luzerner kantonsspital

UNIVERSITÄT BERN

SOHC 2023 – Grundkurs Onkologie

Statistische Überlegungen in der Onkologie – eine Auswahl

Stefan Aebi
Luzerner Kantonsspital
Tumorzentrum, Medizinische Onkologie
6000 Luzern 16
stefan.aebi@onkologie.ch

The Large Print Giveth and the Small Print Taketh Away

Tom Waits

Potentielle Interessenkonflikte: Keine

Ich bin nicht Statistiker. Wenn Sie eine Studie planen, suchen Sie die Zusammenarbeit mit einem Biostatistiker!

„To consult the statistician after an experiment is finished is often merely to ask him to conduct a post mortem examination. He can perhaps say what the experiment died of.“

R.A. Fisher

Consulting Services

Support for your clinical trials and registries

The SAKK CC offers statistical and data management consulting services

Planning, analysis, and reporting of your studies or registries

Statistical support for publications

CRF and data base development in secuTrial and data base hosting

Data cleaning

Statistical education (e. g. Oncolunches, workshops), basic or tailored to your needs

Statistics in oncology

Go to the SAKK website or contact
Dr. Stefanie Hayoz (Stefanie.Hayoz@sakk.ch) for more information!

Themen

- Studiendesign
- Randomisation
- Endpunkte
- «Statistisch signifikant», α und β
- Stichprobenumfang
- Effektstärke, absolut und relativ
  - Odds ratio, relatives Risiko
  - Hazard ratio
- Überlebensanalyse
- Multivariable Analysen und Subgruppen-Analysen
- Meta-Analysen
- Vertrauensintervalle
- Überlegenheit und Nicht-Unterlegenheit
- «Komparatoren»
- Interne und externe Validität

THINGS GOT REALLY INTERESTING WHEN THE STATISTICIAN STARTED DOING WARD ROUNDS.

Endpunkte, Messgrössen

endpoints

Was wollen Sie messen?

- Tumormasse
- Überleben bis Ereignis
  - Rezidiv, Fernmetastase
  - Wiederauftreten einer malignen Neoplasie
  - Progression
  - Tod
- Befinden des Patienten

Endpunkte, Messgrössen

endpoints

Was wollen Sie messen?

- Tumormasse
- Überleben bis Ereignis
  - Rezidiv, Fernmetastase
  - Wiederauftreten einer malignen Neoplasie
  - Progression
  - Tod
- Befinden des Patienten

Messgrösse in Studien

- Anteil Ansprechen (RECIST)
- «Time to event»-Daten
  - RFS, DDFS
  - DFS, iDFS
  - PFS
  - OS
- Lebensqualität,
  z.B. QLQ C-30, SF36, …

Endpunkte, Messgrössen

endpoints

Was wollen Sie messen?

- Tumormasse
- Überleben bis Ereignis
  - Rezidiv, Fernmetastase
  - Wiederauftreten einer malignen Neoplasie
  - Progression
  - Tod
- Befinden des Patienten

Messgrösse in Studien

- Anteil Ansprechen (RECIST)
- «Time to event»-Daten
  - RFS, DDFS
  - DFS, iDFS
  - PFS

Medikamenten-Entwicklung, SURROGATE

  - OS

«patientenrelevant»

- Lebensqualität, z.B. QLQ C-30, SF36, …

Endpunkte, Messgrössen
endpoints

Positive Korrelation?

Was wollen Sie messen?

- Tumormasse
- Überleben bis Ereignis
  - Rezidiv, Fernmetastase
  - Wiederauftreten einer malignen Neoplasie
  - Progression
  - Tod
- Befinden des Patienten

Messgrösse in Studien

- Anteil Ansprechen (RECIST)
- «Time to event»-Daten
  - RFS, DDFS
  - DFS, iDFS
  - PFS
  - OS

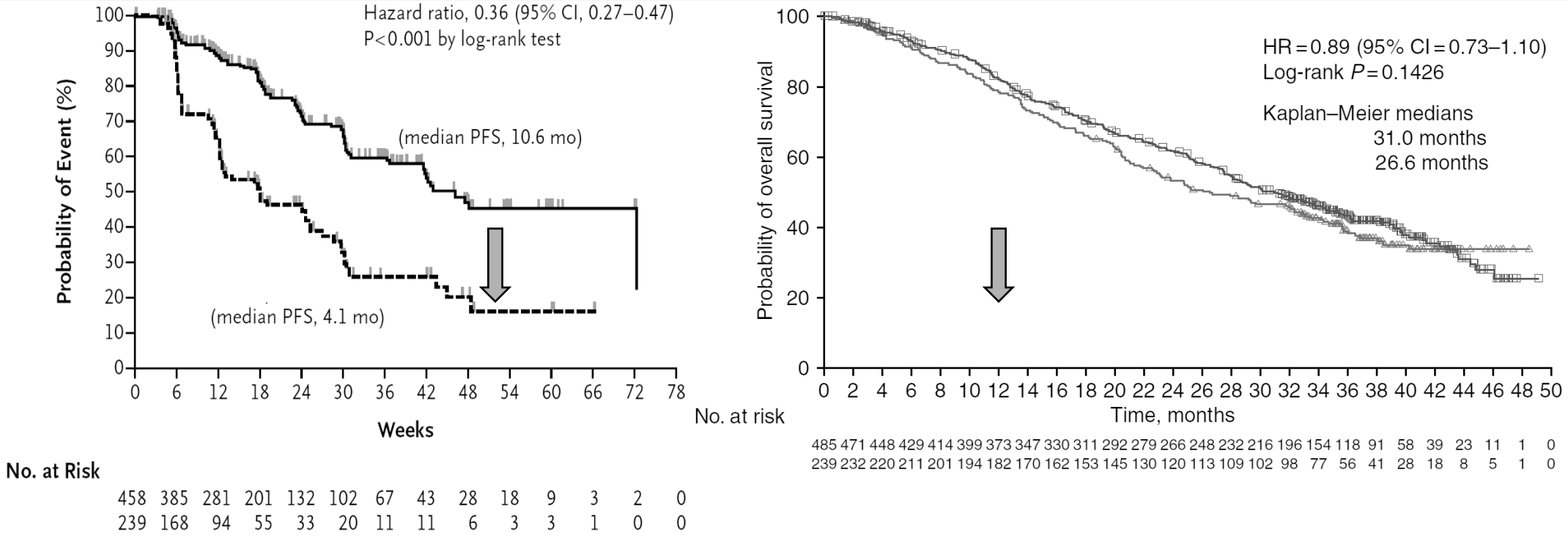
Medikamenten-Entwicklung, SURROGATE

«patientenrelevant»

- Lebensqualität, z.B. QLQ C-30, SF36, …

Beispiel: PFS → OS?

BOLERO-2, Mammakarzinom Stadium IV. Exemestan±Everolimus



New England Journal of Medicine → Annals of Oncology

Verbesserung von PFS ist in diesem Beispiel kein Prädiktor von OS

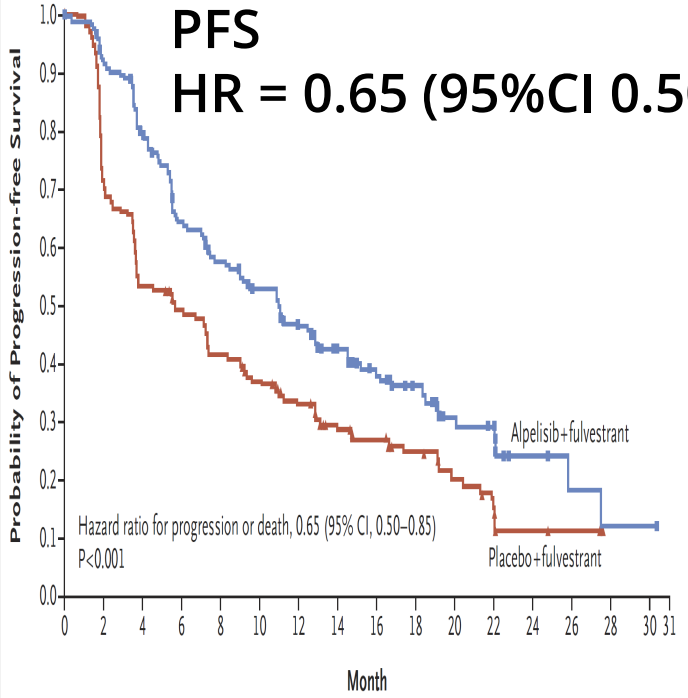
PFS ist nicht generell ein Surrogat für OS

André F et al. NEJM 2012 366 520
Piccart M et al. Ann Oncol 2014 12 2357

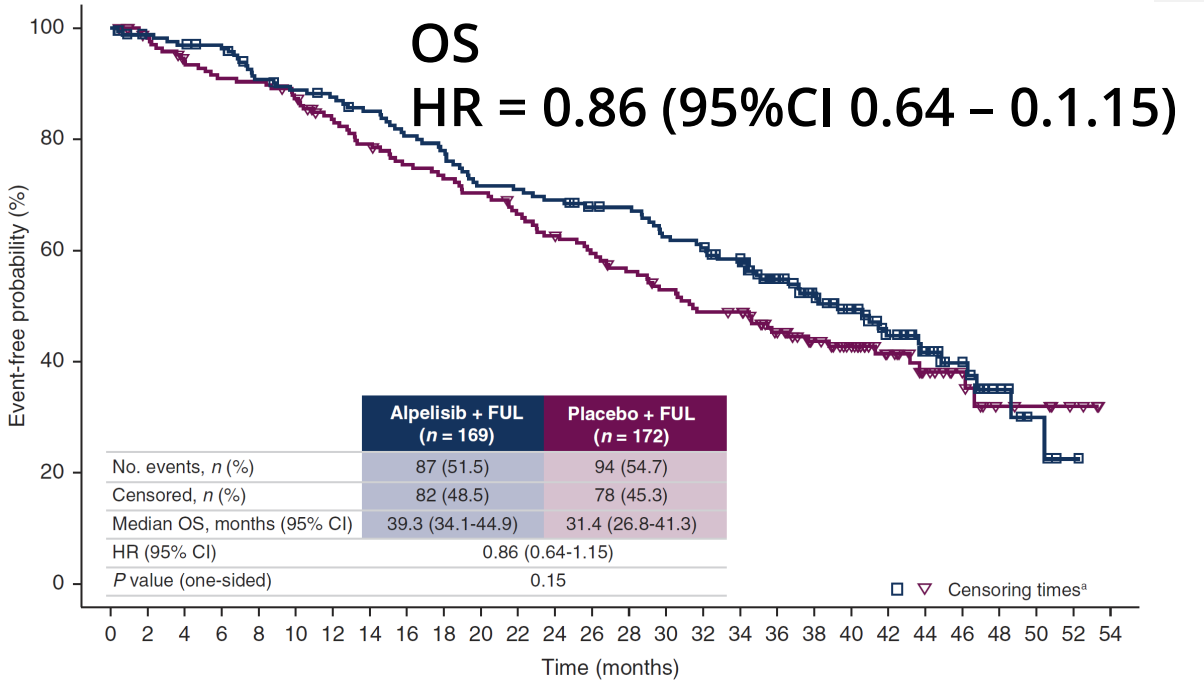
Beispiel: PFS → OS?

SOLAR-1, Mammakarzinom Stadium IV nach AI. Fulvestant ± Alpelisib

PFS
HR = 0.65 (95%CI 0.50 – 0.85)



OS
HR = 0.86 (95%CI 0.64 – 0.1.15)



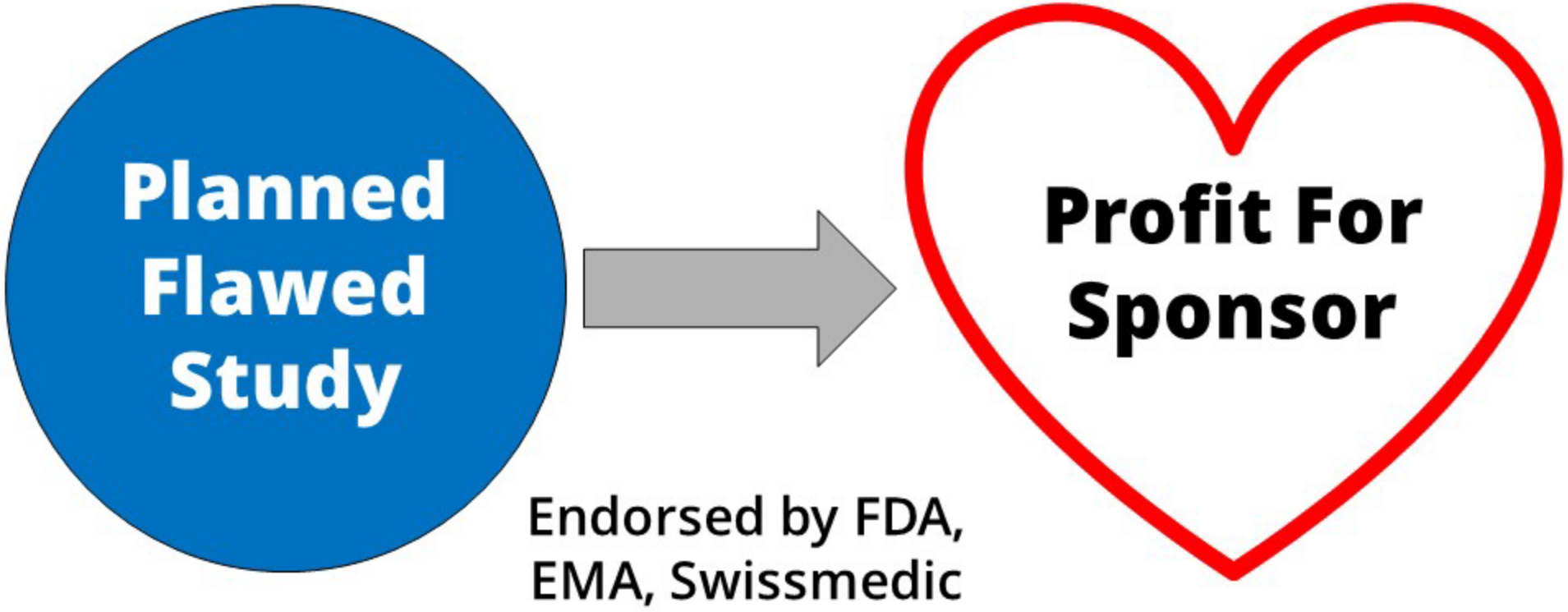
New England Journal of Medicine → Annals of Oncology

Verbesserung von PFS ist in diesem Beispiel kein Prädiktor von OS

PFS ist nicht generell ein Surrogat für OS

André N Engl J Med 2019 380 1929
André Ann Oncol 2021 32 208

So what does PFS really mean?



