



¿Qué es esencial considerar cuando diseñamos un ensayo clínico?

David Lorente Estellés

Servicio de Oncología Médica

Instituto Valenciano de Oncología

Organizado por:



¿Qué es esencial al diseñar un ensayo?

- ¿Para qué aprender esto?
- Pregunta → Hipótesis → Objetivos → Endpoints
- ¿Cuál es el diseño que mejor se ajusta a mi hipótesis?
- Define bien tu endpoint principal...
- ...y calcula el tamaño muestral
- ¿En qué población aplico mi ensayo?
- ¿Cómo y cuándo introducir biomarcadores?
- Ya tengo mi sinopsis... ¿ahora qué?

¿Qué es un ensayo clínico?

- Estudio **experimental, prospectivo** realizado en seres humanos, cuyo objetivo es evaluar de manera científica la **eficacia, seguridad y efectos** de una **intervención sanitaria** (fármaco, dispositivo médico, procedimiento terapéutico, preventivo o diagnóstico).
- Se desarrollan bajo un **protocolo previamente definido y aprobado** por un comité de ética en investigación, siguiendo las normas internacionales de **Buenas Prácticas Clínicas (BPC/GCP)** y la **Declaración de Helsinki**, lo que asegura la protección de los sujetos, la calidad de los datos y la reproducibilidad de los resultados.

En oncología es el estándar para generar evidencia sólida y es fundamental en aprobación de nuevos tratamientos

¿Por qué es importante tener unos conceptos básicos de investigación clínica?

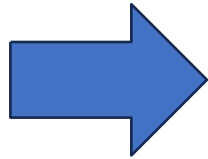
¿Por qué aprender diseño de EC?

- Mejora la **lectura crítica** de ensayos publicados
- Permite involucrarse en investigación de calidad
- Fortalece el rol del oncólogo como **motor del cambio clínico**

“Diseñar un ensayo clínico es plantear una pregunta ética, relevante y científicamente válida, y responderla con el mejor método posible”

¿Cómo convertir una idea en un protocolo de ensayo?

✕ @GuardConsortium



La sinopsis del protocolo

Para desarrollar una idea no es necesario escribir un protocolo de investigación, pero sí un **resumen** que recoja los **aspectos clave del diseño**

IV. SYNOPSIS

Date and Version # of Protocol Synopsis:	20 December 2017, Version 1.0
Study Sponsor: Astellas Pharma Global Development Inc. (APGD)	Protocol Number: 7465-CL-0301
Study Collaborator: Seattle Genetics, Inc.	
Name of Study Drug: Enfortumab Vedotin (ASG-22CE)	Phase of Development: Phase 3
Title of Study: An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301)	
Planned Study Period: 2Q2018 to 2Q2021. The planned study enrollment is approximately 24 months from first subject enrolled with an additional 12 months anticipated for overall survival follow-up after the last subject enrolled. The total study duration will be approximately 36 months.	
Study Objective(s): Primary - To compare the overall survival (OS) of subjects with locally advanced or metastatic urothelial cancer treated with enfortumab vedotin (EV) to the OS of subjects treated with chemotherapy Secondary - To compare progression-free survival on study therapy (PFS1) per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) V1.1 of subjects treated with EV to subjects treated with chemotherapy - To compare the overall response rate (ORR) per RECIST V1.1 of EV to chemotherapy - To evaluate the duration of response (DOR) per RECIST V1.1 of EV and chemotherapy - To compare the disease control rate (DCR) per RECIST V1.1 of EV to chemotherapy - To assess the safety and tolerability of EV - To assess quality of life (QOL) and Patient Reported Outcomes (PRO) parameters Exploratory - Exploratory genomic and/or other biomarkers in tumor tissue and in peripheral blood that may correlate with treatment outcome, including Nectin-4 expression - To assess the pharmacokinetics of EV - To assess the incidence of antitherapeutic antibodies (ATA) - To evaluate PFS in the next line of therapy (PFS2) of EV compared to chemotherapy - Healthcare resources utilization (HRU)	
Planned Total Number of Study Centers and Locations: Approximately 150 study centers in North America, Europe, Asia Pacific and Latin America	
Study Population: Subjects with locally advanced or metastatic urothelial cancer previously treated with platinum-based chemotherapy and an immune checkpoint inhibitor (CPI)	

Number of Subjects to be Enrolled / Randomized: Approximately 550 subjects
Study Design Overview: This is a global, open-label, randomized Phase 3 study in adult subjects with locally advanced or metastatic urothelial cancer who have received a platinum-containing chemotherapy and have experienced disease progression or relapse during or following treatment with an immune checkpoint inhibitor. Approximately 550 subjects will be randomized to EV (Arm A) or chemotherapy (Arm B) in a 1:1 ratio. Subjects will be stratified according to the following: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), regions of the world and liver metastasis. OS is the primary endpoint. OS is defined as the time from randomization to the date of death. Secondary endpoints include PFS1, ORR, DOR, DCR, safety and QOL/PRO. Subjects in Arm A will receive EV on Days 1, 8 and 15 of each 28-day cycle. Subjects in arm B will receive either docetaxel, paclitaxel or vinflunine (as decided by the investigator prior to randomization: vinflunine is a choice of comparator only in countries where it is approved for urothelial cancer) on Day 1 of every 21-day cycle. Within the control arm, the overall proportion of subjects receiving vinflunine will be capped at approximately 35%. Subjects will continue to receive study treatment until radiological disease progression as determined per Investigator assessment or other treatment discontinuation criteria are met. No on-study crossover will be allowed. This study will consist of three phases: screening, treatment and follow-up. Screening will take place up to 28 days prior to randomization. Subjects will start with cycle 1 and continue on to subsequent 21-day or 28-day cycles until one of the discontinuation criteria are met. A treatment cycle is defined as 28 days for Arm A and 21 days for Arm B. Subjects randomized to Arm A (EV) will receive treatment and evaluation on Days 1, 8 and 15 of all treatment cycles. Subjects randomized to Arm B (docetaxel, paclitaxel or vinflunine) will receive treatment and evaluation on Day 1 of all treatment cycles. Subjects will be evaluated for response according to the RECIST V1.1. Imaging for both arms will be performed at baseline and every 56 days (± 7 days) from the first dose of study treatment throughout the study until PFS1 is documented by radiological disease progression or the subject is lost to follow-up, withdraws study consent or starts a subsequent anti-cancer therapy. Baseline imaging performed prior to informed consent as standard of care may be used so long as it is performed within 28 days prior to randomization. All subjects will have a bone scan (scintigraphy) performed at screening/baseline. Subjects with positive bone scans at baseline will have a bone scan performed every 56 days (± 7 days) throughout the study or more frequently if clinically indicated. Subjects should have a follow-up bone scan performed if clinically indicated regardless of baseline status. Brain scans (computed tomography with contrast/magnetic resonance imaging [MRI]) will only be performed if clinically indicated at screening/baseline and repeated as clinically indicated or per standard of care throughout the study. QOL assessments and PRO will be collected at protocol-specified time points from all randomized subjects. The following validated tools will be used: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) and EuroQOL 5-dimensions (EQ-5D-5L). Healthcare Resource Utilization (HRU) information will be collected at protocol-specified time points with particular focus on the number of subjects who have an unplanned use of healthcare resources related to clinical or AEs from subjects assigned to treatment arms A and B.

Blood samples for pharmacokinetics and ATA will be collected throughout the study for subjects randomized into Arm A. Validated assays will be used to measure the concentrations of EV antibody-drug conjugate (ADC) and monomethyl auristatin E (MMAE) in serum or plasma and to assess ATA. Pharmacokinetic samples will not be collected from subjects randomized into Arm B. Samples for exploratory biomarkers will be collected at protocol-specified timepoints. Biomarker assessments will not be used for subject selection. Following discontinuation from study drug, subjects will have a follow-up visit 30 days (+ 7 days) after their last dose of drug for safety assessments. If a subject discontinues study drug prior to radiographic disease progression (i.e., PFS1), the subject should enter the post treatment follow-up period and continue to undergo imaging assessments every 56 days (± 7 days) until PFS1 is documented, the subject misses 2 or more consecutive scheduled tumor assessments or the subject starts another anticancer treatment, whichever occurs earlier. Following PFS1, subjects will enter the long-term follow-up period and be followed per institutional guidelines but not less than every 3 months from the date of the follow-up visit for survival status and progression status on subsequent therapy (i.e., PFS2). Subjects will be followed until PFS2 is documented or the subject starts another anticancer treatment, whichever occurs earlier. All subsequent anticancer therapy including date and site of progression for PFS2 will be recorded on the case report form. Following PFS2, subjects will enter the survival follow-up period and be followed every 3 months for survival status until death, lost to follow-up, withdrawal of study consent, or study termination by sponsor. This study is expected to end once final survival analysis is complete. An Independent Data Monitoring Committee (IDMC) will be chartered to oversee safety and the planned interim efficacy analysis, which will occur after at least 250 OS events (about 65% of the total planned events) are observed. The primary analysis will occur at 384 OS events. The IDMC may recommend to the sponsor whether the trial should be terminated, modified or continue unchanged based on ongoing reviews of safety data and interim efficacy analysis. Further details will be outlined in the IDMC charter.
Inclusion/Exclusion Criteria: <i>Inclusion:</i> Subject is eligible for the study if all of the following apply: - Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC) approved written informed consent and privacy language as per national regulations (e.g., Health Insurance Portability and Accountability Act [HIPAA] Authorization for US sites) must be obtained from the subject prior to any study-related procedures (including withdrawal of prohibited medication, if applicable). - Subject is legally an adult according to local regulation at the time of signing informed consent. - Subject has histologically or cytologically confirmed urothelial carcinoma (i.e., cancer of the bladder, renal pelvis, ureter, or urethra). Subjects with urothelial carcinoma (transitional cell) with squamous differentiation or mixed cell types are eligible. - Subject must have experienced radiographic progression or relapse during or after a CPI (anti-PD1 or anti-PD-L1) for locally advanced or metastatic disease. Subjects who discontinued CPI treatment due to toxicity are eligible provided that they have evidence of disease progression following discontinuation. The CPI need not be the most recent therapy. Subjects for whom the most recent therapy has been a non-CPI based regimen are eligible if they have progressed/relapsed during or after their most recent therapy. Locally advanced disease must not be amenable to resection with curative intent per the treating physician.

La sinopsis del protocolo

- Title of study
- Planned Study Period
- Study Objectives
- Endpoints
- Number of centres
- Study population
- Number of subjects to be enrolled
- Study Design Overview
- Inclusion/Exclusion Criteria
- Drugs, mode of administration, dose modification
- Discontinuation criteria
- Statistical methods
- Schedule of assessments

La sinopsis del protocolo

- Title of study
- Planned Study Period
- **Study Objectives**
- **Endpoints**
- **Number of centres**
- **Study population**
- **Number of subjects to be enrolled**
- **Study Design Overview**
- **Inclusion/Exclusion Criteria**
- Drugs, mode of administration, dose modification
- Discontinuation criteria
- Statistical methods
- **Schedule of assessments**

¿Qué es esencial al diseñar un ensayo?

