immunotherapie

- Immune checkpoint inhibitors
  - PD-1 en PD-L1 zorgen voor remming van T-cel activiteit tegen tumorcel
  - PD-1 en PD-L1 inhibitors blokkeren deze remming: Meer anti-tumor T-cel activiteit
- Meerdere immunotherapie PD-(L)1 middelen:
  - Atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab
  - EMA goedkeuringen voor >14 kankersoorten
- **Klinische studies die immunotherapie onderzochten:**
  - **Hoe vaak werden primaire eindpunten aangepast en hoe transparant werd dit gerapporteerd?**

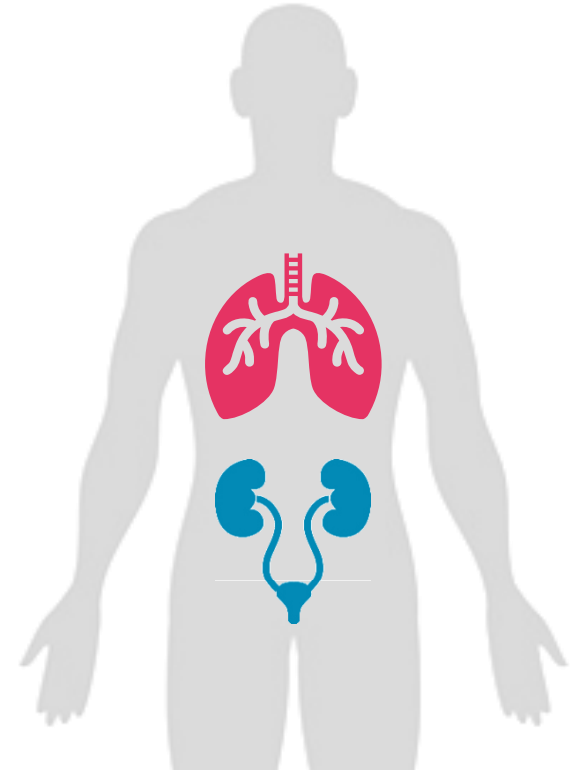


© 2015 Teresa Window LLC  
U.S. Govt. has certain rights

---

# Systematic review

- Studie selectie:
  - Gerandomiseerde fase III studies
  - PD-(L)1 immunotherapie
  - Patiënten met urineweg-, nier-, of longkanker
- Wat hebben we bekeken:
  - Publicaties van studies
  - Bijlages bij publicaties
  - Clinicaltrials.gov (history)



# Beoordeling van primair eindpunt

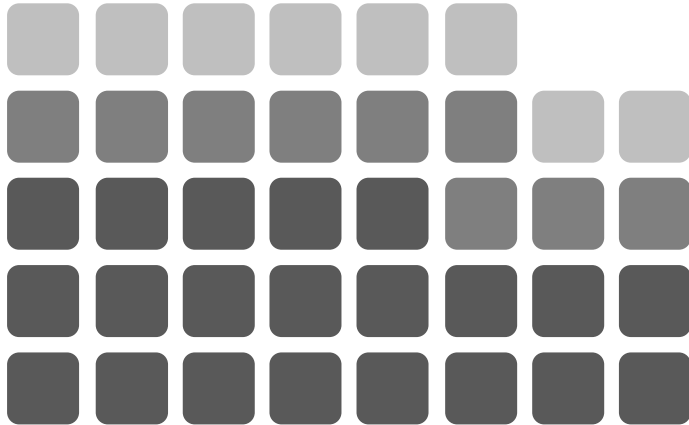
- Drie aspecten
  - Uitkomstmaat (bv. Major Pathological Response by BIPR)
  - Populatie (bv. all PD-L1+ (>1%))
  - Vergeleken studie armen (bv. ipi/nivo vs platinum-chemo)
- Voorbeeld van CheckMate-816:

| Objective  |
|--|
| <b>Primary</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• To compare <u>the MPR rate by blinded independent pathology review (BIPR) of participants receiving nivolumab and ipilimumab to that of participants receiving platinum doublet chemotherapy in operable stage IB (<math>\geq 4</math> cm), II, or resectable IIIA (N2) PD-L1+ (<math>\geq 1\%</math>) NSCLC</u></li></ul> |

| Objective   |
|---|
| <b>Primary</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• To compare <u>the event-free survival (EFS) by blinded independent central review (BICR) in participants receiving nivolumab plus platinum doublet chemotherapy vs participants receiving platinum doublet chemotherapy in operable stage IB (<math>\geq 4</math> cm), II, or resectable IIIA (N2) NSCLC.</u></li></ul> |

# Aanpassingen aan primaire eindpunten

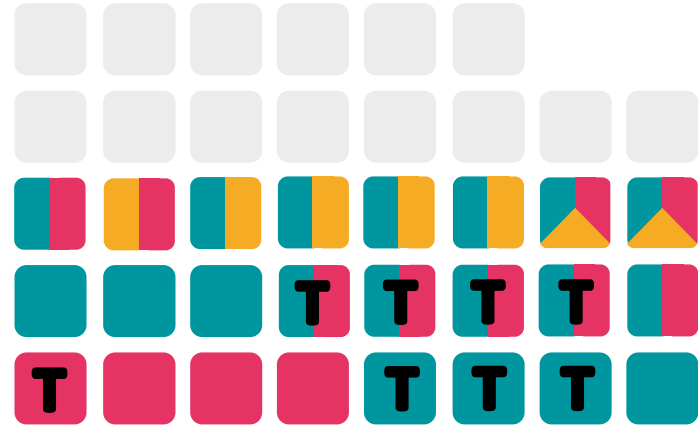
- 38 RCTs:



- Light gray: Urothelial cancer
- Medium gray: Renal cell cancer
- Dark gray: Non-small-cell lung cancer



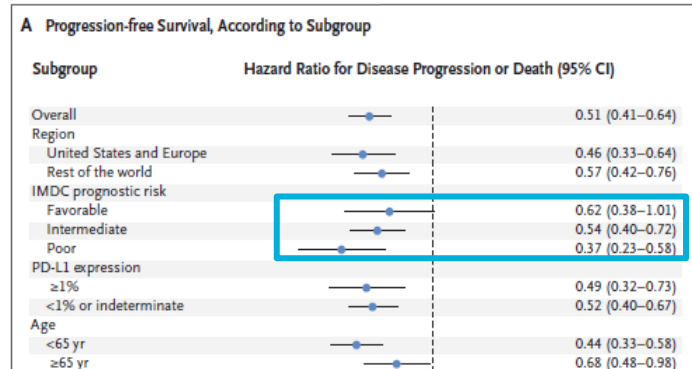
- 62% had aangepaste primaire eindpunten:



- Light gray: 37% (14 / 38): geen aanpassing
- Pink: 34% (13 / 38): aanpassing in uitkomstmaat
- Teal: 50% (19 / 38): aanpassing in populatie
- Yellow: 70% (7 / 10): aanpassing in vergeleken arms

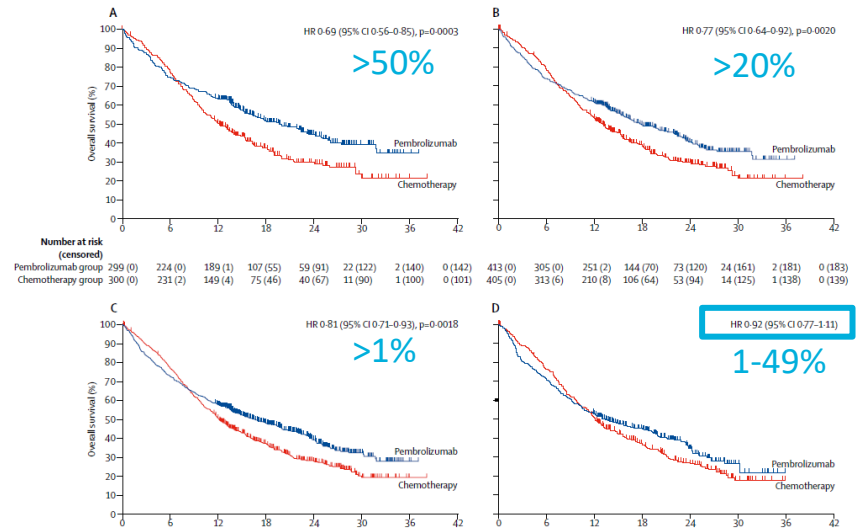
# Consequenties van aanpassingen

- CheckMate-9ER (nierkanker)
  - Original: PFS in poor/int risk
  - Final: PFS in all risk



- Update favorable risk Feb 2023:
  - Effect op survival: 1.07 (0.63-1.79)

- Keynote-042 (long)
  - Original: OS in PD-L1 > 50%
  - Final: OS in PD-L1 >50%, >20%, >1%

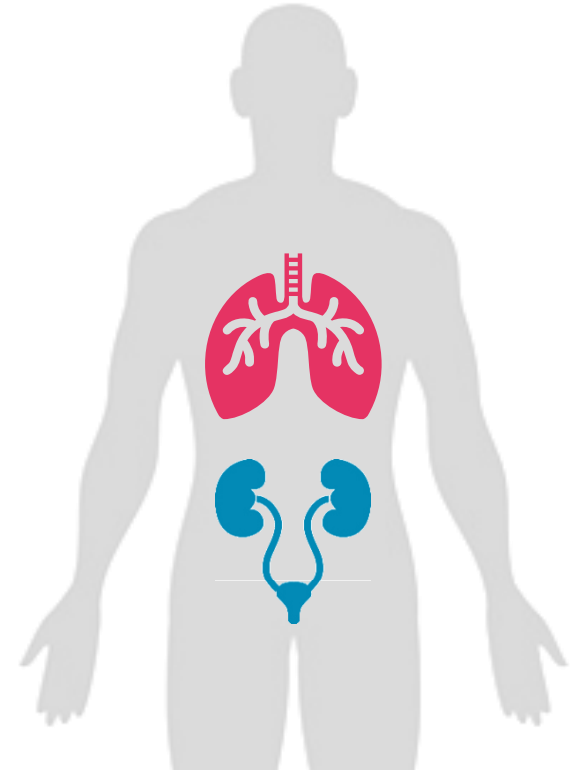


PFS: progression-free survival  
 OS: overall survival

---

# Take home messages

- Aanpassingen in primaire eindpunten zijn veel voorkomend
- Dit wordt niet transparant gerapporteerd
- Consequenties zijn lastig te achterhalen, maar potentieel groot
- **Welke rol zien jullie voor research professionals weggelegd?**





June 8, 2023

## Changes to Primary End Points in Randomized Clinical Trials on Immune Checkpoint Inhibitors in Urothelial, Renal Cell, and Lung Cancers

A Systematic Review



Radboudumc

Contact: [a.richters@iknl.nl](mailto:a.richters@iknl.nl)