Slide stolen from Prof. Ian Tannock, 2019

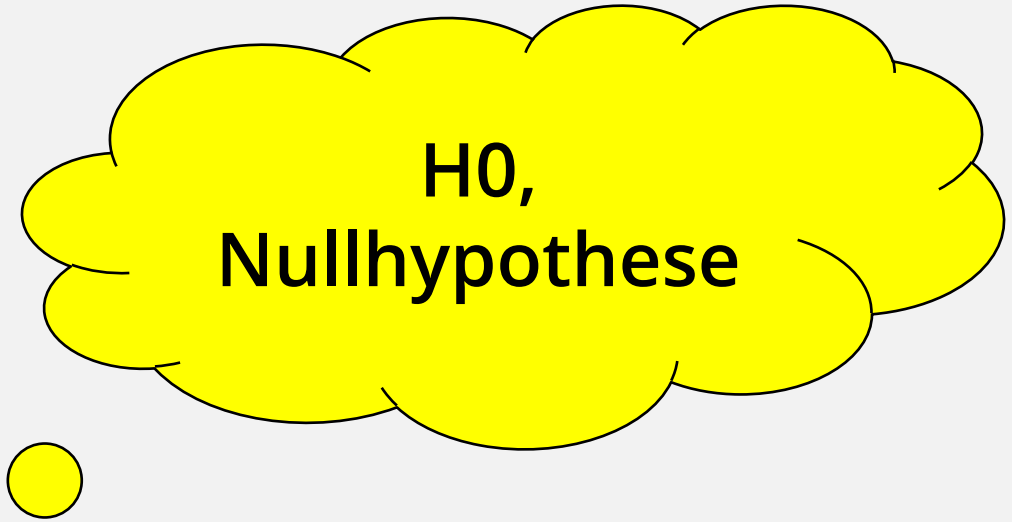
Hypothesentests «Statistisch signifikant», α und β

- Vergleich von 2 Therapien
- Messgrössen der Studiengruppen A und B werden als Stichproben der Messgrössen aller potentieller Patienten betrachtet, die mit A oder B behandelt werden.
- Hypothese: Behandlungen A und B haben dieselbe Wirkung, die Messgrössen sind gleich verteilt. Die Differenz der Mittelwerte* der Messgrössen A und B ist 0.

***** Differenzen und Mittelwerte als Beispiel, ebenfalls möglich sind z.B. Quotienten, Anzahl, etc.

Hypothesentests «Statistisch signifikant», α und β

- Vergleich von 2 Therapien
- Messgrössen der Studiengruppen A und B werden als Stichproben der Messgrössen aller potentieller Patienten betrachtet, die mit A oder B behandelt werden.
- Hypothese: Behandlungen A und B haben dieselbe Wirkung, die Messgrössen sind gleich verteilt. Die Differenz der Mittelwerte* der Messgrössen A und B ist 0.



* Differenzen und Mittelwerte als Beispiel, ebenfalls möglich sind z.B. Quotienten, Anzahl, etc.

«Statistisch signifikant», α und β

- Messgrössen der Studiengruppen A respektive B werden als Stichproben der Messgrössen aller potentieller Patienten betrachtet, die mit A oder B behandelt werden.
- Hypothese: Behandlungen A und B haben dieselbe Wirkung, die Messgrössen sind gleich verteilt. Die Differenz der Mittelwerte* der Messgrössen A und B ist 0.

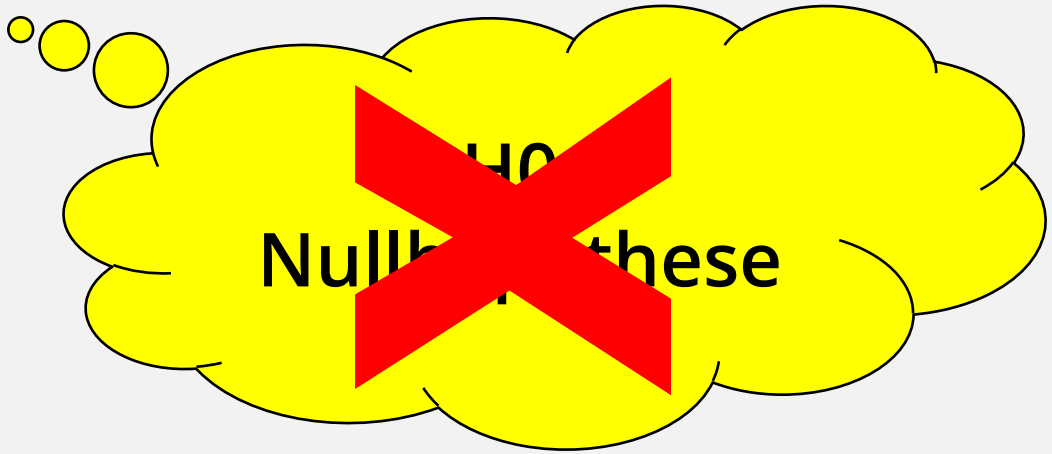
- P = Wahrscheinlichkeit eine Differenz zwischen den Mittelwerten von A und B zu finden, die mindestens gleich gross ist wie die beobachtete *unter Annahme der Null-Hypothese*.
- Ist $P<\alpha$, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Mittelwerte von A und B in Wahrheit nicht unterscheiden, kleiner als α.

***** Differenzen und Mittelwerte als Beispiel, ebenfalls möglich sind z.B. Quotienten, Anzahl, etc.

«Statistisch signifikant», α und β

- Messgrössen der Studiengruppen A respektive B werden als Stichproben der Messgrössen aller potentieller Patienten betrachtet, die mit A oder B behandelt werden.
- Hypothese: Behandlungen A und B haben dieselbe Wirkung, die Messgrössen sind gleich verteilt. Die Differenz der Mittelwerte* der Messgrössen A und B ist 0.

- P = Wahrscheinlichkeit eine Differenz zwischen den Mittelwerten von A und B zu finden, die mindestens gleich gross ist wie die beobachtete *unter Annahme der Null-Hypothese*.
- Ist P<α, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Mittelwerte von A und B in Wahrheit nicht unterscheiden, kleiner als α.



* Differenzen und Mittelwerte als Beispiel, ebenfalls möglich sind z.B. Quotienten, Anzahl, etc.

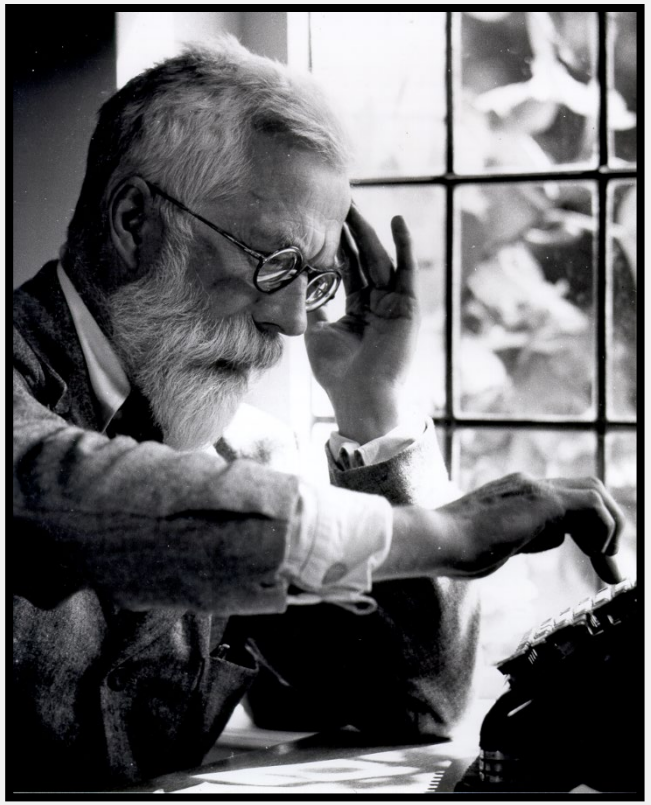
«Statistisch signifikant», α und β

- Der Wert der «Signifikanz-schwelle» α ist arbiträr, konventionell ist 0.05 (5%)
- P<α → wir postulieren, dass sich die Mittelwerte* von A und B unterscheiden – «statistisch signifikant» – und wissen dabei, dass wir uns selten irren.

***Differenzen und Mittelwerte als Beispiel, ebenfalls möglich sind z.B. Quotienten, Anzahl, etc.

«Statistisch signifikant», α und β

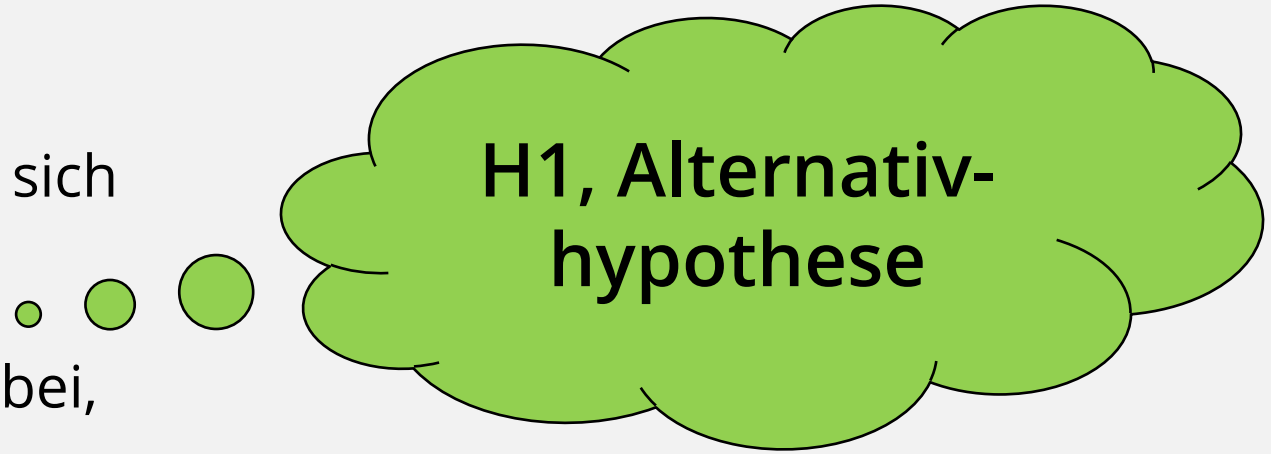
- Der Wert der «Signifikanz-schwelle» α ist arbiträr, konventionell ist 0.05 (5%)
- P<α → wir postulieren, dass sich die Mittelwerte von A und B unterscheiden – «statistisch signifikant» – und wissen dabei, dass wir uns selten irren.



Sir Ronald A. Fisher: «We are not often astray if we draw a conventional line at 0.05».

«Statistisch signifikant», α und β

- Der Wert der «Signifikanz-schwelle» α ist arbiträr, konventionell ist 0.05 (5%)
- P<α → wir postulieren, dass sich die Mittelwerte von A und B unterscheiden – «statistisch signifikant» – und wissen dabei, dass wir uns selten irren.



«Statistisch signifikant», α und β

- Der Wert der «Signifikanz-schwelle» α ist arbiträr, konventionell ist 0.05 (5%)
- P<α → wir postulieren, dass sich die Mittelwerte von A und B unterscheiden – «statistisch signifikant» – und wissen dabei, dass wir uns selten irren.

- Den Irrtum, «falsch positiver» Schluss, bezeichnen wir als **Fehler der ersten Art.**
- β = Wahrscheinlichkeit einen wahren Unterschied nicht zu finden: «falsch negativer» Schluss, **Fehler der zweiten Art**.
- 1-β = Trennschärfe oder **Power**

Hypothesentests
«Statistisch signifikant», α und β

		«Wirklichkeit»	
		H0 ist wahr	H1 ist wahr
Entscheidung des Tests	für H0	richtige Entscheidung Wahrscheinlichkeit 1-α	**Fehler 2. Art** **Wahrscheinlichkeit β**
	für H1	**Fehler 1. Art** **Wahrscheinlichkeit α**	richtige Entscheidung Wahrscheinlichkeit 1-β (Power)

Effektgrösse relativ und absolut

effect size

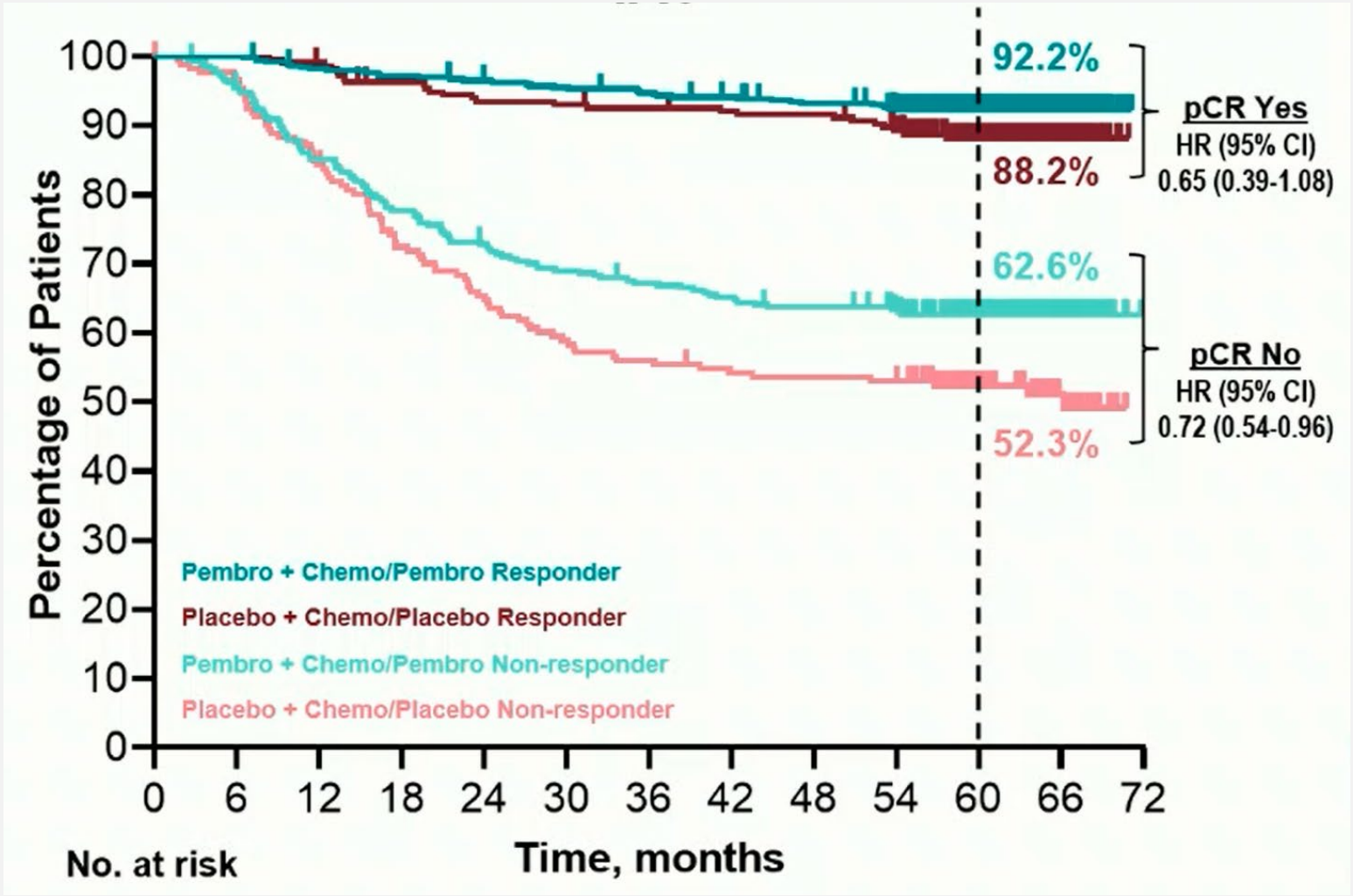
Statistisch signifikant
ist nicht notwendig
klinisch signifikant