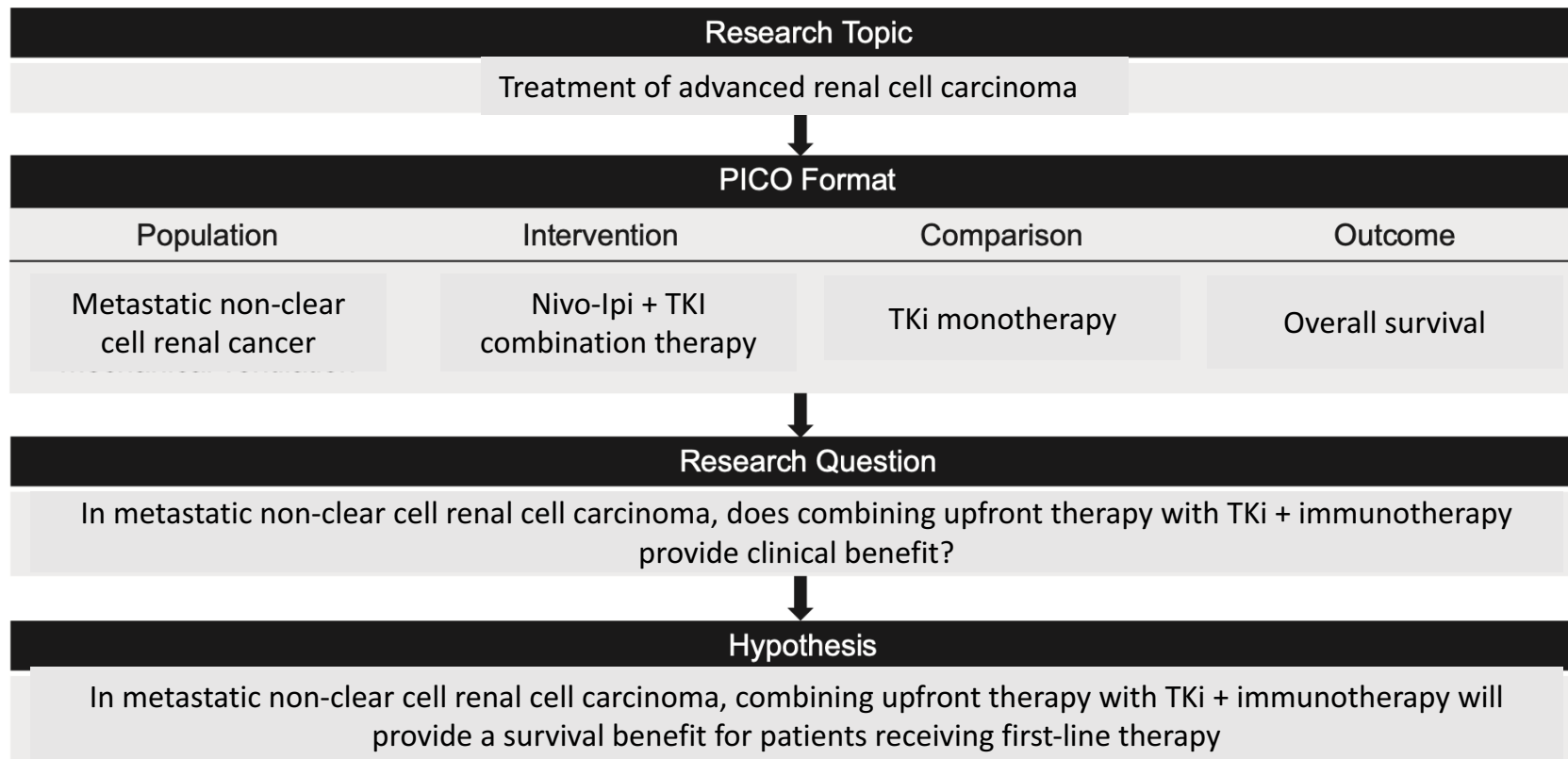
- ¿Para qué aprender esto?
- **Pregunta → Hipótesis → Objetivos → Endpoints**
- ¿Cuál es el diseño que mejor se ajusta a mi hipótesis?
- Define bien tu endpoint principal...
- ...y calcula el tamaño muestral
- ¿En qué población aplico mi ensayo?
- ¿Cómo y cuándo introducir biomarcadores?
- Ya tengo mi sinopsis... ¿ahora qué?

Desarrollo de la pregunta de investigación

Proporciona el marco conceptual en el que se va a desarrollar el ensayo

Research question - **FINER Criteria**: feasible, interesting, novel, ethical, and relevant

PICO format: Population – Intervention – Comparison – Outcome



Background

- Esencial un **conocimiento profundo** del campo de investigación
- Realización de **búsqueda bibliográfica**
- Identificación de los **vacíos (gaps) de conocimiento**
- Datos empíricos de la clínica real

Pregunta de investigación



Hipótesis

Es una **afirmación clara, específica y comprobable** que orienta el proceso de investigación, marcando qué se quiere demostrar y cómo se espera que se relacionen los fenómenos estudiados.

Debe ser:

- **Clara y precisa:** debe estar redactada sin ambigüedades.
- **Específica:** delimita las variables y la relación esperada.
- **Comprobable:** puede someterse a verificación empírica
- **Fundamentada:** surge de la teoría, el conocimiento previo o la observación.



En el **protocolo final**, debe justificarse que la hipótesis es **adecuada** de acuerdo al conocimiento previo en el campo

¿Cuál creo que es la respuesta a la pregunta de investigación?
¿Qué afirmación quiero comprobar mediante el estudio?

Hipótesis de investigación

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 26, 2011

VOL. 364 NO. 21

Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer

Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Arturo Molina, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Scott North, M.D., Luis Chu, M.D., Kim N. Chi, M.D., Robert J. Jones, M.D., Oscar B. Goodman, Jr., M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., John N. Staffurth, M.D., Paul Mainwaring, M.D., M.B., B.S., Stephen Harland, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Tina Cheng, M.D., Helen Patterson, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Charles J. Ryan, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Susan L. Ellard, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Mansoor Saleh, M.D., Mark Scholz, M.D., Eleni Efsthathiou, M.D., Ph.D., Andrea Zivi, M.D., Diletta Bianchini, M.D., Yohann Loriot, M.D., Nicole Chieffo, M.B.A., Thian Kheoh, Ph.D., Christopher M. Haqq, M.D., Ph.D., and Howard I. Scher, M.D., for the COU-AA-301 Investigators*

had received chemotherapy.¹⁵⁻²⁰ The most common adverse events, which were associated with increased mineralocorticoid levels, included hypokalemia, fluid retention, and hypertension; these events were largely abrogated by coadministering low-dose glucocorticoids. We hypothesized that inhibition of androgen biosynthesis with abiraterone acetate and prednisone would improve overall survival among patients with advanced prostate cancer.

- ¿Es mi hipótesis **adecuada**?
- ¿Es mi hipótesis **relevante** para el contexto clínico?
- ¿Es mi hipótesis **novedosa**?
- ¿Es mi hipótesis **verificable** con los medios de que dispongo?

Pregunta de investigación



Hipótesis



Objetivo primario

¿Cuál creo que es la respuesta a la pregunta de investigación?

¿**Qué afirmación quiero comprobar** mediante el estudio?

¿Cómo voy a **comprobar la hipótesis**?

¿**Qué resultados voy a evaluar** para determinar si mi hipótesis es correcta o incorrecta?

Objetivos del ensayo

¿Cómo se va a evaluar la(s) hipótesis del ensayo?

Claros y precisos

- Redactados de forma concreta, evitando ambigüedades.

Clínica y científicamente relevantes

- Deben responder a una pregunta importante para la práctica médica o la salud pública.

Basados en evidencia previa

- Surgen de la hipótesis planteada y de la justificación científica del ensayo.

Medibles y alcanzables

- Cuantificación con métodos validados y en el tiempo previsto del estudio.

Coherentes con la hipótesis

- Cada objetivo debe corresponderse con una hipótesis explícita o implícita

Objetivo principal (primario):

Responde directamente a la hipótesis central.

Objetivos secundarios:

Exploran desenlaces adicionales, mecanismos o efectos colaterales.

Complementan la interpretación.

Objetivos exploratorios o terciarios (opcionales):

Análisis adicionales o hipótesis generadoras.

Objetivos

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 26, 2011

VOL. 364 NO. 21

Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer

Johann S. de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D., Christopher J. Logothetis, M.D., Arturo Molina, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Scott North, M.D., Luis Chu, M.D., Kim N. Chi, M.D., Robert J. Jones, M.D., Oscar B. Goodman, Jr., M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., John N. Staffurth, M.D., Paul Mainwaring, M.D., M.B., B.S., Stephen Harland, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., Pharm.D., Tina Cheng, M.D., Helen Patterson, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Charles J. Ryan, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Susan L. Ellard, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Mansoor Saleh, M.D., Mark Scholz, M.D., Eleni Efsthathiou, M.D., Ph.D., Andrea Zivi, M.D., Diletta Bianchini, M.D., Yohann Loriot, M.D., Nicole Chieffo, M.B.A., Thian Kheoh, Ph.D., Christopher M. Haqq, M.D., Ph.D., and Howard I. Scher, M.D., for the COU-AA-301 Investigators*

had received chemotherapy.¹⁵⁻²⁰ The most common adverse events, which were associated with increased mineralocorticoid levels, included hypokalemia, fluid retention, and hypertension; these events were largely abrogated by coadministering low-dose glucocorticoids. We hypothesized that inhibition of androgen biosynthesis with abiraterone acetate and prednisone would improve overall survival among patients with advanced prostate cancer.

2 STUDY OBJECTIVES

2.1 Primary Objective(s)

The primary objective of the study is to compare the clinical benefit of abiraterone acetate plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) who have failed one or two chemotherapy regimens, one of which contains docetaxel.

2.2 Secondary Objective(s)

The secondary objectives of this study are:

- To further evaluate the safety profile of abiraterone acetate plus prednisone.
- To further characterize the PK of abiraterone acetate when administered concurrently with prednisone.
- To further explore the potential utility of CTCs as a surrogate for clinical benefit
- To evaluate the impact of abiraterone acetate plus prednisone on health related quality of life (QOL).

Pregunta de investigación



Hipótesis



Objetivo primario



Endpoint primario

¿Cuál creo que es la respuesta a la pregunta de investigación?

¿**Qué afirmación quiero comprobar** mediante el estudio?

¿Cómo voy a **comprobar la hipótesis**?

¿**Qué resultados voy a evaluar** para determinar si mi hipótesis es correcta o incorrecta?

¿Cómo defino exactamente los objetivos?

¿**Qué voy a medir** para definir los objetivos?

¿Qué es esencial al diseñar un ensayo?

- ¿Para qué aprender esto?
- Pregunta → Hipótesis → Objetivos → Endpoints
- **¿Cuál es el diseño que mejor se ajusta a mi hipótesis?**
- Define bien tu endpoint principal...
- ...y calcula el tamaño muestral
- ¿En qué población aplico mi ensayo?
- ¿Cómo y cuándo introducir biomarcadores?
- Ya tengo mi sinopsis... ¿ahora qué?

¿Cuál es el diseño más apropiado?

✕ @GuardConsortium

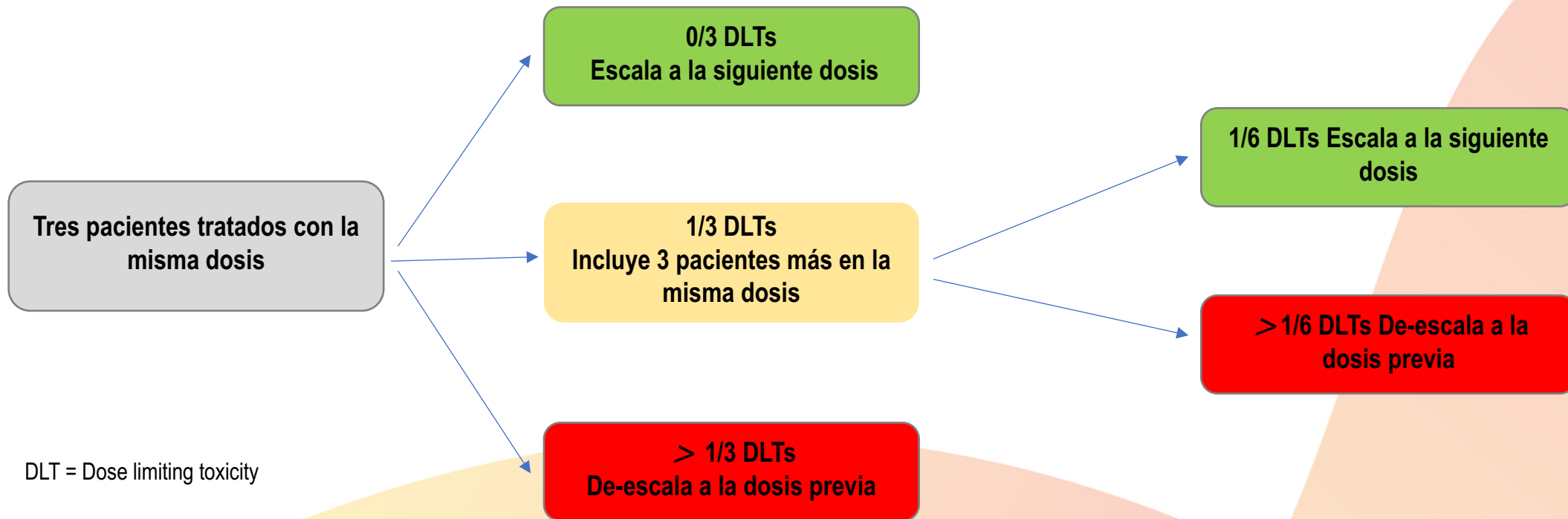
Fases de los ensayos clínicos

Fase	Objetivo principal	N
I	Seguridad, farmacocinética, dosis máxima tolerada	20–100
IIa	Señal de actividad, diseño exploratorio	50–150
IIb	Eficacia preliminar, endpoint clínico	100–300
III	Comparación con el estándar, aprobación regulatoria	300-1000+
IV	Seguimiento post-comercialización	miles

Ensayos fase I

FASE I	
Objetivo	Encontrar la dosis recomendable
Endpoints	Resultados de seguridad
Brazo control	No es necesario
N (pacientes)	15-60 aprox.
Control de errores	No control
Valor de registro	Nulo

Ensayos fase I: diseño 3+3



Ensayos fase I: diseño 3+3

▪ Ejemplo con 4 dosis

Limitaciones de los diseños 3+3

- Se debe esperar a tener 3/6 pacientes para escalar la dosis
- No permiten volver a escalar después de una desescalada
- Ignoran los datos de eficacia en la toma de decisiones

Dosis 4

Dosis 3

Dosis 2

Dosis 1



Safety, Pharmacokinetic, and Antitumor Activity of SU11248, a Novel Oral Multitarget Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients With Cancer

Sandrine Faivre, Catherine Delbaldo, Karina Vera, Caroline Robert, Stéphanie Lozahic, Nathalie Lassau, Carlo Bello, Samuel Deprimo, Nicoletta Brega, Giorgio Massimini, Jean-Pierre Armand, Paul Scigalla, and Eric Raymond

ABSTRACT

Doses were escalated based on occurrence of DLT at cycle 1. If no DLT was seen in three patients during the first cycle, the dose was increased to the next level. If DLT was observed during the first cycle in one patient at any dose level, three additional patients were recruited to that dose level for a total of six patients, with dose escalation proceeding if $\leq$ two of six patients exhibited DLT. If DLT was observed in $\geq$ two of three or $\geq$ three of six patients at any dose level, additional patients were recruited to that dose level for a total of at least nine patients. If DLT was observed in three or more patients, the maximum-tolerated dose (MTD) had been exceeded, and additional patients were recruited to expand the dose level immediately below MTD for a total of at least nine patients. The MTD was defined as the dose level at which less than 33% of the patients would experience DLT at cycle 1.

Twenty-eight patients received doses ranging from 15 to 59 mg/m² (ranging from 50 mg every other day to 150 mg/d).

Dose-limiting toxicities reported at the maximum-tolerated doses 75 mg/d were reversible grade 3 fatigue, grade 3 hypertension, and grade 2 bullous skin toxicity.

Therefore, the recommended dose was 50 mg/d.

Tumor types	
Renal cell carcinoma	4
Neuroendocrine tumors	4
Colorectal cancer	3
Non-small-cell lung cancer	2
Mesotheliomas	2
Uterine carcinoma	2
Breast cancer	2
Pancreas adenocarcinoma	2
Angiosarcoma	2
Esophagus carcinoma	1
Undifferentiated carcinoma of nasopharynx	1
Parotid adenocarcinoma	1
Melanoma	1
Gastrointestinal stromal tumor	1

Table 2. DLT During the First 6 Weeks of Treatment With Sunitinib

Dose Levels (mg/m ²)	No. of Patients Entered	Total Dose (mg)	No. of Patients Assessable at Cycle 1	DLT	Type of DLTs
15 (30 q2d)	4*	50 q2d	2	—	—
		100 q2d	1	—	—
30 daily	9	50 daily	9	2	1 grade 3 edema
					1 grade 4 thrombocytopenia
42 daily	12	75 daily†	11	5	3 grade 3 asthenia
					1 grade 3 hypertension
					1 grade 5 tumor necrosis
		100 daily†	1	0	—
59 daily	3	100 daily†	2	2	1 grade 3 hypertension
					1 grade 3 asthenia
		150 daily†	1	1	1 grade 3 asthenia

Abbreviations: DLT, dose-limiting toxicity; q2d, every 2 days.

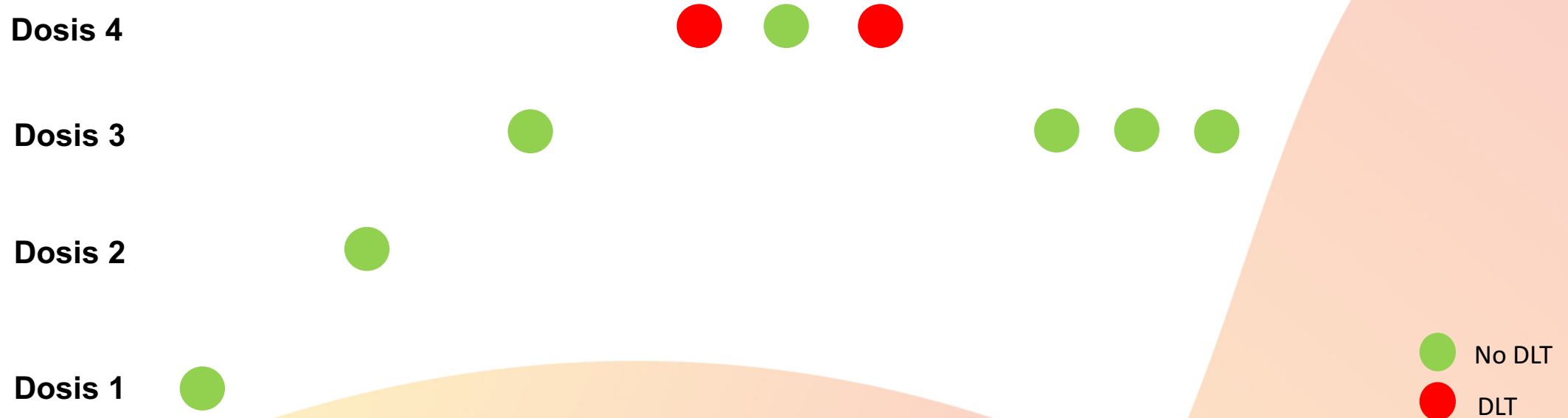
*One patient not assessable because of early tumor progression.

†Total dose was rounded up according to body-surface area.

Ensayos fase I: accelerated titration

✕ @GuardConsortium

Comenzar con **un paciente por dosis** hasta observar una DLT. Después de la primera DLT, el diseño se convierte en un 3+3.



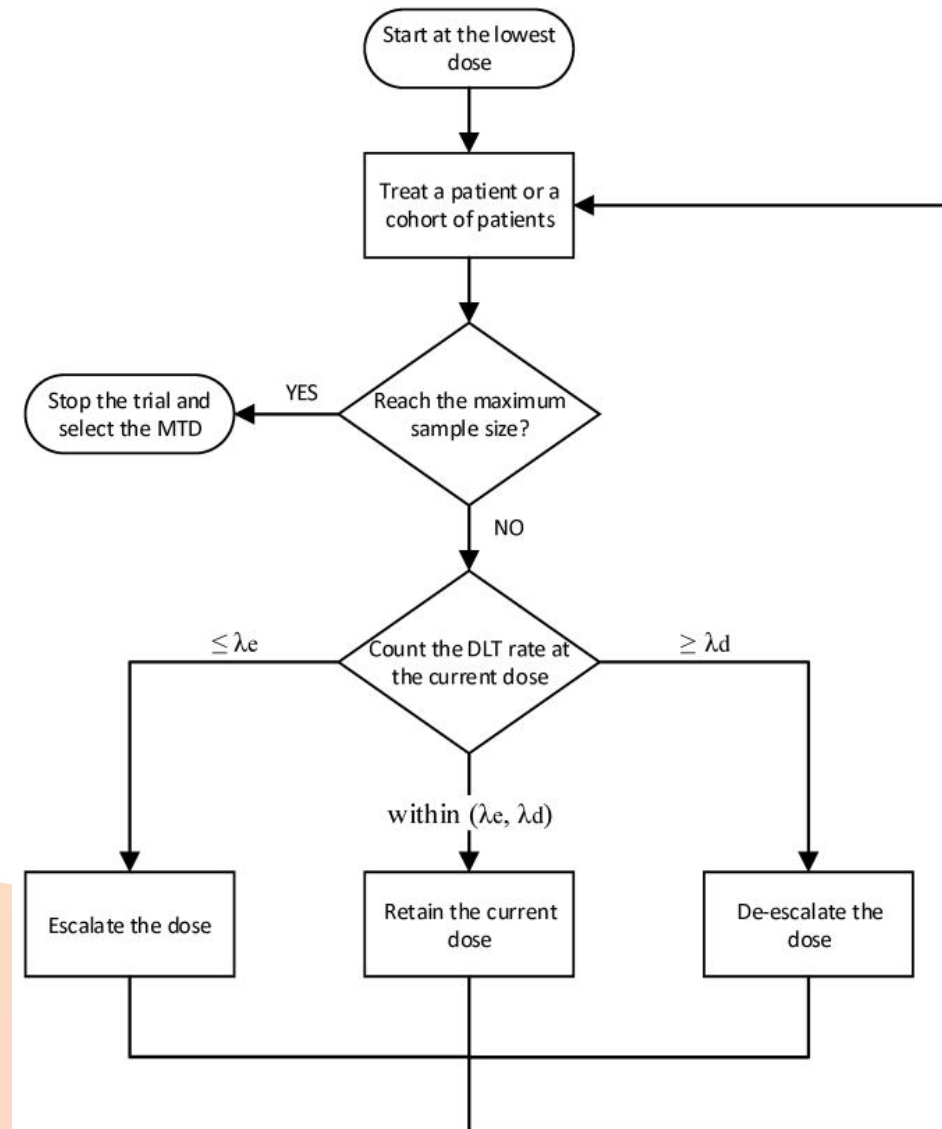
Ensayos fase I: BOiN

- Se define una tasa de DLT objetivo (ej. 25%).
 - Tras cada cohorte, se calcula la tasa de toxicidad observada en el nivel de dosis. Se compara con dos umbrales de decisión (λ_1 y λ_2):

- Si la tasa observada $< \lambda_e \rightarrow$ **Escalar** (pasar a una dosis mayor).
- Si $\lambda_d \leq$ tasa observada $\leq \lambda_e \rightarrow$ **Mantener** (continuar en la dosis actual).
- Si la tasa observada $> \lambda_d \rightarrow$ **Desescalar** (bajar a una dosis menor).

Al finalizar, la DMT se define como la dosis con toxicidad observada más cercana a la tasa objetivo.