… aber …

«statistically not significant
but clinically meaningful»
ist Unsinn

Effektgrösse relativ und absolut

effect size



Relativ: Hazard ratio

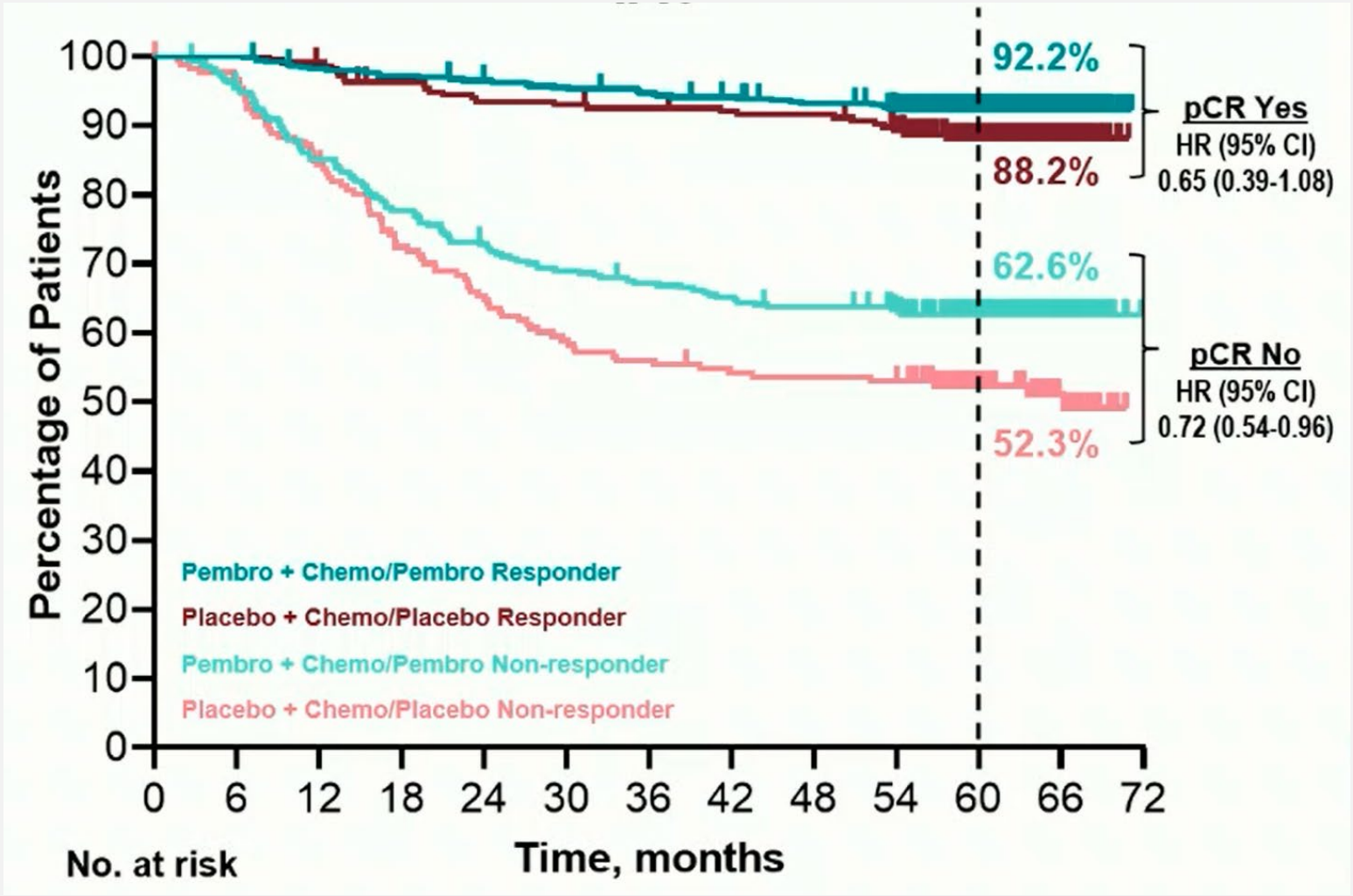
pCR Yes HR = 0.65

pCR No HR = 0.72

Schmid P et al. Ann Oncol 2023 34 S1257
https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.008

Effektgrösse relativ und absolut

effect size



Wie sieht der Forest-Plot aus?

Relativ: Hazard ratio

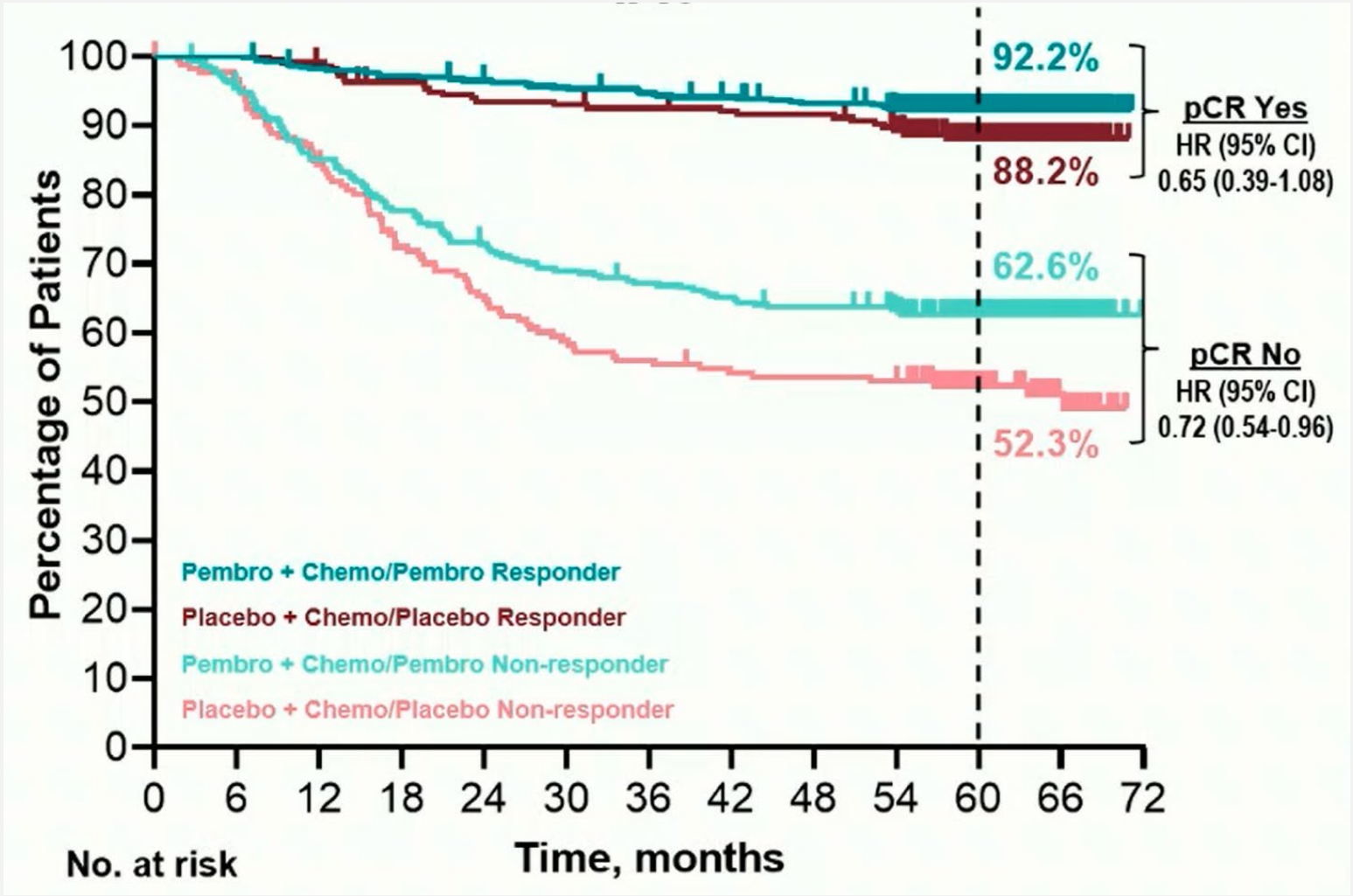
pCR Yes HR = 0.65

pCR No HR = 0.72

Schmid P et al. Ann Oncol 2023 34 S1257
https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.008

Effektgrösse relativ und absolut

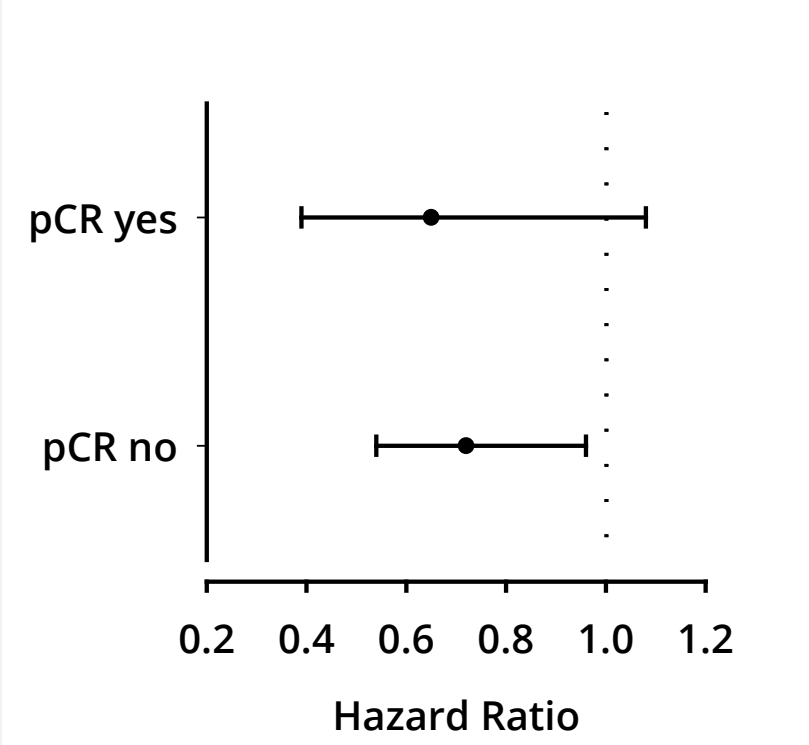
effect size



Relativ: Hazard ratio

pCR Yes HR = 0.65

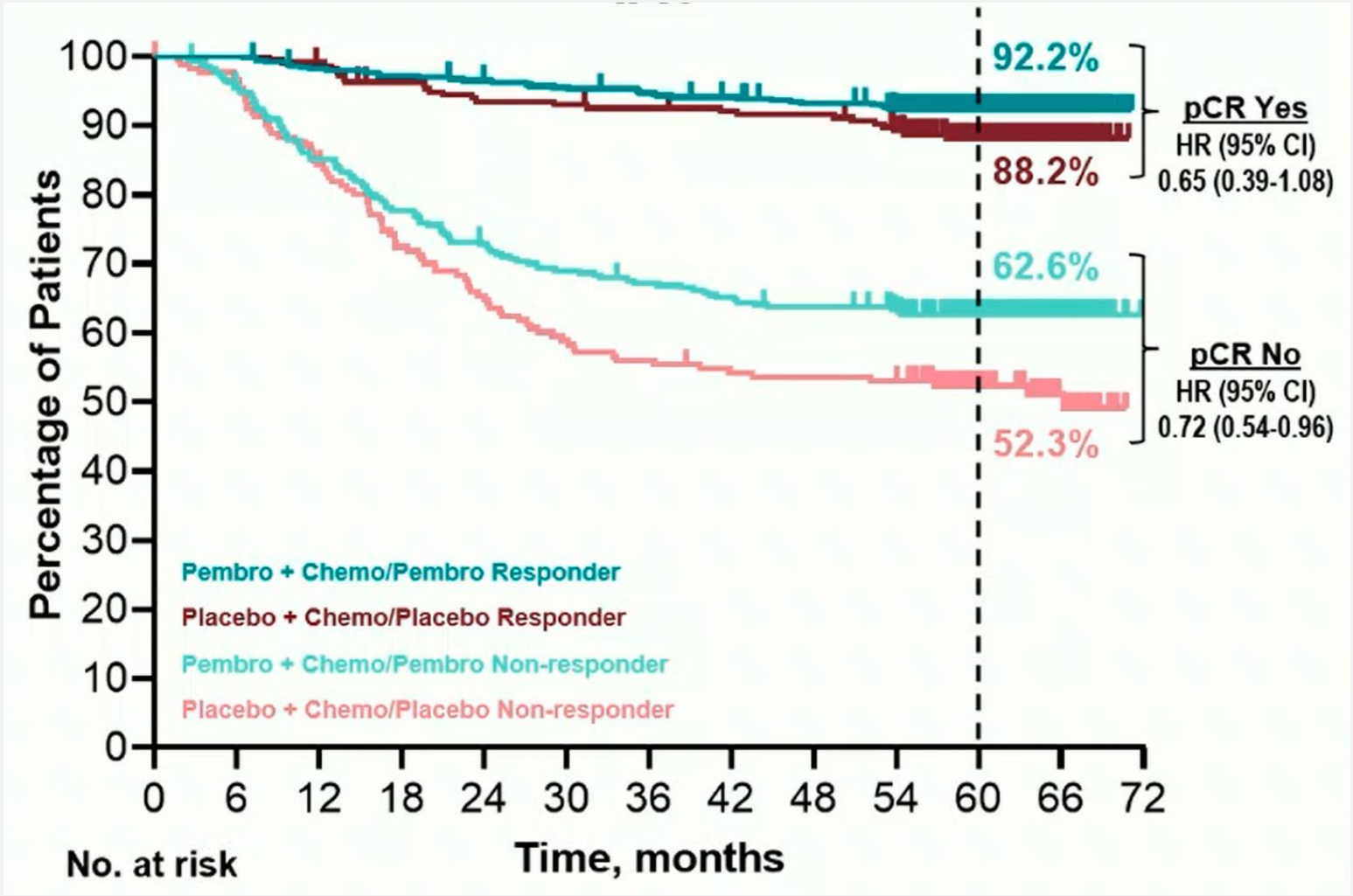
pCR No HR = 0.72



Schmid P et al. Ann Oncol 2023 34 S1257
https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.008

Effektgrösse relativ und absolut

effect size



Relativ: Hazard ratio

pCR Yes HR = 0.65

pCR No HR = 0.72

Absolut: Δ nach 3 Jahren

pCR Yes Δ = 4%

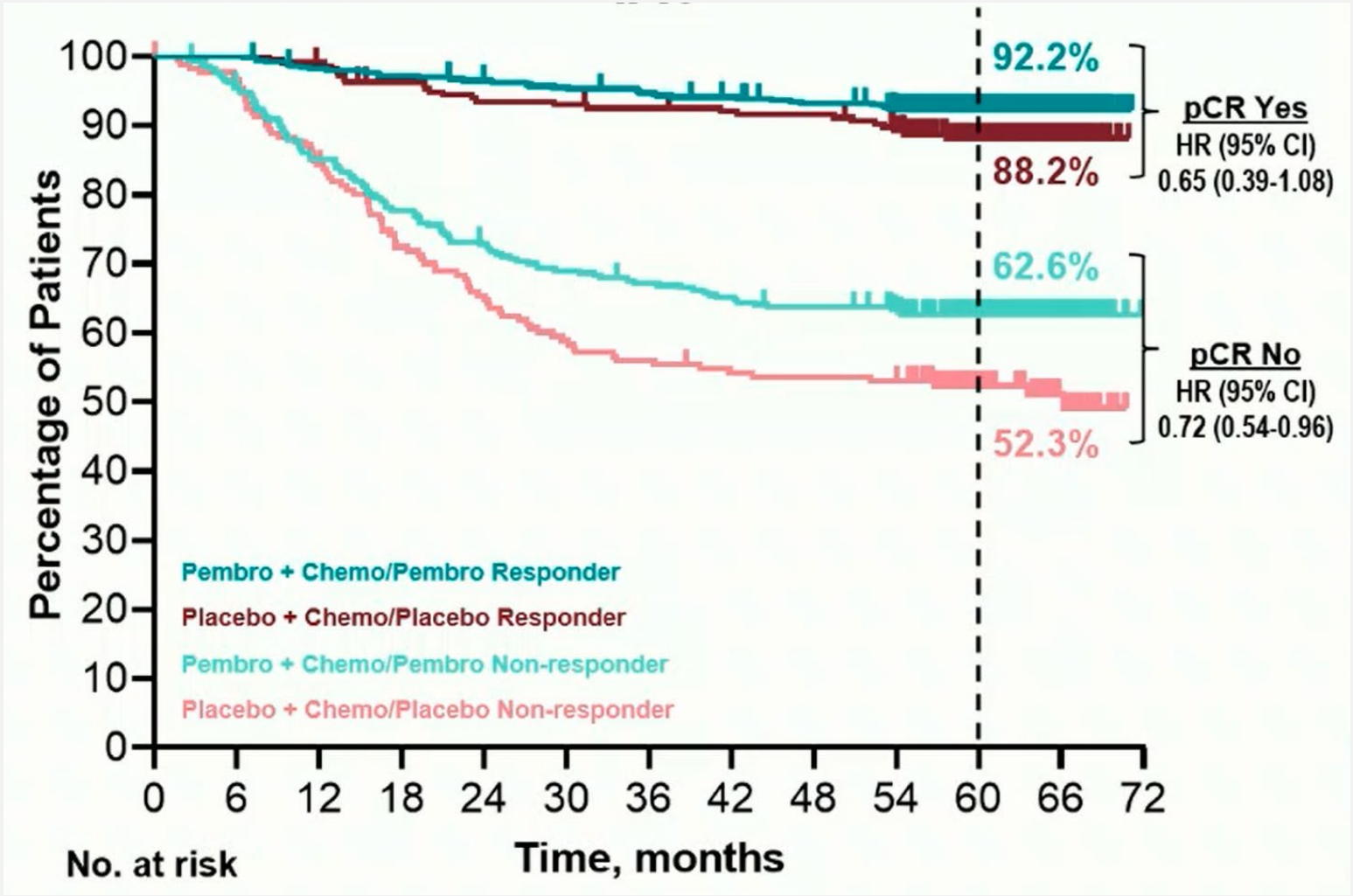
pCR No Δ 10%

Wie sicher wollen Sie sein? Wofür würden Sie bezahlen?

Schmid P et al. Ann Oncol 2023 34 S1257
https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.008

Effektgrösse relativ und absolut

effect size



Relativ: Hazard ratio

pCR Yes HR = 0.65

pCR No HR = 0.72

Absolut: Δ nach 3 Jahren

pCR Yes Δ = 4%

pCR No Δ =10%

Number needed to treat

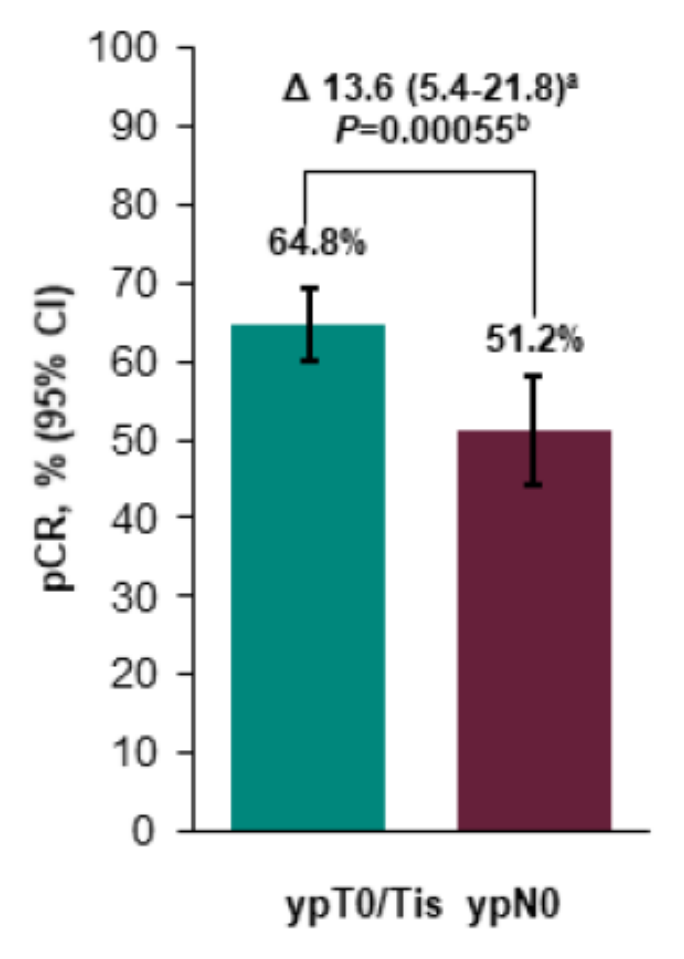
pCR Yes 1/0.04 = 25

pCR No 1/0.10 = 10

Schmid P et al. Ann Oncol 2023 34 S1257
https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.008

Effektgrösse relativ und absolut

effect size



Absolut

Δ = 13.6%

Relativ

Odds ratio = 1.75

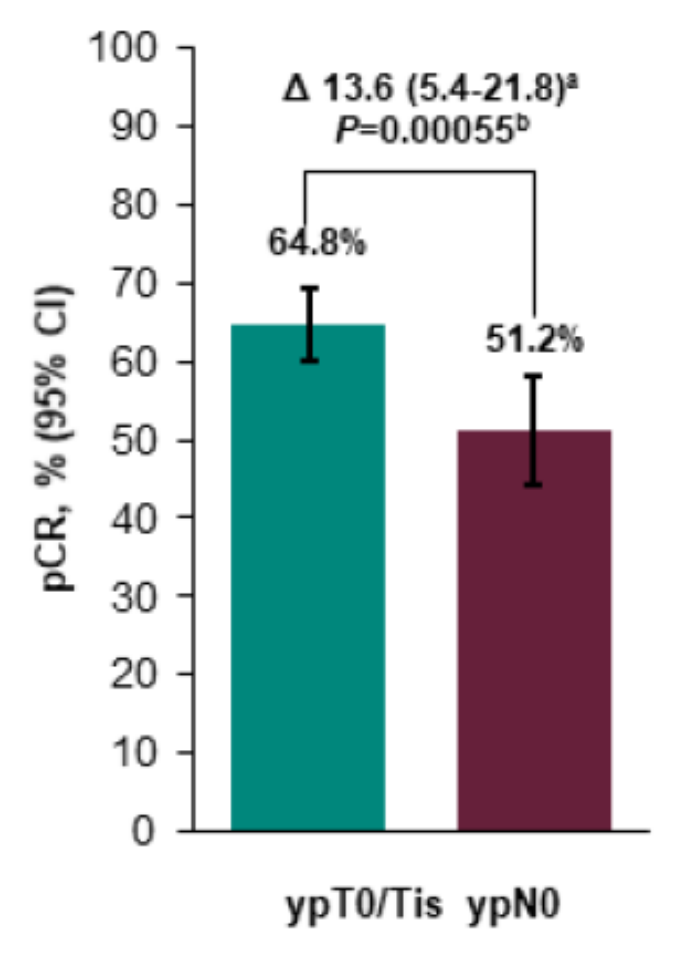
Relatives Risiko = 1.27

Odds Pembro = 0.648/(1-0.648) = 1.84
Odds Placebo = 0.512/(1-0.512) = 1.05
Odds ratio = 1.84/1.05 = 1.75

Relatives Risiko = 0.648/0.512 = 1.27

Effektgrösse relativ und absolut

effect size



Absolut

Δ = 13.6%

Relativ

Odds ratio = 1.75

Relatives Risiko = 1.27

«Fast doppelt so gute Chance einer pCR!»

«27% bessere Chance einer pCR!»

Vertrauensintervalle

confidence intervals

- Messgrössen der Studiengruppe werden als Stichprobe der Messgrössen einer Population betrachtet.
- Die Messgrösse der gesamten Population hat einen wahren Mittelwert
- Das 95%-Vertrauensintervall wird so berechnet, dass es für eine grosse Zahl Stichproben bei 95% den Mittelwert* der Population enthält

*Mittelwert als Beispiel, ebenso möglich sind andere Masszahlen wie odds ratio, hazard ratio, Überleben nach einer bestimmten Zeit

Vertrauensintervalle

confidence intervals

- Messgrössen der Studiengruppe werden als Stichprobe der Messgrössen einer Population betrachtet.
- Die Messgrösse der gesamten Population hat einen wahren Mittelwert
- Das 95%-Vertrauensintervall wird so berechnet, dass es für eine grosse Zahl Stichproben bei 95% den Mittelwert* der Population enthält

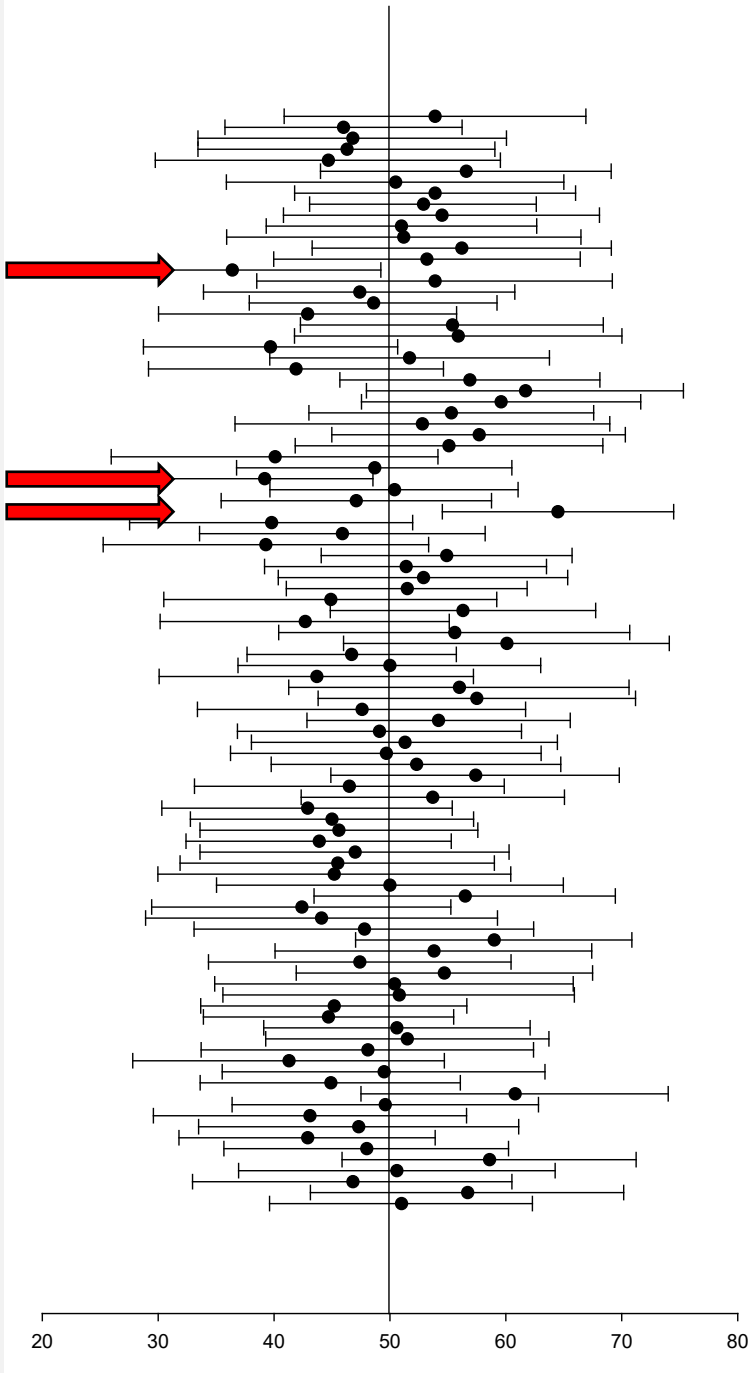
*Mittelwert als Beispiel, ebenso möglich sind andere Masszahlen wie odds ratio, hazard ratio, Überleben nach einer bestimmten Zeit

2000 Zufallszahlen zwischen 0 und 100

Erwartetes arithmetisches Mittel = 50

100 Stichproben zu 20 Zufallzahlen

Arithmetisches Mittel der Stichproben und 95% Vertrauensintervall

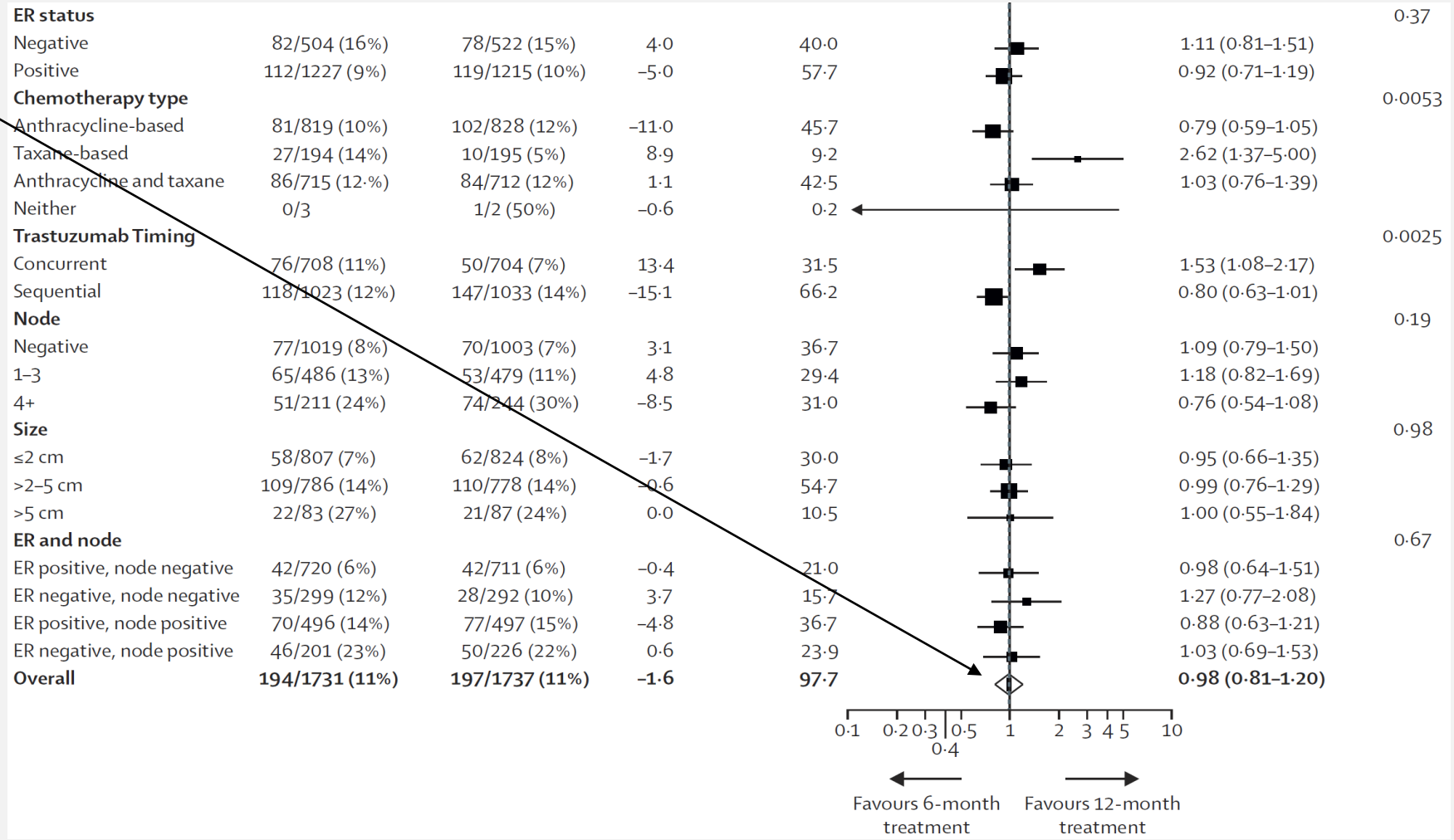


Vertrauensintervalle

confidence intervals

Wenn das 95% Vertrauensintervall der Gesamtwirkung die Null-Effekt-Linie nicht überlappt, ist die Gesamtwirkung unterschiedlich von null Effekt