Boundary	Target toxicity rate for the MTD						
	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3	0.35	0.4
λ_e	0.078	0.118	0.157	0.197	0.236	0.276	0.316
λ_d	0.119	0.179	0.238	0.298	0.358	0.419	0.479



Cambio de paradigma

✕ @GuardConsortium

Dosis máxima tolerada	Dosis biológica óptima
La dosis más alta de un fármaco o tratamiento que no causa efectos secundarios inaceptables	La dosis más baja con la mayor tasa de eficacia manteniéndose segura.

Safety and clinical activity of BMS-986365 (CC-94676), a dual androgen receptor ligand-directed degrader and antagonist, in heavily pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[☆]

D. E. Rathkopf^{1*}, M. R. Patel², A. D. Choudhury³, D. Rasco⁴, N. Lakhani⁵, J. E. Hawley⁶, S. Srinivas⁷, A. Aparicio⁸, V. Narayan⁹, K. D. Runcie¹⁰, H. Enamekhoo¹¹, Z. R. Reichert¹², M. H. Nguyen^{13†}, A. L. Wells^{14†}, R. Kandimalla¹³, C. Liu¹³, S. Suryawanshi¹³, J. Han¹⁴, J. Wu¹³, V. K. Arora^{13†}, M. Pourdehnad^{14†} & A. J. Armstrong^{15†}

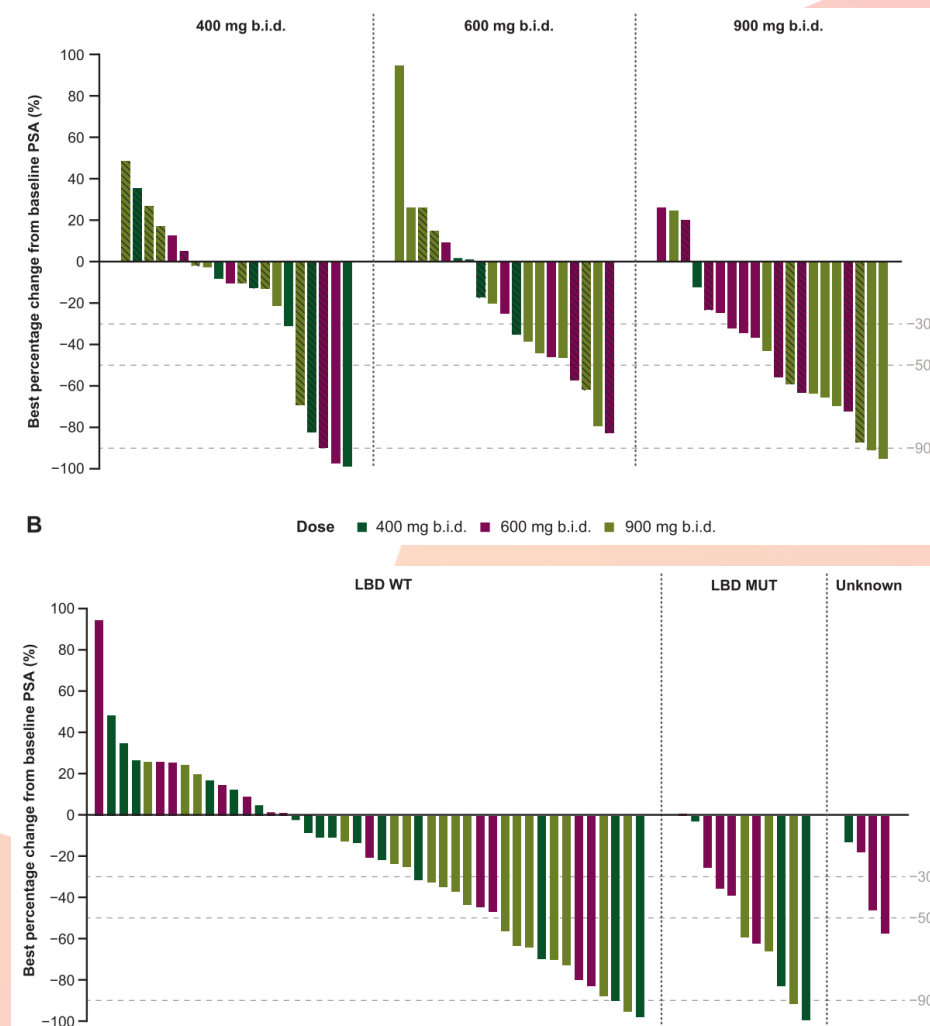
Part A, dose escalation, was conducted using **Bayesian model-based** dose escalation to guide in the determination of the **maximum tolerated dose (MTD)** and/or **recommended phase II dose (RP2D)**.

The **MTD** was defined as the **highest dose at which <30%** of patients treated with BMS-986365 **experienced** a dose-limiting toxicity (**DLT**) in the first cycle **and six or more assessable patients had been treated** at this dose level and schedule.

Dose escalation decisions (part A) were made by the **SRC based on** synthesis of all relevant data available from all dose levels and schedules evaluated in the ongoing study including Bayesian logistic regression model assessment and **available safety (i.e. DLT and non-DLT data), tolerability, PK, PD, and preliminary efficacy information** from assessable patients.

Inpatient dose escalation was not permitted during cycle 1, but **was permitted beginning with cycle 2**

Part A maximum tolerated dose was not reached and recommended phase II dose selection is ongoing.



Ensayos fase II

FASE II	
Objetivo	Explorar la actividad
Endpoints	Endpoints surrogados (ORR, pCR, PFS)
Brazo control	No es obligatorio
N (pacientes)	20-200
Control de errores	Flexible
Valor de registro	Limitado

Múltiples opciones de diseño

✕ @GuardConsortium



Simon's two stage design

Definición de **respuestas esperadas** (ej. tasa de respuesta tumoral) bajo dos hipótesis:

H₀: el fármaco no tiene suficiente actividad (ej. $\leq 10\%$).

H₁: el fármaco sí tiene actividad clínicamente relevante (ej. $\geq 30\%$)

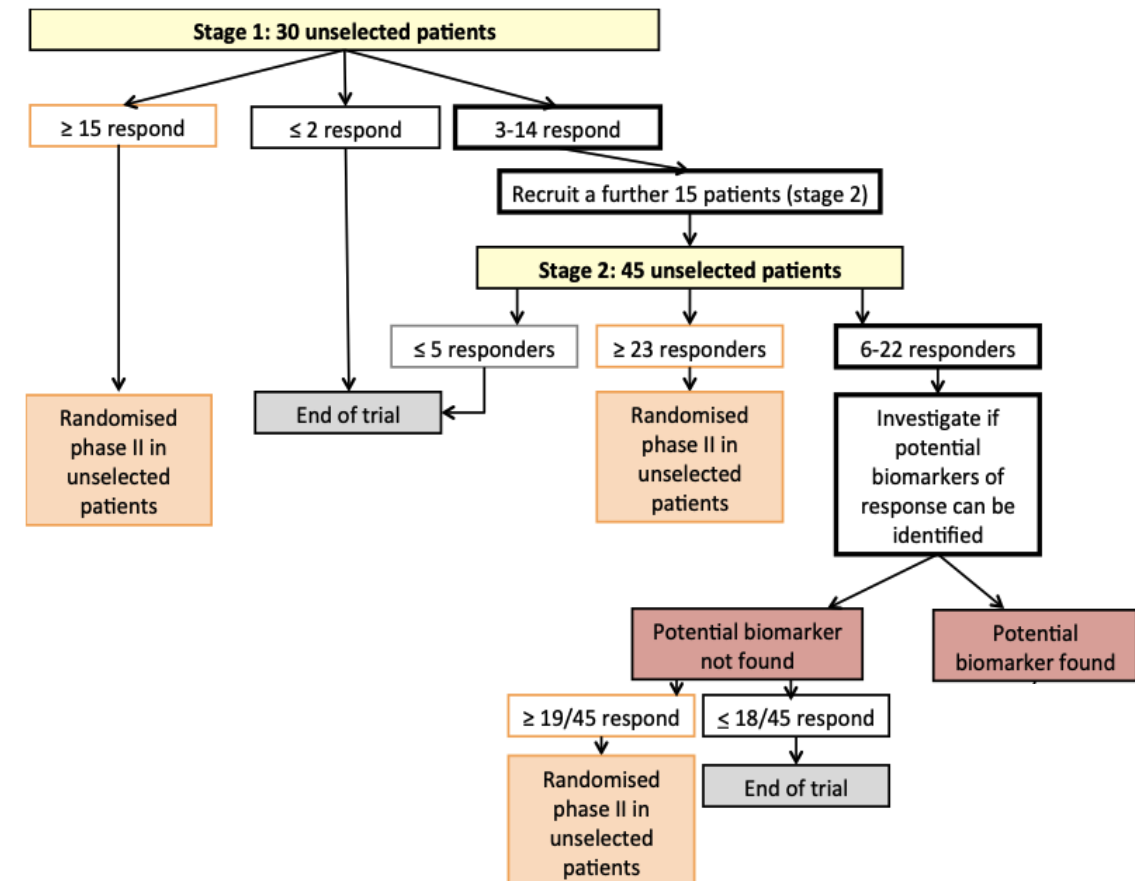
Primera etapa (Stage I)

- Se recluta un número inicial de pacientes (n_1).
- Si el número de respuestas es demasiado bajo ($\leq H_0$), se **detiene el estudio** por ineficacia.

Segunda etapa (Stage II)

- Si se superan las respuestas mínimas en la primera etapa, se recluta un segundo grupo de pacientes (n_2).
- Se suman las respuestas de ambas etapas.
- Si el total de respuestas $\geq H_1$, se considera que el tratamiento es **prometedor** y puede avanzar a fases posteriores.

¿Qué ensayo?



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 29, 2015

VOL. 373 NO. 18

DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer

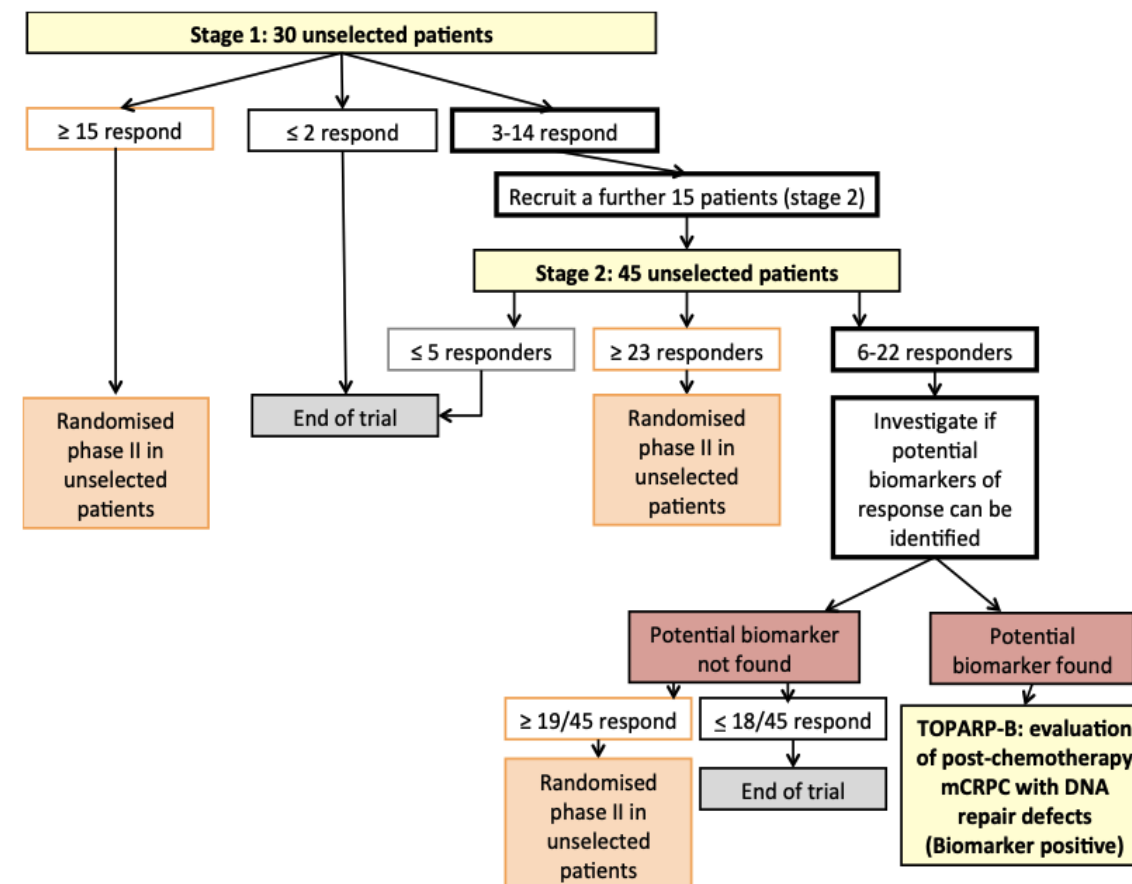
J. Mateo, S. Carreira, S. Sandhu, S. Miranda, H. Mossop, R. Perez-Lopez, D. Nava Rodrigues, D. Robinson, A. Omlin, N. Tunariu, G. Boysen, N. Porta, P. Flohr, A. Gillman, I. Figueiredo, C. Paulding, G. Seed, S. Jain, C. Ralph, A. Protheroe, S. Hussain, R. Jones, T. Elliott, U. McGovern, D. Bianchini, J. Goodall, Z. Zafeiriou, C.T. Williamson, R. Ferraldeschi, R. Riisnaes, B. Ebbs, G. Fowler, D. Roda, W. Yuan, Y.-M. Wu, X. Cao, R. Brough, H. Pemberton, R. A'Hern, A. Swain, L.P. Kunju, R. Eeles, G. Attard, C.J. Lord, A. Ashworth, M.A. Rubin, K.E. Knudsen, F.Y. Feng, A.M. Chinnaiyan, E. Hall, and J.S. de Bono