*als Beispiel; rechts Hazard Ratio, M=1



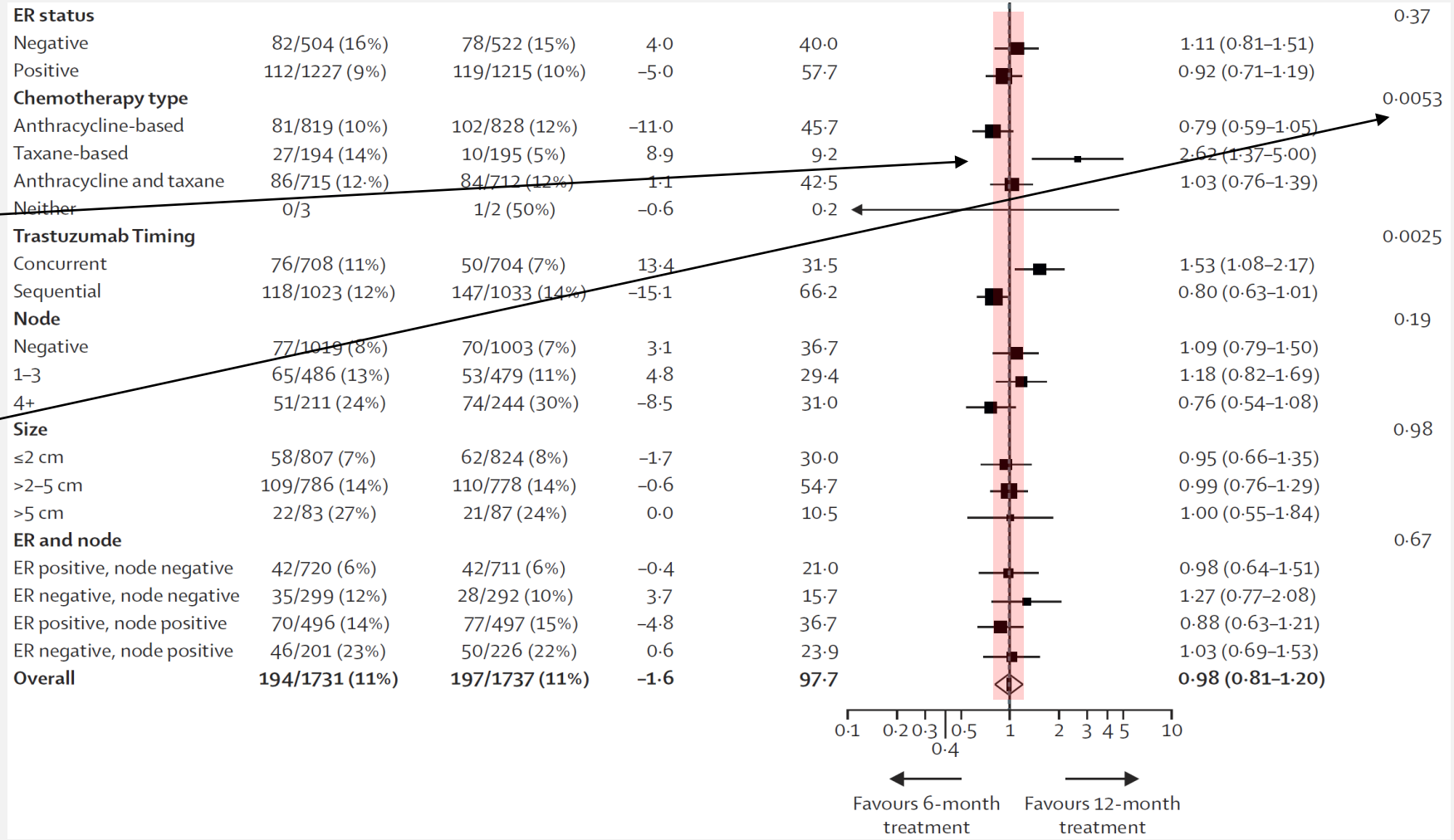
ER status						0·37
Negative	82/504 (16%)	78/522 (15%)	4·0	40·0	1·11 (0·81–1·51)	
Positive	112/1227 (9%)	119/1215 (10%)	–5·0	57·7	0·92 (0·71–1·19)	
Chemotherapy type						0·0053
Anthracycline-based	81/819 (10%)	102/828 (12%)	–11·0	45·7	0·79 (0·59–1·05)	
Taxane-based	27/194 (14%)	10/195 (5%)	8·9	9·2	2·62 (1·37–5·00)	
Anthracycline and taxane	86/715 (12·%)	84/712 (12%)	1·1	42·5	1·03 (0·76–1·39)	
Neither	0/3	1/2 (50%)	–0·6	0·2		
Trastuzumab Timing						0·0025
Concurrent	76/708 (11%)	50/704 (7%)	13·4	31·5	1·53 (1·08–2·17)	
Sequential	118/1023 (12%)	147/1033 (14%)	–15·1	66·2	0·80 (0·63–1·01)	
Node						0·19
Negative	77/1019 (8%)	70/1003 (7%)	3·1	36·7	1·09 (0·79–1·50)	
1–3	65/486 (13%)	53/479 (11%)	4·8	29·4	1·18 (0·82–1·69)	
4+	51/211 (24%)	74/244 (30%)	–8·5	31·0	0·76 (0·54–1·08)	
Size						0·98
≤2 cm	58/807 (7%)	62/824 (8%)	–1·7	30·0	0·95 (0·66–1·35)	
>2–5 cm	109/786 (14%)	110/778 (14%)	–0·6	54·7	0·99 (0·76–1·29)	
>5 cm	22/83 (27%)	21/87 (24%)	0·0	10·5	1·00 (0·55–1·84)	
ER and node						0·67
ER positive, node negative	42/720 (6%)	42/711 (6%)	–0·4	21·0	0·98 (0·64–1·51)	
ER negative, node negative	35/299 (12%)	28/292 (10%)	3·7	15·7	1·27 (0·77–2·08)	
ER positive, node positive	70/496 (14%)	77/497 (15%)	–4·8	36·7	0·88 (0·63–1·21)	
ER negative, node positive	46/201 (23%)	50/226 (22%)	0·6	23·9	1·03 (0·69–1·53)	
Overall	**194/1731 (11%)**	**197/1737 (11%)**	**–1·6**	**97·7**	**0·98 (0·81–1·20)**	

Vertrauensintervalle

confidence intervals

ABER: Achten Sie in Forest Plots auf

- den **Haupteffekt**
- Abweichungen vom Haupteffekt in Untergruppen
- Wechselwirkungen = Interaktionen zwischen Subgruppen und Behandlung



ER status						0·37
Negative	82/504 (16%)	78/522 (15%)	4·0	40·0	1·11 (0·81–1·51)	
Positive	112/1227 (9%)	119/1215 (10%)	–5·0	57·7	0·92 (0·71–1·19)	
Chemotherapy type						0·0053
Anthracycline-based	81/819 (10%)	102/828 (12%)	–11·0	45·7	0·79 (0·59–1·05)	
Taxane-based	27/194 (14%)	10/195 (5%)	8·9	9·2	2·62 (1·37–5·00)	
Anthracycline and taxane	86/715 (12·%)	84/712 (12%)	1·1	42·5	1·03 (0·76–1·39)	
Neither	0/3	1/2 (50%)	–0·6	0·2		
Trastuzumab Timing						0·0025
Concurrent	76/708 (11%)	50/704 (7%)	13·4	31·5	1·53 (1·08–2·17)	
Sequential	118/1023 (12%)	147/1033 (14%)	–15·1	66·2	0·80 (0·63–1·01)	
Node						0·19
Negative	77/1019 (8%)	70/1003 (7%)	3·1	36·7	1·09 (0·79–1·50)	
1–3	65/486 (13%)	53/479 (11%)	4·8	29·4	1·18 (0·82–1·69)	
4+	51/211 (24%)	74/244 (30%)	–8·5	31·0	0·76 (0·54–1·08)	
Size						0·98
≤2 cm	58/807 (7%)	62/824 (8%)	–1·7	30·0	0·95 (0·66–1·35)	
>2–5 cm	109/786 (14%)	110/778 (14%)	–0·6	54·7	0·99 (0·76–1·29)	
>5 cm	22/83 (27%)	21/87 (24%)	0·0	10·5	1·00 (0·55–1·84)	
ER and node						0·67
ER positive, node negative	42/720 (6%)	42/711 (6%)	–0·4	21·0	0·98 (0·64–1·51)	
ER negative, node negative	35/299 (12%)	28/292 (10%)	3·7	15·7	1·27 (0·77–2·08)	
ER positive, node positive	70/496 (14%)	77/497 (15%)	–4·8	36·7	0·88 (0·63–1·21)	
ER negative, node positive	46/201 (23%)	50/226 (22%)	0·6	23·9	1·03 (0·69–1·53)	
Overall	**194/1731 (11%)**	**197/1737 (11%)**	**–1·6**	**97·7**	**0·98 (0·81–1·20)**	

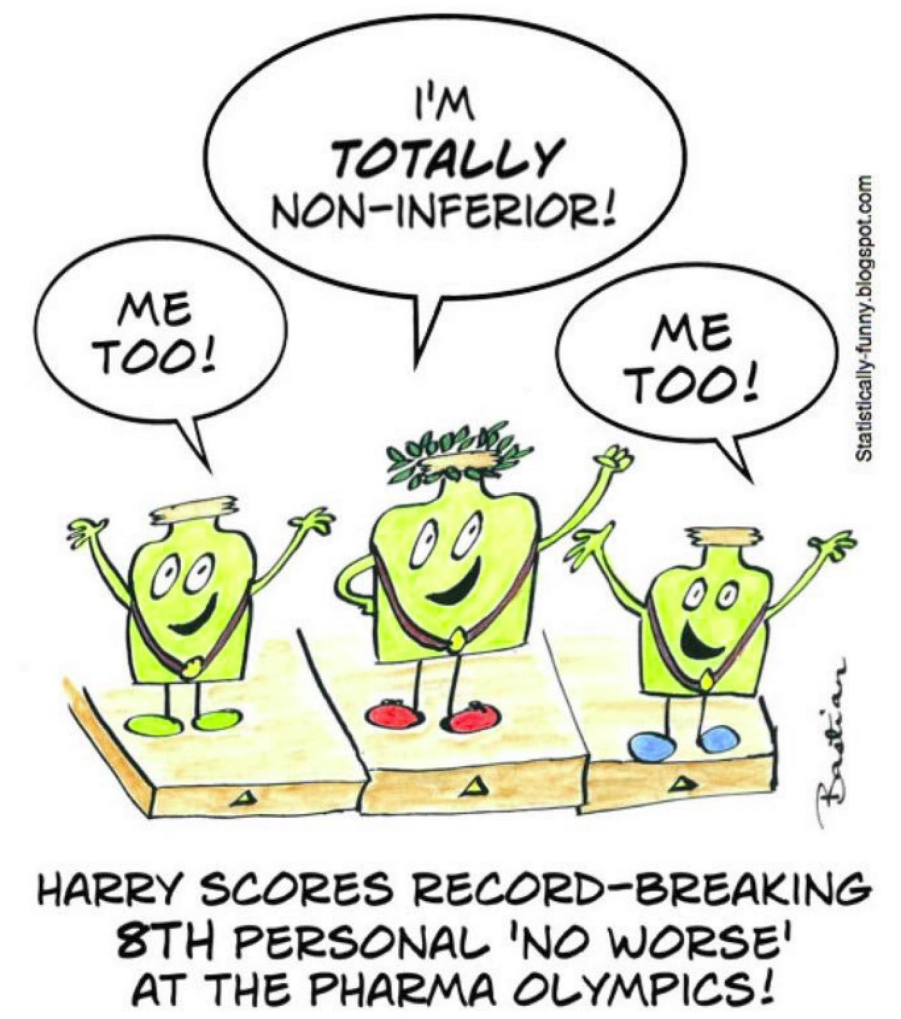
0·1 0·2 0·3 0·4 0·5 1 2 3 4 5 10

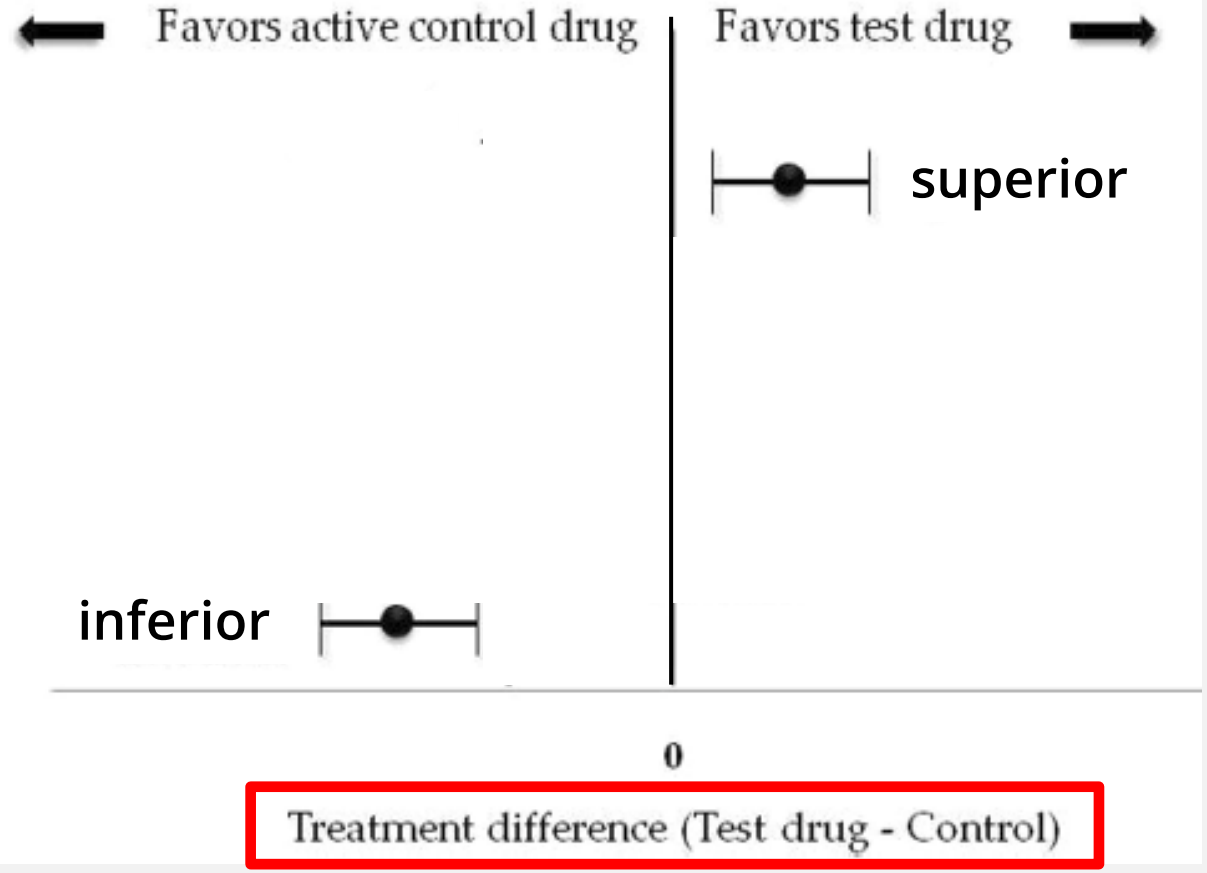
Favours 6-month treatment

Favours 12-month treatment

Überlegenheit und Nicht-Unterlegenheit

superiority, non-inferiority



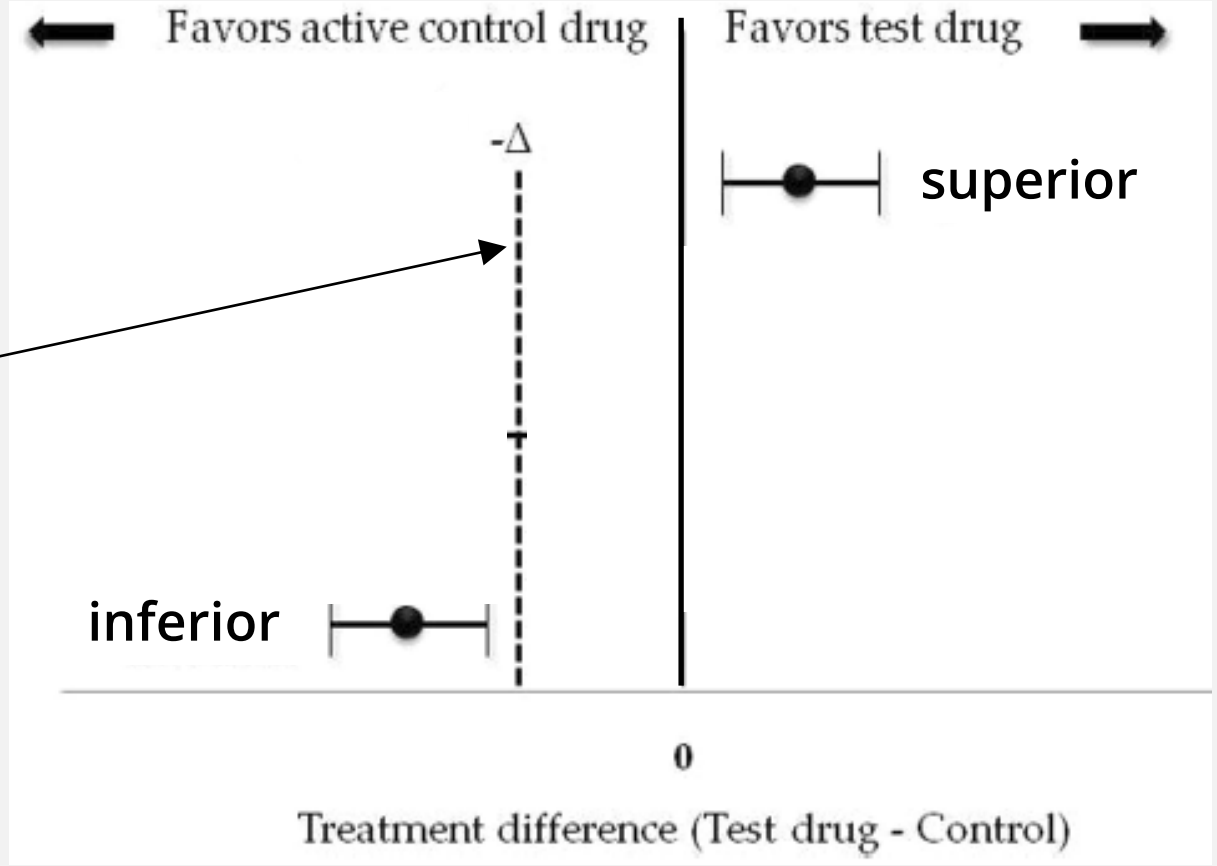


Überlegenheit und Nicht-Unterlegenheit

superiority, non-inferiority

Voraussetzungen einer Nicht-Unterlegenheits-Studie

1. **Aktive Kontrolle**
2. Relevante Messgrösse
3. **Nicht-Unterlegenheits-Grenze**
4. Absolute oder relative Formulierung der Grenze
5. Messgenauigkeit



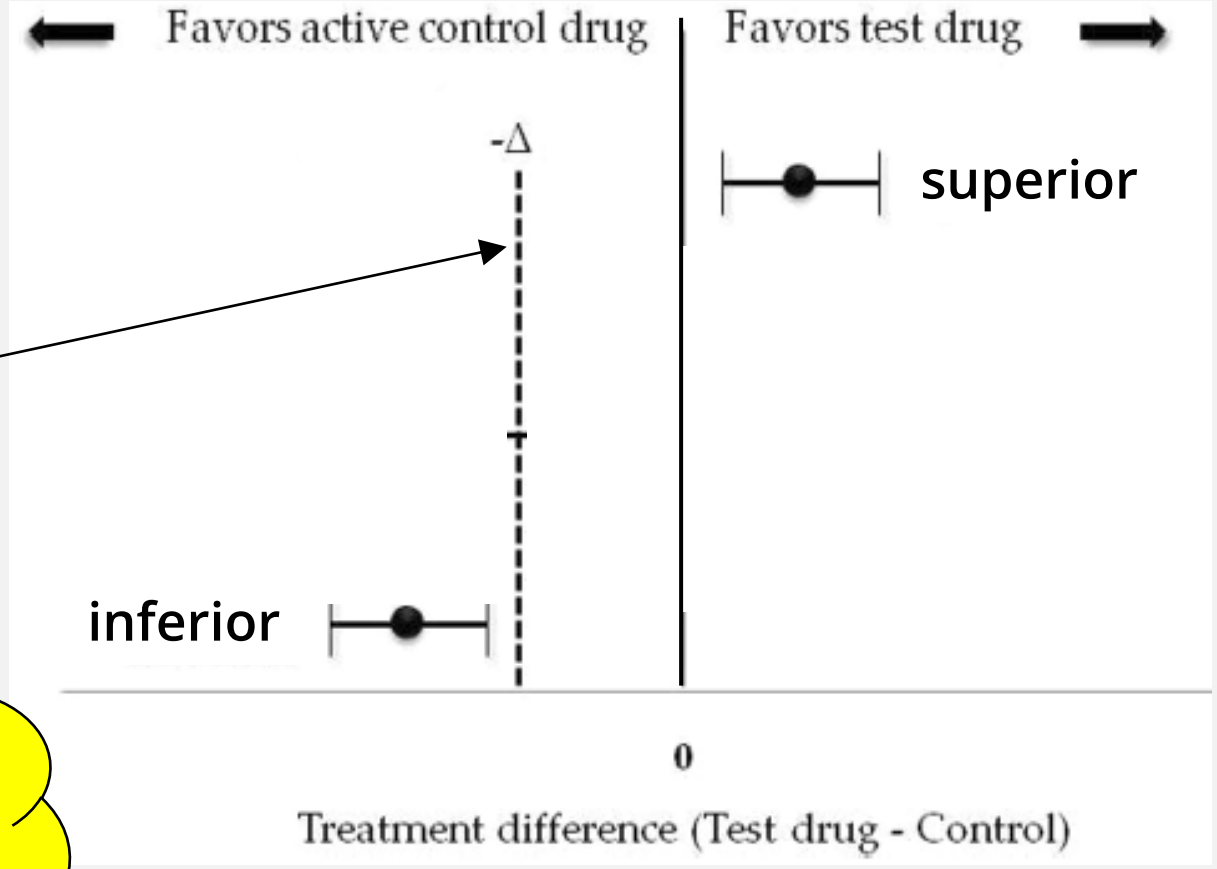
Mauri N Engl J Med 2017 377 1357; Schumi Trials 2011 12 106

Überlegenheit und Nicht-Unterlegenheit

superiority, non-inferiority

Voraussetzungen einer Nicht-Unterlegenheits-Studie

1. Aktive Kontrolle
2. Relevante Messgrösse
3. **Nicht-Unterlegenheits-Grenze**
4. Absolute oder relative Formulierung der Grenze
5. Messgenauigkeit



Wie viel schlechter gilt noch als «nicht-unterlegen»?

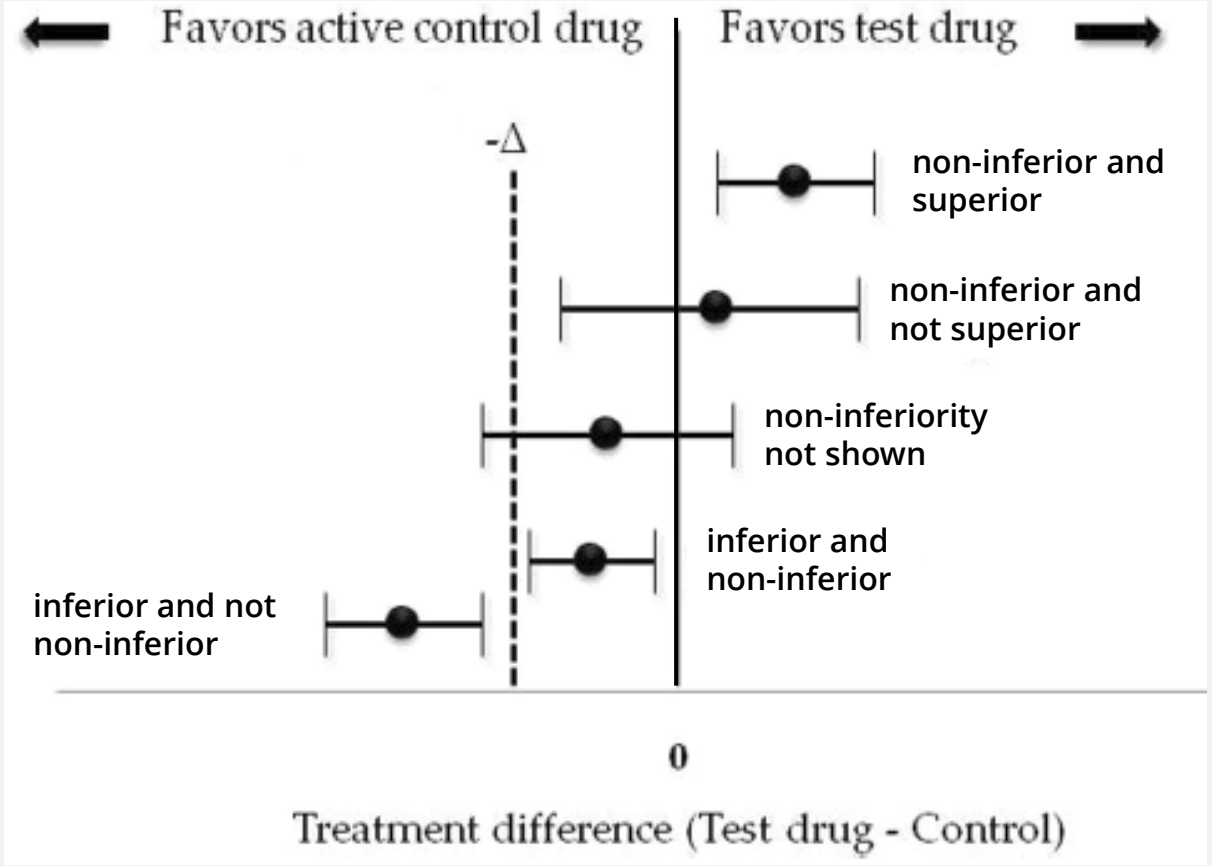
Überlegenheit und Nicht-Unterlegenheit

superiority, non-inferiority

Voraussetzungen einer Nicht-Unterlegenheits-Studie

1. Aktive Kontrolle
2. Relevante Messgrösse
3. **Nicht-Unterlegenheits-Grenze**
4. Absolute oder relative Formulierung der Grenze
5. Messgenauigkeit

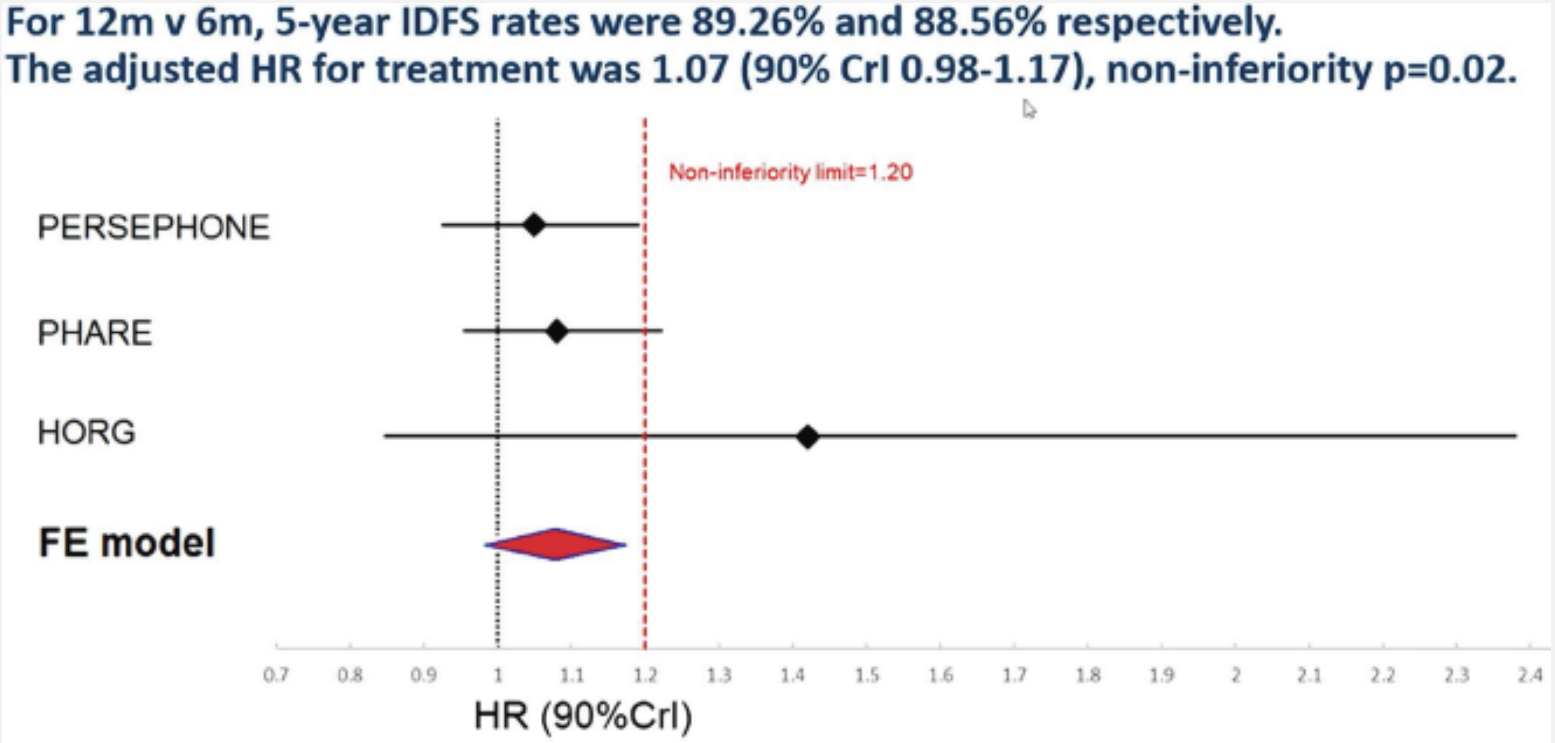
Nicht-Unterlegenheit: das 95% Vertrauensintervall der Messgrösse schneidet die Nicht-Unterlegenheits-Grenze nicht.



Schumi Trials 2011 12 106

Nicht-Unterlegenheit

- Adjuvante Therapie mit Trastuzumab, 12 vs. 6 (oder 3) Monate
- Nicht-Unterlegenheits-Grenze für 5-Jahres-IDFS: **2%** (**absolut**)
  «making sure that a little bit worse is not too much worse»



Earl HM et al. Ann Oncol 2021 32 (Suppl 5) LBA 11

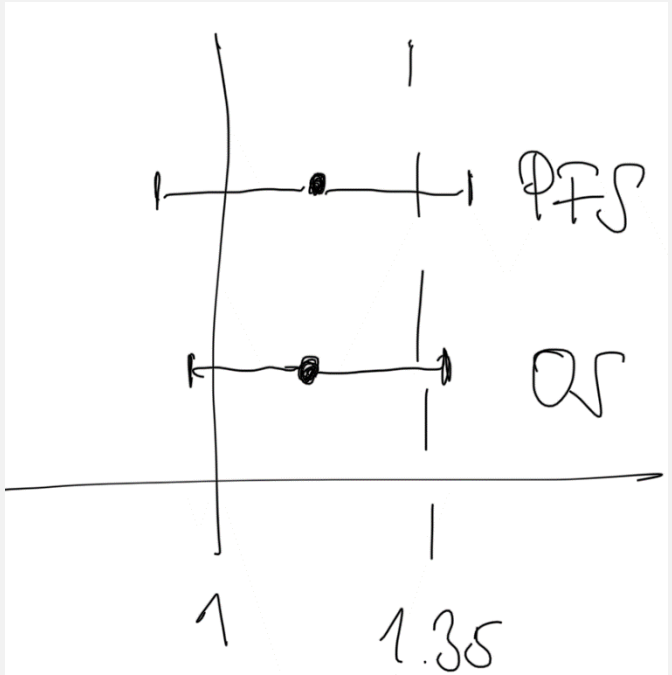
Nicht-Unterlegenheit – was kriegen wir dafür?