A cohort of 45 patients was planned for TOPARP- A
Two-stage, phase 2 design (30 patients in stage 1, and 15 in stage 2)
Response rate of 5% or less for the null hypothesis
Response rate of more than 20% for the alternative hypothesis

Sixteen of the 49 patients who could be evaluated had a response to olaparib on the basis of the composite definition of response specified in the study protocol (**response rate, 33%**; 95% confidence interval, 20 to 48).

✕ @GuardConsortium

Ensayo TOPARP



Ensayos fase III

<i>FASE III</i>	
<i>Objetivo</i>	Evaluar eficacia
<i>Endpoints</i>	Endpoints surrogados (OS, PFS, PFS)
<i>Brazo control</i>	Obligatorio (aleatorización)
<i>N (pacientes)</i>	100-3000
<i>Control de errores</i>	Error de falso positivo (alpha) muy controlado
<i>Valor de registro</i>	Alto (confirmatorio)



Ensayos fase III - superioridad

- Comparativa de dos (o más opciones de tratamiento)
- Hipótesis nula (H0): no diferencia
- Hipótesis alternativa (H1): el fármaco experimental es superior al control

Coprimary end points were the **objective response rate**, **progression-free survival**, and **overall survival** among **intermediate- and poor-risk patients**.

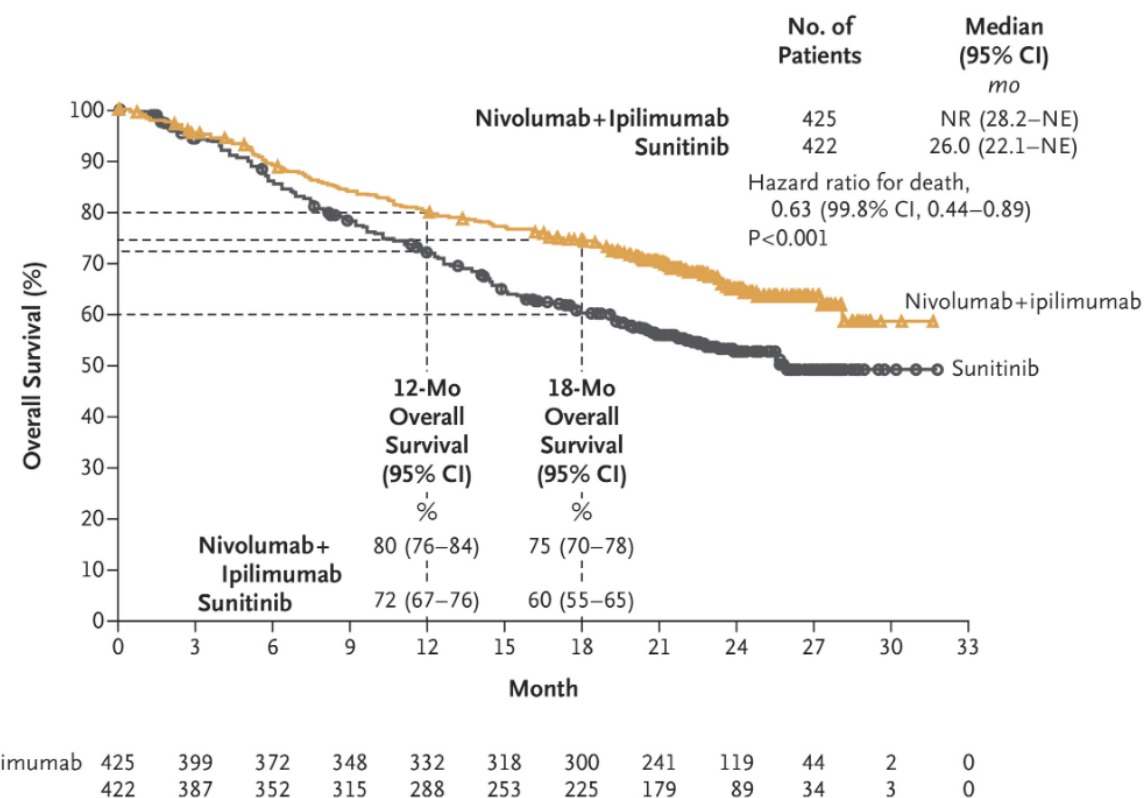
We evaluated overall survival at an alpha level of 0.04 with 90% power (independent of coprimary end points) on the basis of a **hazard ratio of 0.77**

Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma

Authors: Robert J. Motzer, M.D., Nizar M. Tannir, M.D., David F. McDermott, M.D., Osvaldo Arén Frontera, M.D., Bohuslav Melichar, M.D., Ph.D., Toni K. Choueiri, M.D., Elizabeth R. Plimack, M.D., ⁺²⁵, for the CheckMate 214 Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published March 21, 2018 | N Engl J Med 2018;378:1277-1290 | DOI: 10.1056/NEJMoa1712126

A Overall Survival



Aspectos a considerar

La aleatorización es la herramienta más poderosa para el control de sesgos

Equilibrio entre variables basales conocidas y desconocidas

- Elección del brazo control 
- Estratificación
 - Asegurar equilibrio entre variables pronóstico basales clave 
- Uso de placebo
 - Single-blind, double-blind, triple-blind
- Análisis intermedios
 - Análisis durante el ensayo → suspensión del ensayo según las posibilidades de éxito 

CHECKMATE-214

Sunitinib was administered at a dose of 50 mg orally once daily for 4 weeks of each 6-week cycle.

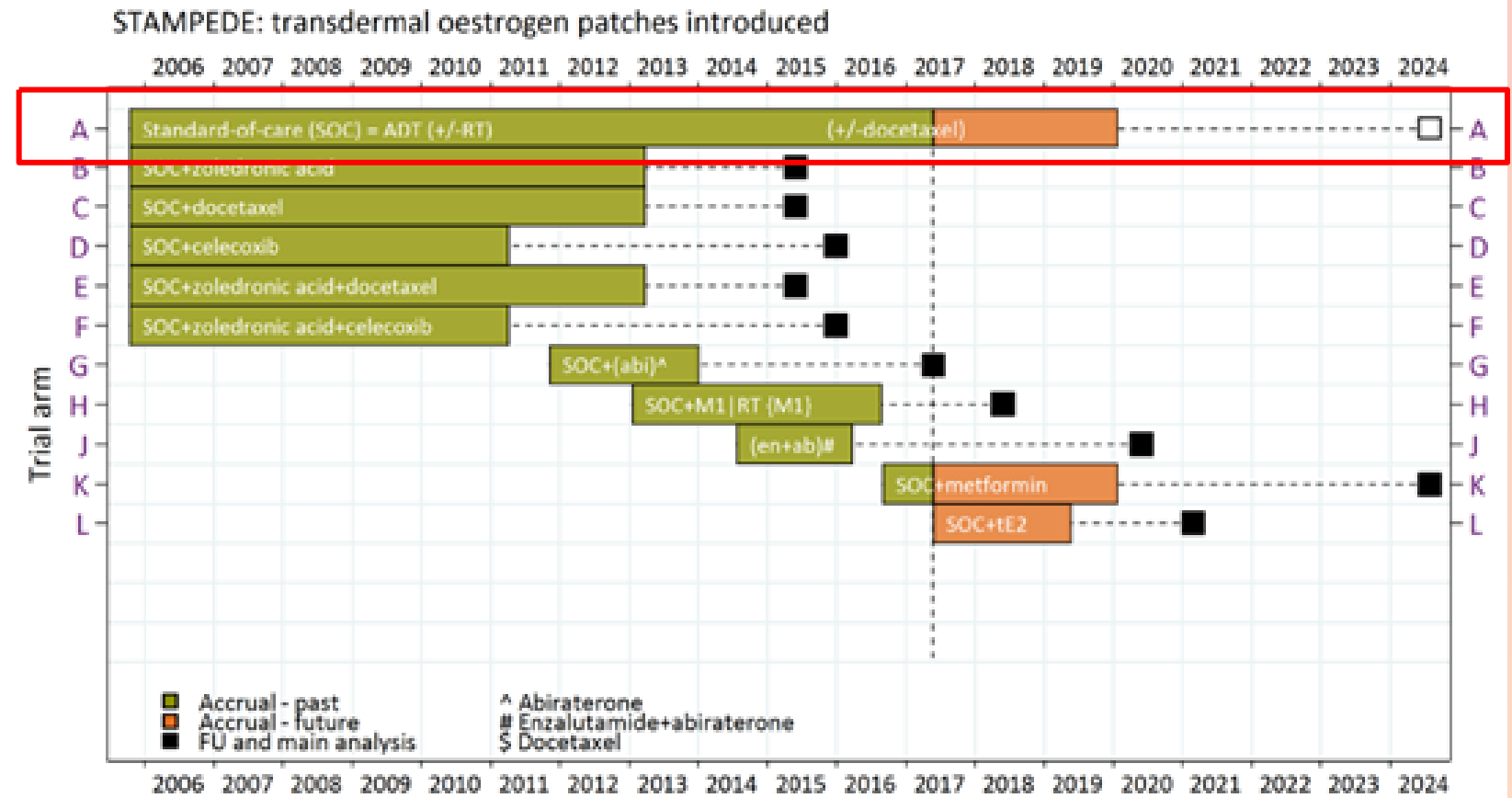
Stratification according to **IMDC risk score** (0 vs. 1 or 2 vs. 3 to 6) and **geographic region** (United States vs. Canada and Europe vs. the rest of the world).

An O'Brien and Fleming alpha spending function was used to determine nominal significance levels that were based on the number of deaths for the interim and final analyses and stopping boundaries, and an **adjusted alpha level of 0.002 was used for the first interim analysis**. The critical hazard ratio for the first interim analysis of overall survival was 0.72.

Elección del brazo control

- Control histórico
 - No estrictamente un brazo control sino una justificación de la actividad esperable del tratamiento estándar
- Placebo
 - "single", "double" o "triple blind" según si sólo paciente o también investigador o sponsor son ciegos
- Control activo
 - Puede combinarse con placebo
- El brazo control debe ser un **estándar reconocido** por la comunidad científica

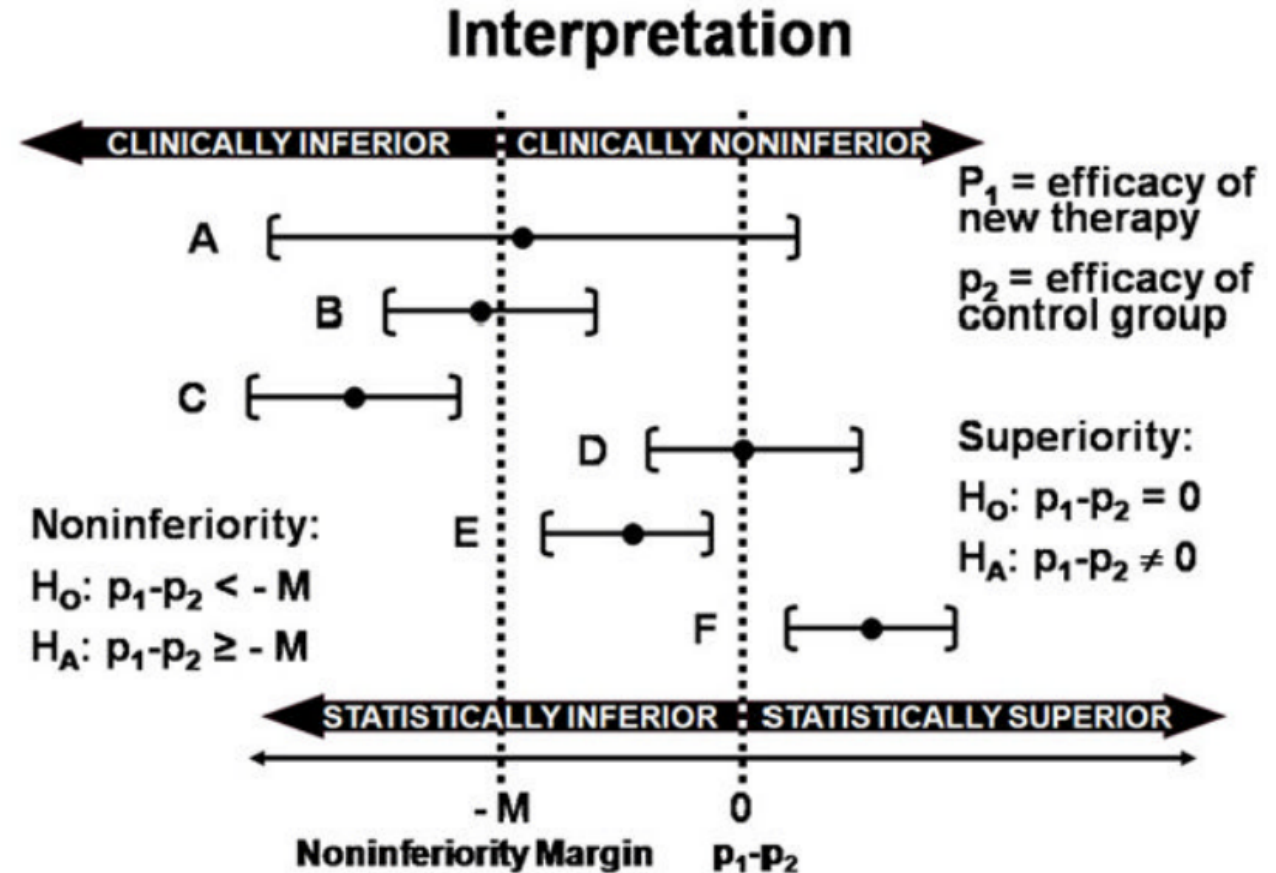
Ensayo STAMPEDE – brazo control adaptativo



Note: dotted line represents activation of this protocol version

Ensayos fase III – no inferioridad

- La opción de **tratamiento experimental** debe tener **alguna ventaja sobre el estándar** (toxicidad, administración, coste)
- Se establece una definición de lo que significa no-inferior (margen de no inferioridad) que **define el tamaño muestral**
- ¿Es el margen clínicamente relevante?





Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer

Authors: Maha Hussain, M.D., Catherine M. Tangen, Dr.P.H., Donna L. Berry, Ph.D., R.N., Celestia S. Higano, M.D., E. David Crawford, M.D., Glenn Liu, M.D., George Wilding, M.D., ⁺¹³, and Ian M. Thompson, Jr., M.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published April 4, 2013 | N Engl J Med 2013;368:1314-1325 | DOI: 10.1056/NEJMoa1212299 | **VOL. 368 NO. 14**

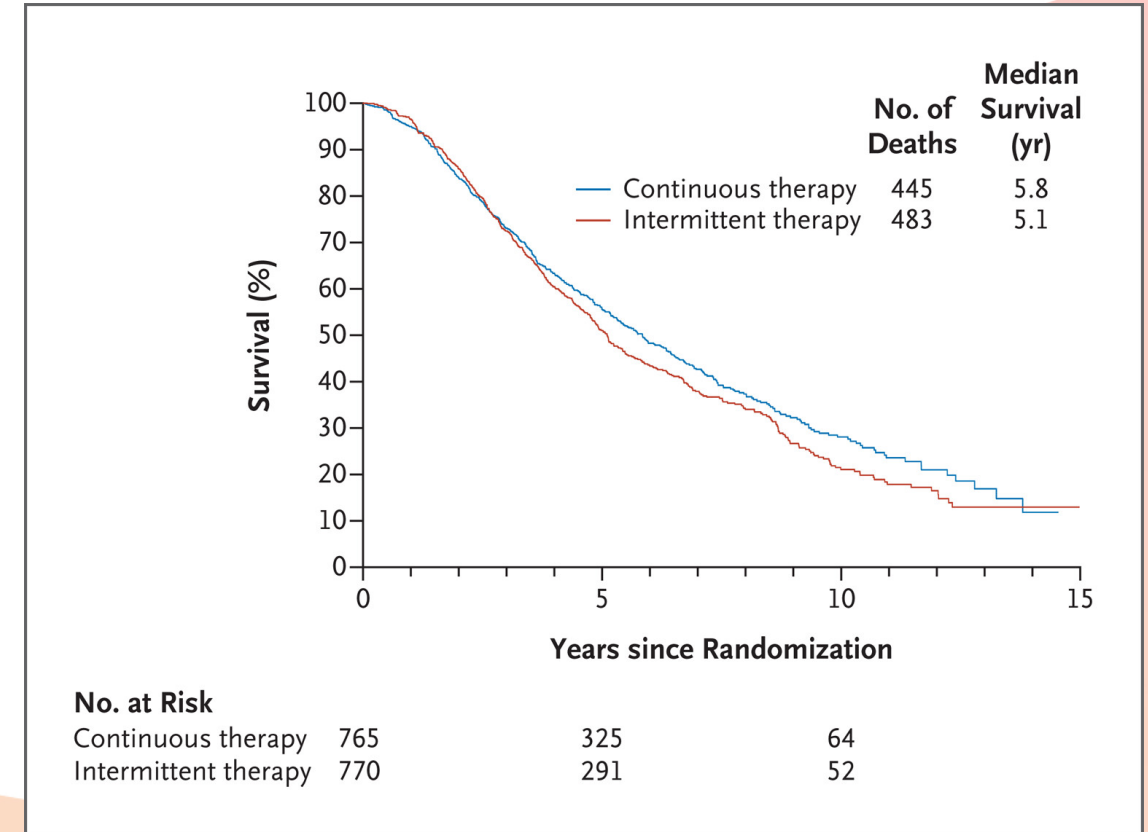
mHSPC. Intermittent vs continuous ADT

The study was designed for a one-sided test of the **null hypothesis** that the **hazard ratio for death with intermittent therapy would be 1.20**. A hazard ratio of 1.00 was used as the specific alternative in calculations of the trial size.

Median OS: 5.8 years vs 5.1 years in the intermittent-therapy, a 10% relative increase in the risk of death with intermittent therapy (**HR 1.10; 90% CI, 0.99-1.23**).

The **hypothesis** that the HR would be less than 1.20 **was not rejected** because the **upper limit of the 90% confidence interval** (equivalent to a one-sided 0.05 test) **was 1.23, extending beyond the noninferiority threshold of 1.20**.

Unable to conclude that intermittent therapy was noninferior to continuous therapy (OS)



¿Qué es esencial al diseñar un ensayo?

- ¿Para qué aprender esto?
- Pregunta → Hipótesis → Objetivos → Endpoints
- ¿Cuál es el diseño que mejor se ajusta a mi hipótesis?
- **Define bien tu endpoint principal...**
- ...y calcula el tamaño muestral
- ¿En qué población aplico mi ensayo?
- ¿Cómo y cuándo introducir biomarcadores?
- Ya tengo mi sinopsis... ¿ahora qué?

Define bien tu endpoint principal

Reducir la **variabilidad al mínimo** para asegurar que identifiques el efecto del tratamiento

- Endpoints **continuos, categóricos, tiempo al evento**
- Deben de poder **medirse objetivamente**
 - Criterios **consistentes, uniformes y claramente definidos**
 - Uso de laboratorio central (si endpoint basado en valor en analítica)
 - Si tiempo al evento, se deben **medir en el mismo momento**
- Trainings para asegurar la estandarización en la evaluación del endpoint
- Deben ser aceptados como **clínicamente relevantes** por la comunidad científica

✕ @GuardConsortium

Table 1: Definitions of RECIST 1.1 Response Criteria

Response	Definition
Complete response	All lesions resolved; nodes must be <10 mm in short axis (normalized)
Partial response (PR)	>30% decrease in SOD of target lesions AND nontarget are non-PD
Progressive disease (PD)	≥20% increase in SOD AND ≥5 mm absolute increase from nadir OR new lesions
Stable disease	Neither PR nor PD

Note.—RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SOD = sum of the diameters.