		Nutzen in anderen Domänen			
Vergleich	Endpunkt	Unerwünschte Wirkungen	Zeitliche Belastung	Kosten	Fortschritt oder «Me too»?
HCC Lenvatinib vs. Sorafenib	OS	--	--	--	Me too
Mamma Chemoendokrin vs. endokrin TAILORx	IDFS	↓	↓	↓	Fortschritt

Nicht-Unterlegenheit – aktive Kontrolle

- Docetaxel + Capecitabin ist überlegen gegenüber Docetaxel (Capecitabin 2x1250 mg/m^2 x 14/21 Tage)
  O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol. 2002;20(12):2812-23
- Docetaxel + Capecitabine (2x825 mg/m^2) ist nicht-unterlegen gegenüber Docetaxel + Capecitabine (2x1250 mg/m^2)
  Buzdar AU et al. Ann Oncol. 2012;23(3):589-97
- Nicht-Unterlegenheits-Grenze für HR=1.35,
  95% VI schneiden 1 und 1.35
  Weder unterlegen noch nicht-unterlegen!

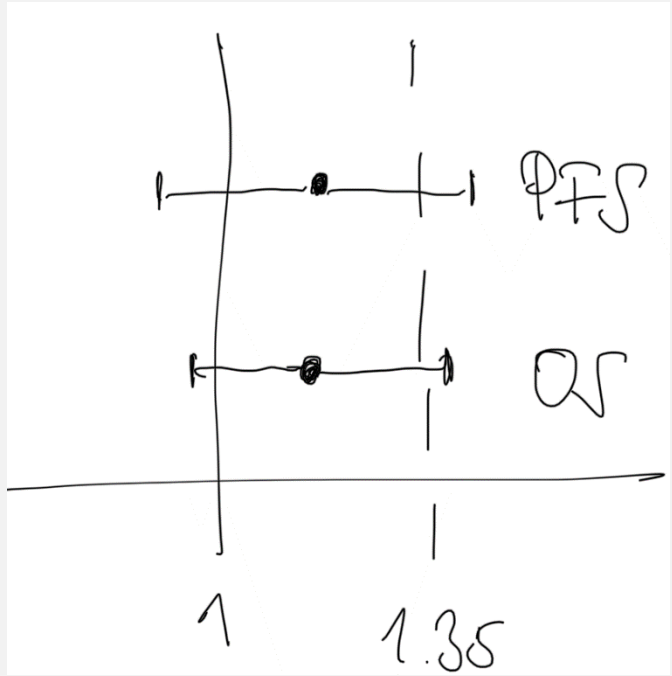
Problem ?



Nicht-Unterlegenheit – aktive Kontrolle

- Docetaxel + Capecitabin ist überlegen gegenüber Docetaxel (Capecitabin 2x1250 mg/m^2 x 14/21 Tage)
  O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol. 2002;20(12):2812-23
- Docetaxel + Capecitabine (2x825 mg/m^2) ist nicht-unterlegen gegenüber Docetaxel + Capecitabine (2x1250 mg/m^2)
  Buzdar AU et al. Ann Oncol. 2012;23(3):589-97
- Nicht-Unterlegenheits-Grenze für HR=1.35, 95% VI schneiden 1 und 1.35
  Weder unterlegen noch nicht-unterlegen!

Problem: Ist die niedrige Dosis aktiv, wirksamer als nichts?



Vergleichstherapie

comparator therapy

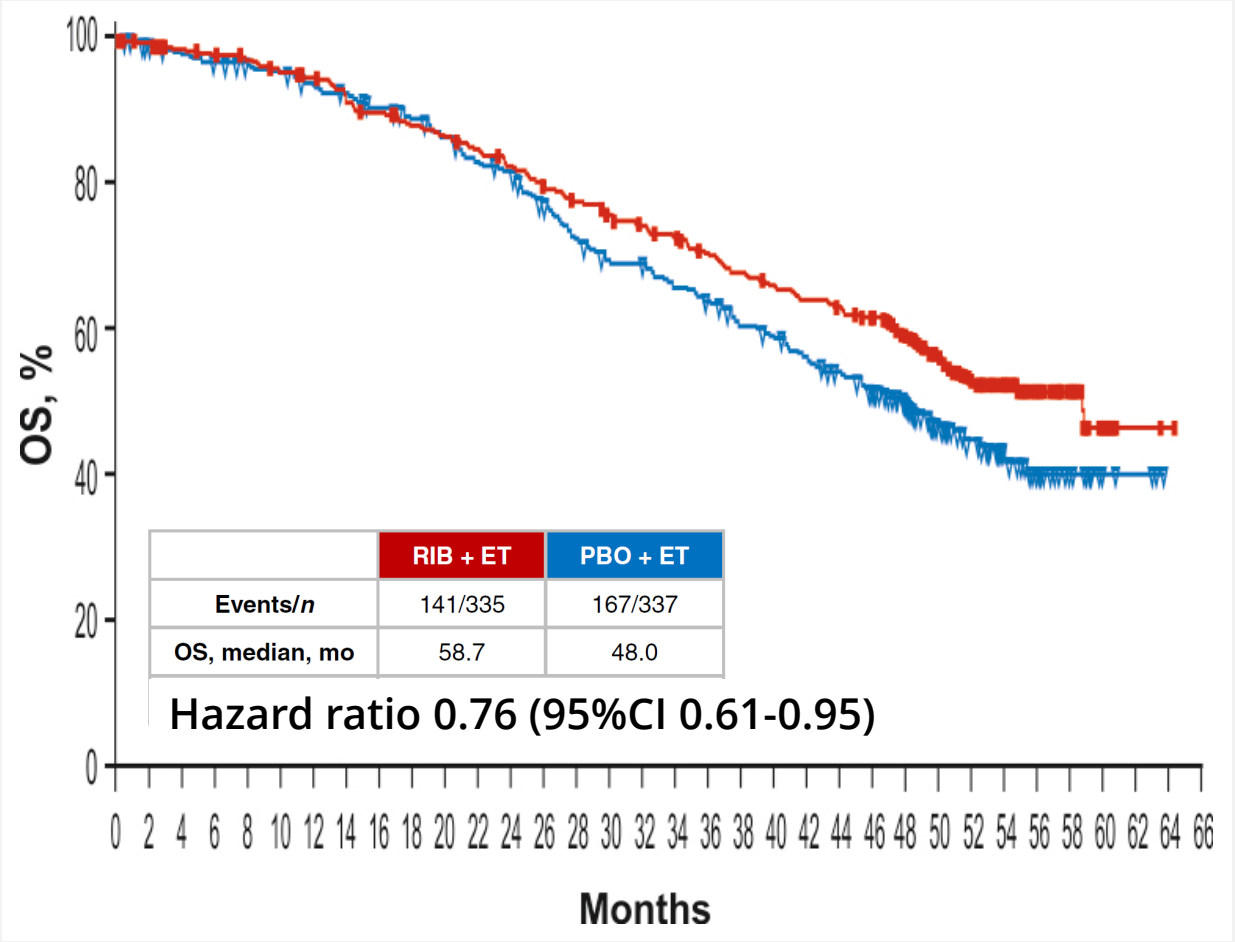
Die experimentelle, ‘neue’, Therapie muss mit der besten etablierten Verglichen werden.

Endpunkt Gesamtüberleben
Wird eine Behandlung, die in einer späteren Therapie-’Linie’ wirksam war, in eine frühere verschoben, muss für Teilnehmer der Vergleichsgruppe die Anwendung in der späteren Linie möglich sein.

Vergleichstherapie
comparator therapy

MONALEESA-7 – Mammakarzinom

- Prämenopausal, ER+, HER2− M1 (41% primär)
- Erste Linie: GnRH-Analog + Aromatase-Inhibitor (oder Tamoxifen) + Ribociclib oder Placebo

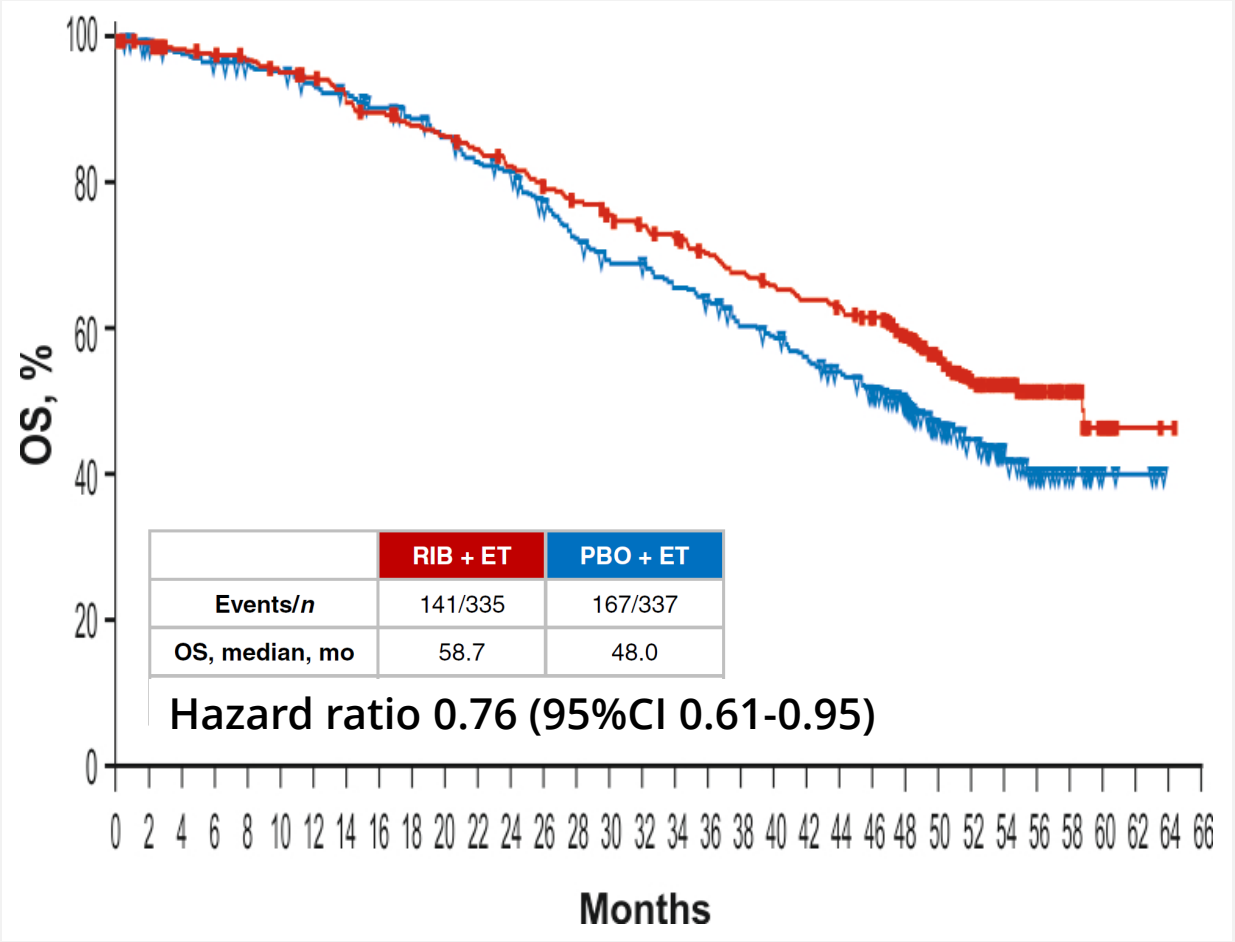


Lu YS et al. Clin Cancer Res 2022 28 851

Vergleichstherapie
comparator therapy

MONALEESA-7 – Mammakarzinom

- Prämenopausal, ER+, HER2− M1 (41% primär)
- Erste Linie: GnRH-Analog + Aromatase-Inhibitor (oder Tamoxifen) + Ribociclib oder Placebo
- Therapie nach Progression in der Placebo-Gruppe
  - CDK4/6-Inhibitor 19%
  - Irgendeine 73%

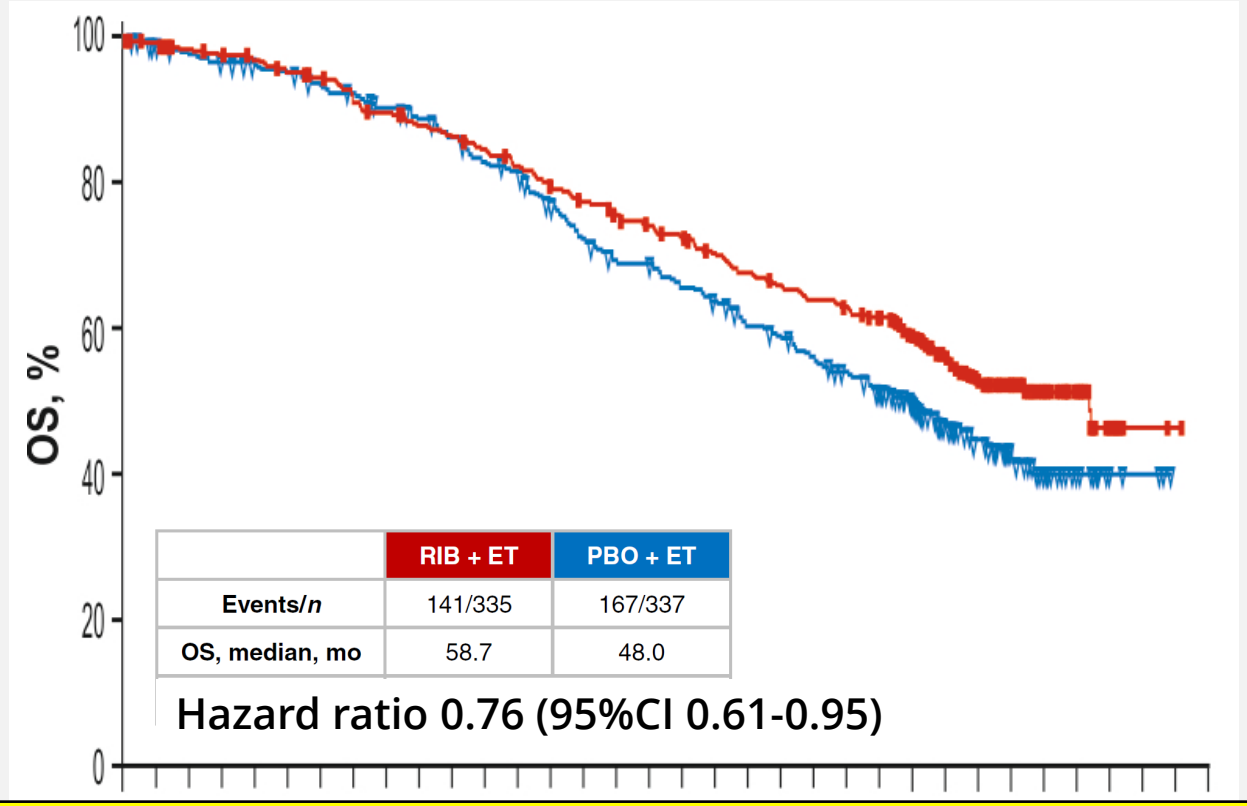


Lu YS et al. Clin Cancer Res 2022 28 851

Vergleichstherapie
comparator therapy

MONALEESA-7 – Mammakarzinom

- Prämenopausal, ER+, HER2− M1 (41% primär)
- Erste Linie: GnRH-Analog + Aromatase-Inhibitor (oder Tamoxifen) + Ribociclib oder Placebo
- Therapie nach Progression in der Placebo-Gruppe
  - CDK4/6-Inhibitor 19%
  - Irgendeine 73%



Medianes Alter: 45 (29-58), ECOG PS 0+1: 76%+23%

Erhielten die Patientinnen der Vergleichsgruppe die beste Standardtherapie?

Validität – intern und extern

internal and external validity

Interne Validität: Die Schlüsse der Studie trifft zu auf die Population der Studie; Aussage über die «Strenge» der Studien-durchführung

+ Studienprotokoll
+ Repräsentative Population
+ Randomisation, Verblindung
– Nicht-zufälliges Ausscheiden (informative censoring)
– Folgetherapien

Wie gut wurde die Studie geplant und realisiert?

Externe Validität: Die Schlüsse der Studie können generalisiert werden über die Studienpopulation hinaus; Aussage über die Anwendbarkeit der Resultate

+ Pragmatische Auswahl der Teilnehmerinnen
+ Kulturell, ethnisch, sozial repräsentative Teilnehmerinnen
+ Vergleichstherapie nach aktuellem Stand des Wissens

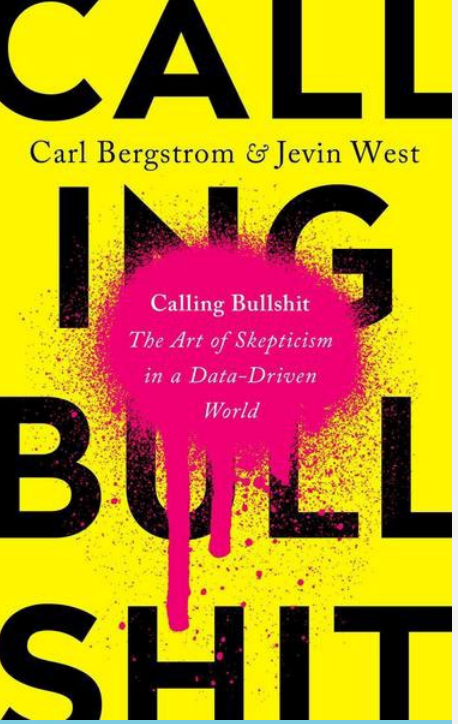
Wie anwendbar sind die Resultate im Alltag («real world»)?

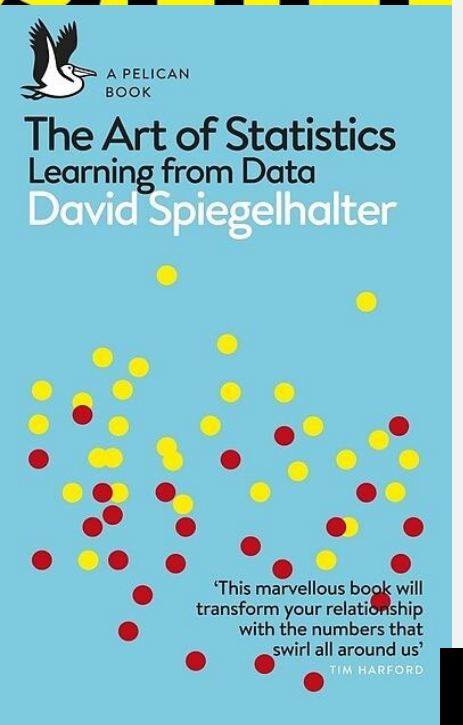
Validität – intern und extern

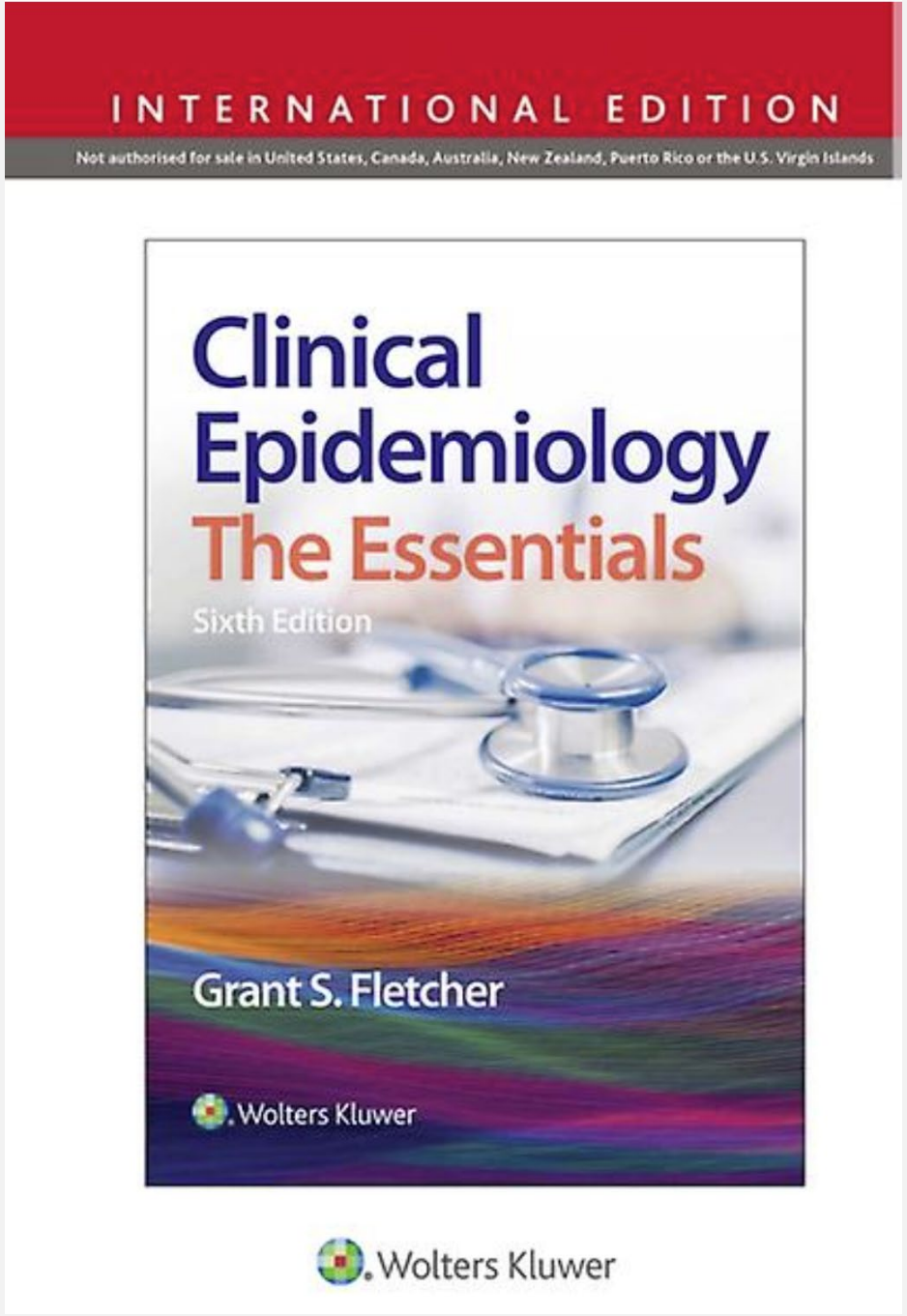
internal and external validity

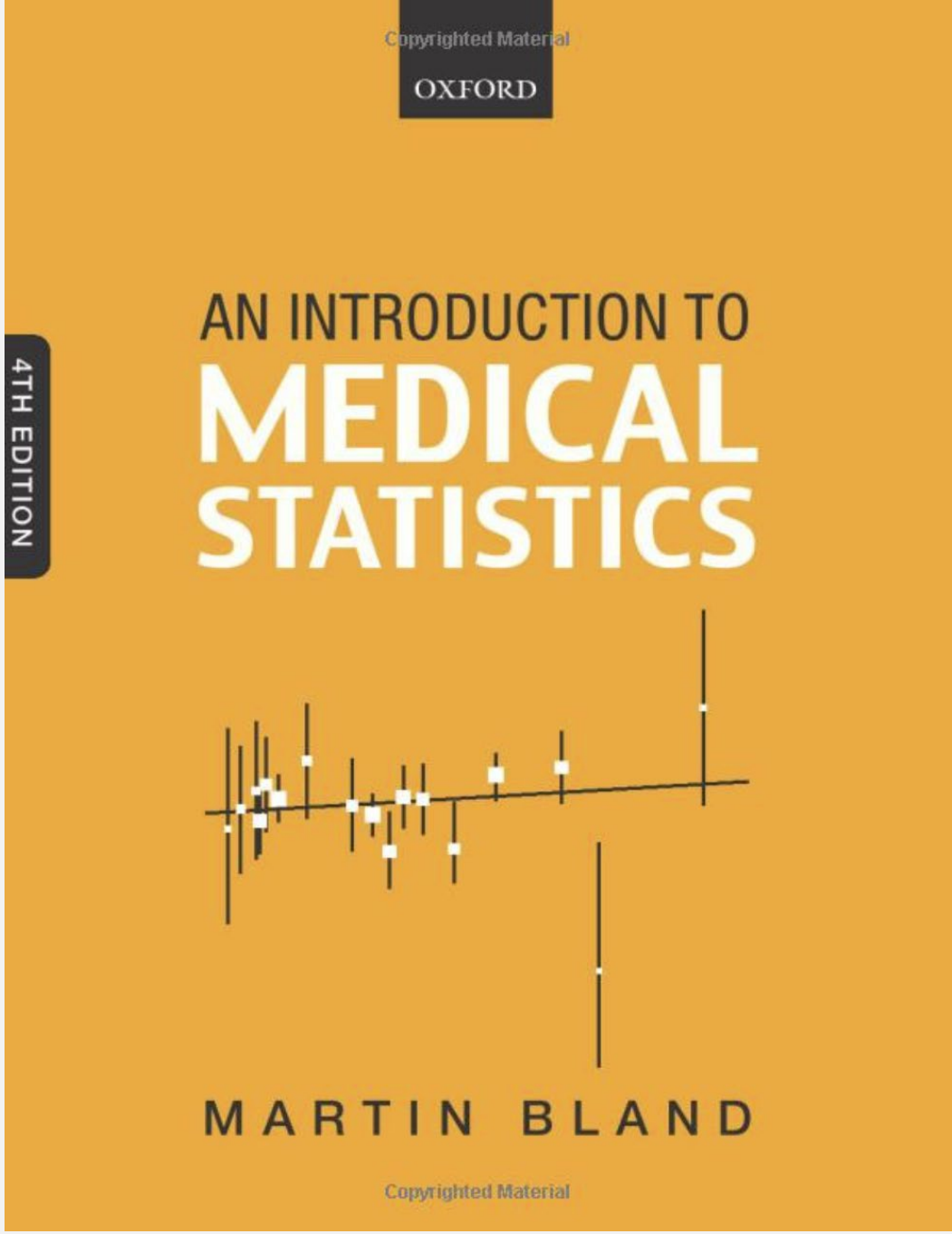
Beispiel: Gesamtüberleben in MONALEESA-7	
Intern ✓ Standard randomisierte Phase-3-Studie	Extern Ø 40% Stadium IV bei Diagnose junge Patientinnen in gutem AZ, ¼ ohne Therapie der 2. Linie Nur 18% Cross-over
Ribociclib ist sicher aktiv	Widerspiegelt nicht die Praxis in der Schweiz

Alltag («real world»).

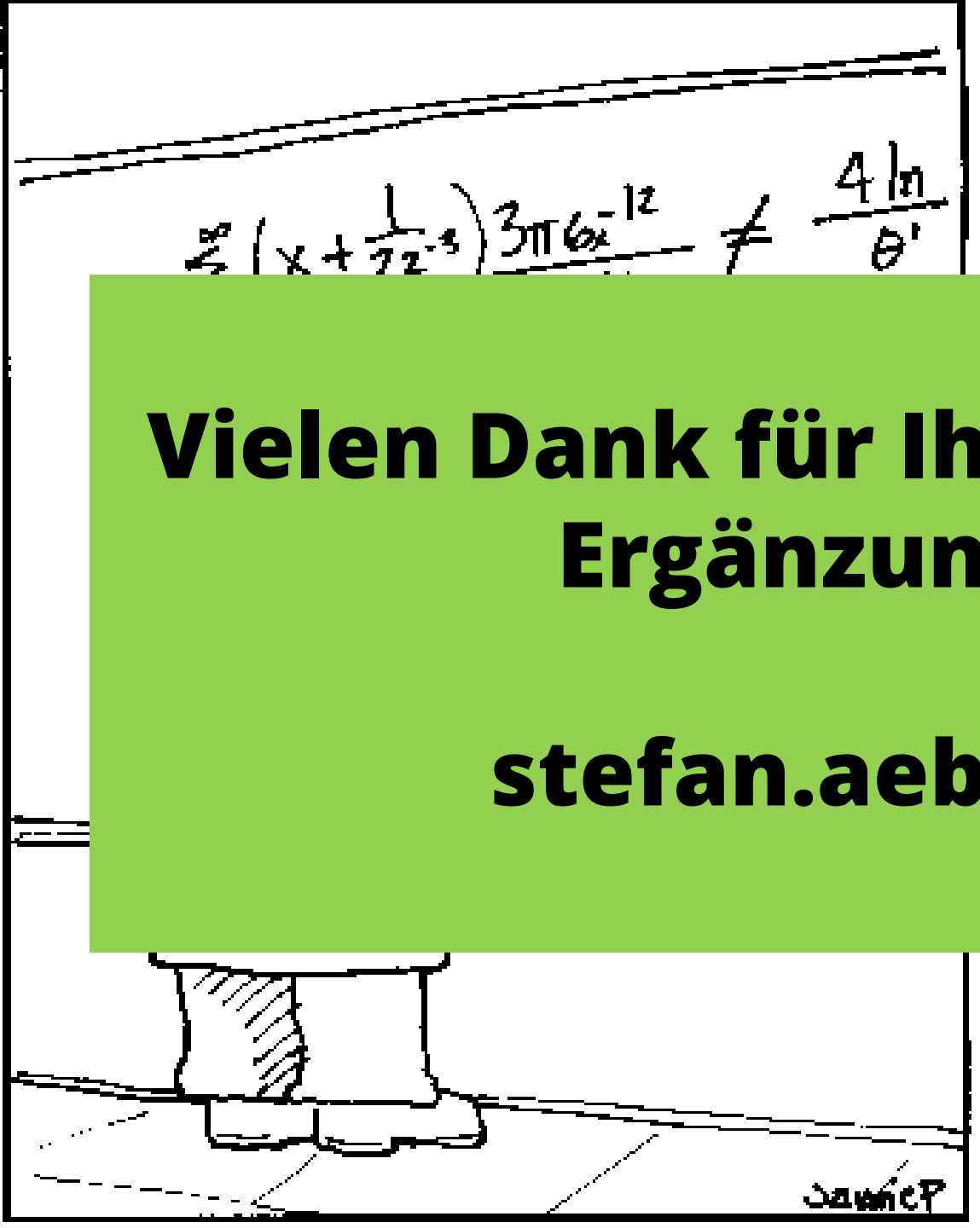








https://statistically-funny.blogspot.com/



Vielen Dank für Ihre Verbesserungs- und Ergänzungsvorschläge!

stefan.aebi@onkologie.ch