PCCTC Bone Scan Assessment Tool	
BASELINE Scan Date: (/ /)	
Patient Identifier:	Protocol Start Date:
Protocol Number:	Is tracer uptake related to metastatic disease?
☐ Yes ☐ No NOTE: if "NO", do not fill out the form below	
If yes, indicate total number of lesions related to metastatic disease (select one)	
☐ 0 ☐ 1-4 ☐ 5-9 ☐ 10-20 ☐ >20	
Comments	Investigator's Signature

PCCTC Bone Scan Assessment Tool	
9 Week Scan Date: (/ /)	
Patient Identifier:	Protocol Start Date:
Protocol Number:	Is tracer uptake related to metastatic disease?
☐ Yes ☐ No NOTE: if "NO", do not fill out the form below	
Draw site(s) of NEW lesion(s) on skeleton	
Check Region(s) of NEW Disease: ☐ Skull ☐ Thorax ☐ Spine ☐ Pelvis ☐ Extremities	
If yes, indicate total number of NEW lesions compared to Baseline Scan (Date: / /) (select one)	
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ >5	
*Presence of new lesions at this time does not confirm progression *	
Clinical Impression (circle one)	
☐ Improved ☐ Stable ☐ Progression	
Comments	Investigator's Signature

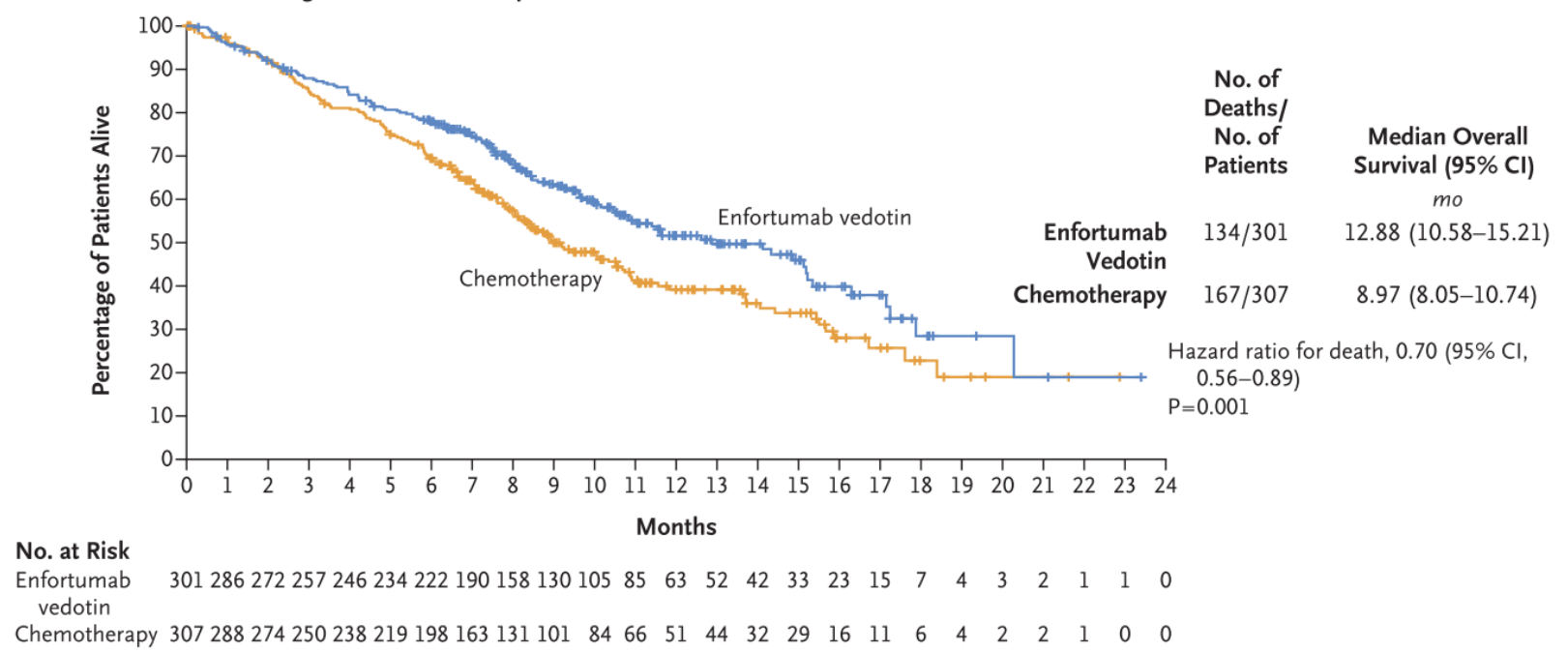
PCCTC Bone Scan Assessment Tool	
Week Scan Date: (/ /)	
Patient Identifier:	Protocol Start Date:
Protocol Number:	Is tracer uptake related to metastatic disease?
☐ Yes ☐ No NOTE: if "NO", do not fill out the form below	
Draw site(s) of NEW lesion(s) on skeleton	
Check Region(s) of NEW Disease: ☐ Skull ☐ Thorax ☐ Spine ☐ Pelvis ☐ Extremities	
If yes, indicate total number of NEW lesions compared to 9 Week Scan (Date: / /) (select one)	
☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ >5	
*Presence of new lesions at this time does not confirm progression *	
Clinical Impression (circle one)	
☐ Improved ☐ Stable ☐ Progression	
Comments	Investigator's Signature

Define bien tu endpoint principal

Todo el mundo entiende la supervivencia global (gold standard)
La supervivencia global es **fácil de medir**, es **homogénea** y representa un **endpoint clínicamente relevante**

Reducción del 30% del riesgo de muerte (endpoint principal)

A Overall Survival According to Treatment Group



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma

Thomas Powles, M.D., Jonathan E. Rosenberg, M.D., Guru P. Sonpavde, M.D., Yohann Loriot, M.D., Ph.D., Ignacio Durán, M.D., Ph.D., Jae-Lyun Lee, M.D., Ph.D., Nobuaki Matsubara, M.D., Christof Vulsteke, M.D., Ph.D., Daniel Castellano, M.D., Chunzhang Wu, Ph.D., Mary Campbell, M.D., Maria Matsangou, M.B., Ch.B., M.D., and Daniel P. Petrylak, M.D.



ORIGINAL ARTICLE



Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma

Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274

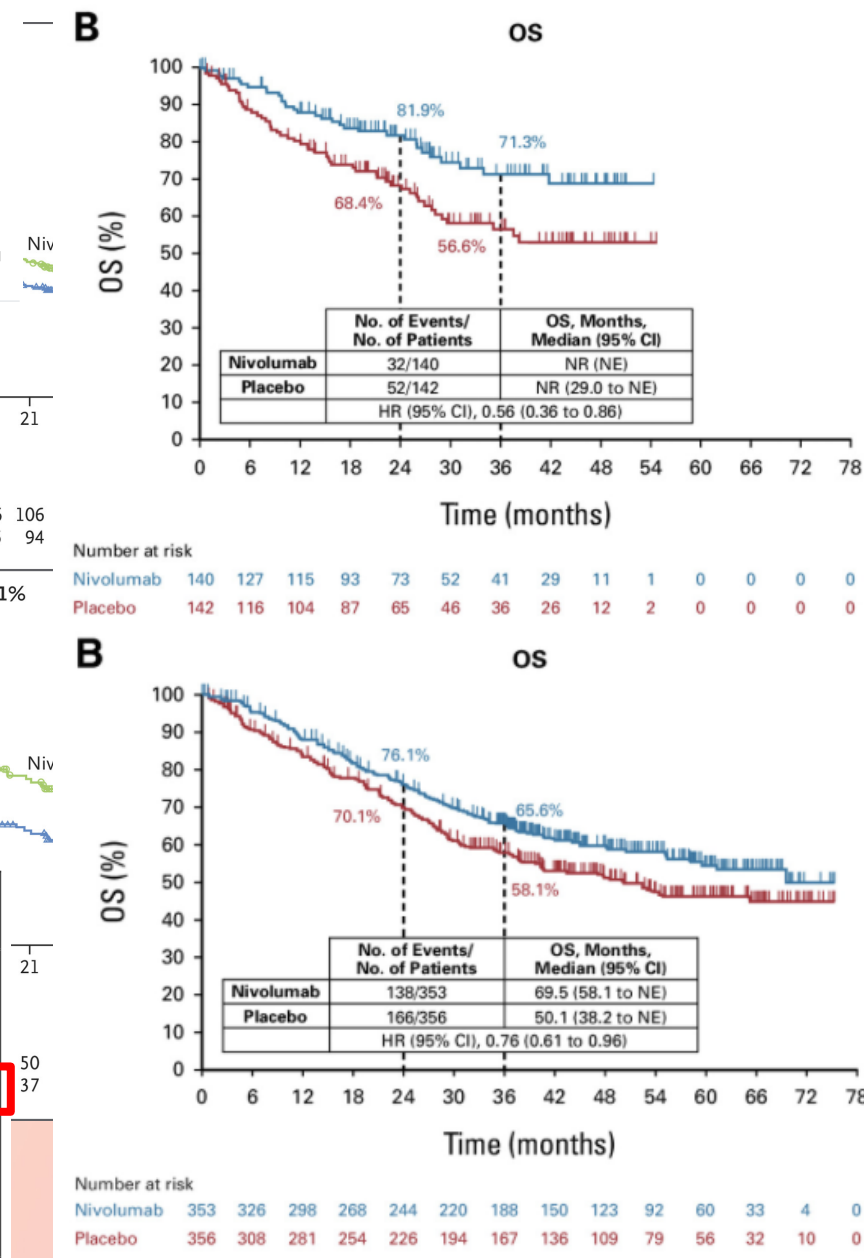
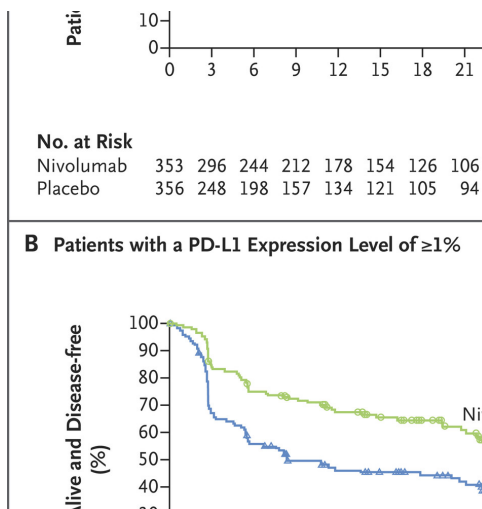
Authors: Matthew D. Galsky, MD, Johannes Alfred Witjes, MD, PhD, Jürgen E. Gschwend, MD, PhD, Matthew I. Milowsky, MD, Michael Schenker, MD, Begoña P. Valderrama, MD, Yoshihiko Tomita, MD, PhD, and Dean F. Bajorin, MD

Publication: Journal of Clinical Oncology • Volume 43, Number 1
<https://doi.org/10.1200/JCO.24.00340>

The two primary end points were **disease-free survival** among all the patients who underwent randomization (**intention-to-treat population**) and among those with a **tumor PD-L1 expression level of 1% or more**.

Disease-free survival was defined as the time between the date of randomization and the date of first recurrence (local recurrence in the urothelial tract, local recurrence outside the urothelial tract, or distant recurrence) or death.

	Nivolumab (N=353)	Placebo (N=356)
Disease-free survival events — no. (%)	170 (48.2)	204 (57.3)
Disease at baseline	1 (0.3)	3 (0.8)
Recurrence	155 (43.9)	191 (53.7)
Distant recurrence	108 (30.6)	127 (35.7)
Local non-urothelial tract	34 (9.6)	44 (12.4)
Local non-urothelial tract invasive	1 (0.3)	7 (2.0)
Local urothelial tract non-invasive	12 (3.4)	13 (3.7)
Death	14 (4.0)	10 (2.8)
Patients censored — no. (%)	183 (51.8)	152 (42.7)



¿Qué es esencial al diseñar un ensayo?

- ¿Para qué aprender esto?
- Pregunta → Hipótesis → Objetivos → Endpoints
- ¿Cuál es el diseño que mejor se ajusta a mi hipótesis?
- Define bien tu endpoint principal...
- **...y calcula el tamaño muestral**
- ¿En qué población aplico mi ensayo?
- ¿Cómo y cuándo introducir biomarcadores?
- Ya tengo mi sinopsis... ¿ahora qué?

Tamaño muestral

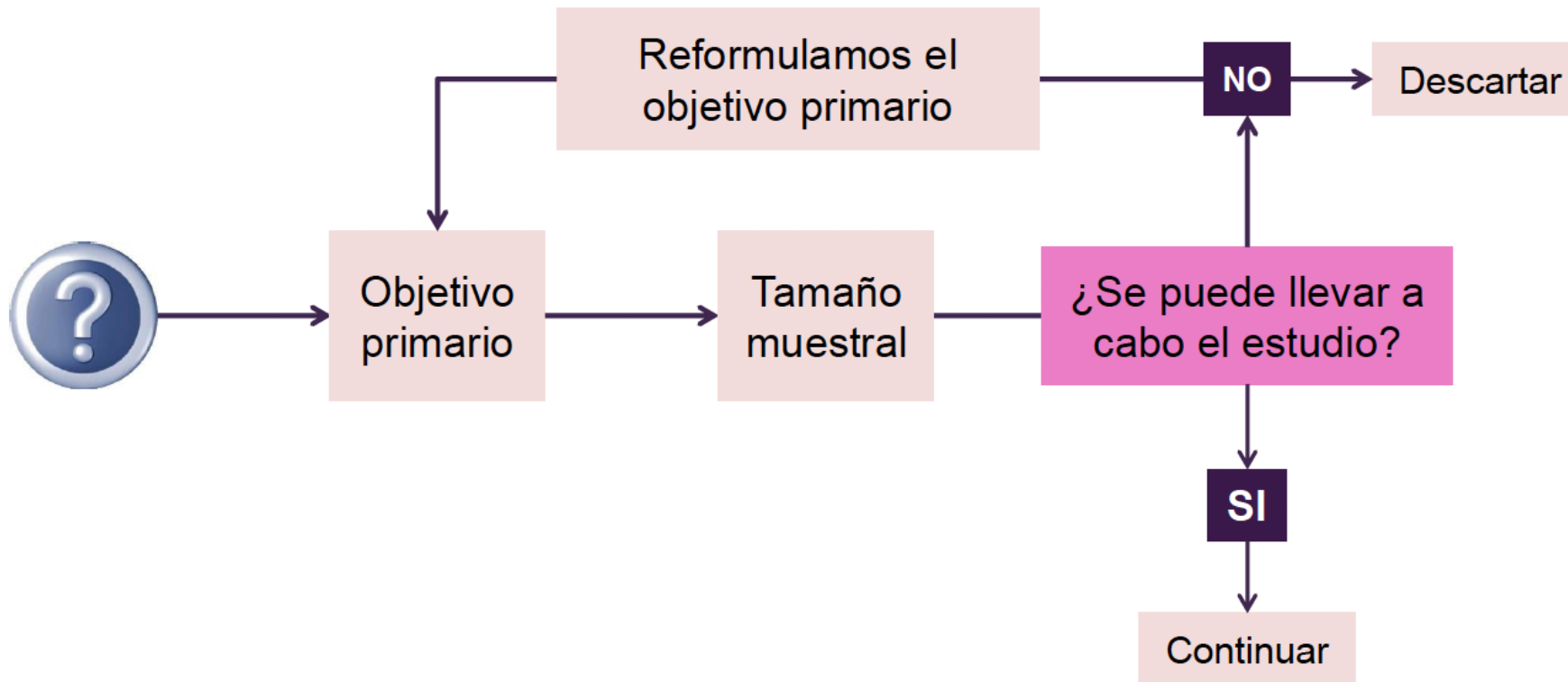
✂ @GuardConsortium

Diseño + objetivos/endpoints definen tamaño muestral

Magnitud del efecto, H_0 , H_1 , α , β

Tamaño muestral = recursos (dinero)

Es ético diseñar ensayos con **número mínimo posible** de candidatos para comprobar tu hipótesis



Diseño + endpoint definen tamaño muestral

✂ @GuardConsortium

¿Si el objetivo es la supervivencia, por qué elegir endpoints que no son supervivencia global?

Cuanto menor es la tasa de eventos, mayor tamaño muestral es necesario para demostrar una diferencia

Ensayo CHECKMATE 574

Se necesita **247 eventos** (alfa bilateral 0,05; beta 0,2; aleatorización 1:1) para demostrar **HR 0,7**
Seguimiento 36 meses (mediana seguimiento en Galsky et al. J Clin Oncol 2024)

	Mediana gr control	Tasa eventos gr control*	Experimental (N/eventos)	Control (N/eventos)	Total (N/eventos)
DFS	11 meses	0,063	275/112	275/136	550/247
MFS	29 meses	0,024	340/107	340/140	680/247
OS	50 meses	0,014	449/106	449/141	898/247

*Asumiendo tasa continua de eventos, tasa censura = tasa eventos

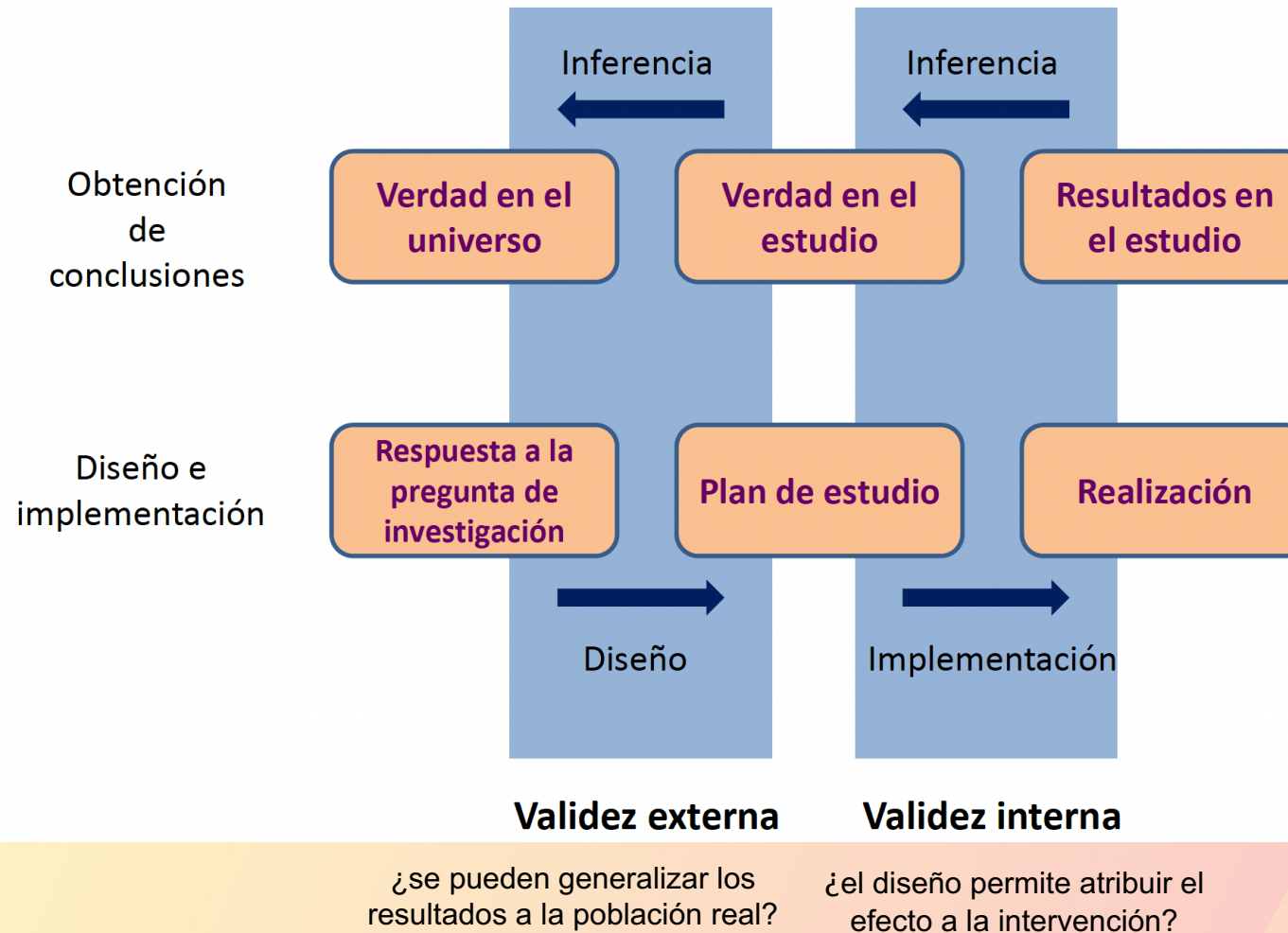
<https://sample-size.net/sample-size-survival-analysis/>

¿Qué es esencial al diseñar un ensayo?

- ¿Para qué aprender esto?
- Pregunta → Hipótesis → Objetivos → Endpoints
- ¿Cuál es el diseño que mejor se ajusta a mi hipótesis?
- Define bien tu endpoint principal...
- ...y calcula el tamaño muestral
- **¿En qué población aplico mi ensayo?**
- ¿Cómo y cuándo introducir biomarcadores?
- Ya tengo mi sinopsis... ¿ahora qué?

Definir la población de ensayo

✕ @GuardConsortium



Definir la población de ensayo

- Equilibrio entre la **validez interna** (población del estudio homogénea para determinar mejor el efecto de la intervención) y **validez externa** (capacidad de generalizar los resultados a la clínica habitual).
- Poblaciones **más seleccionadas en ensayos en fase temprana** (fase I-II) que en fase tardía (fase III-IV)
- ¿Es esta la población en la que tiene sentido evaluar la hipótesis?
- ¿Quiero incluir **poblaciones poco representadas**?
 - Pacientes ancianos
 - ECOG PS 2
- ¿Tengo **capacidad para reclutar** esta población?
 - Existe algún criterio que pueda dificultar el reclutamiento. En caso afirmativo, ¿es necesario?
 - Por ejemplo
 - Necesito que la **creatinina sea normal** en pacientes con **cáncer de vejiga metastásico**?
 - ¿Necesito **enfermedad medible** un ensayo para pacientes con **cáncer de próstata avanzado**?

Procedimientos de ensayo

Debe definirse específicamente lo que se va a realizar en cada una de las visitas

Table 1 Schedule of Assessments for Arms A and B

Visit	Screening/Baseline ¹		Every Cycle				End of Treatment ²¹	Follow-up ¹⁸	Post treatment Follow-Up	Long Term Treatment Follow-up	Survival Follow-up
	Day -28 to -1	Day -7 to -1	Day 1	Day 8 Arm A (only)	Day 15 Arm A (only)	Every 56 Days	Date of Last Dose	Date of last Dose +30 days	Every 56 days	Every 3 months	Every 3 months
Base Date	NA	NA	±3 days	±3 day	±3 days	±7 days	+7 days	+7 days	±7 days	±7 days	±7 days
Visit Window	NA	NA	±3 days	±3 day	±3 days	±7 days	+7 days	+7 days	±7 days	±7 days	±7 days
Informed Consent	X										
Medical and Disease History	X										
Confirmation of Eligibility			X								
Tumor Tissue Sample ²	X										
Brain Scan ³	X					X	X		X	X	
Bone Scan ⁴	X					X	X		X	X	
PGx blood sample (optional)		X									
Serum/Urine Pregnancy Test ⁵		X	X				X				
Physical Examination ⁶		X	X				X				
Vital Signs		X	X	X ⁶	X ⁶		X	X			
Biochemistry ⁷		X	X	X ⁷	X ⁷		X				
Hemoglobin A1C ⁸		X									
Hematology ⁹		X	X	X ⁹	X ⁹		X				
ECOG PS		X	X				X	X			
12-lead ECG ¹⁰		X					X				
Ophthalmology Assessment ¹¹	X						X				
Randomization ¹²		X									
Arm A: EV Administration – 28 Day Cycle ¹³			X	X	X						
Arm B: Docetaxel/Paclitaxel/Vinflunine Administration – 21 Day Cycle ¹⁴			X								

Table continued on next page

Objetivos secundarios y exploratorios ¿Cómo evaluarlos?

- Frecuencia de visitas
- Exploraciones específicas por eventos adversos (cardiología, oftalmología)
- Extracción de muestras específica para evaluación de biomarcadores
- Evaluación de respuesta (frecuencia, técnicas)

Procedimientos de ensayo

Debe **maximizarse la adhesión** al protocolo / **minimizarse la pérdida** de información

- ¿**Qué carga extra** voy a pedirle a los pacientes?
 - Visitas al hospital
 - Volumen de extracción de sangre
 - Cuestionarios de calidad de vida
- ¿Tengo confianza que **los datos** que recojo **serán útiles**?
 - ¿Están enfocados hacia alguno de los objetivos primarios/secundarios/exploratorios?
- ¿Cuántos de los procedimientos del ensayo pueden considerarse **“práctica clínica habitual”**?
 - Lo que no es habitual **hay que pagarlo**

¿Qué es esencial al diseñar un ensayo?

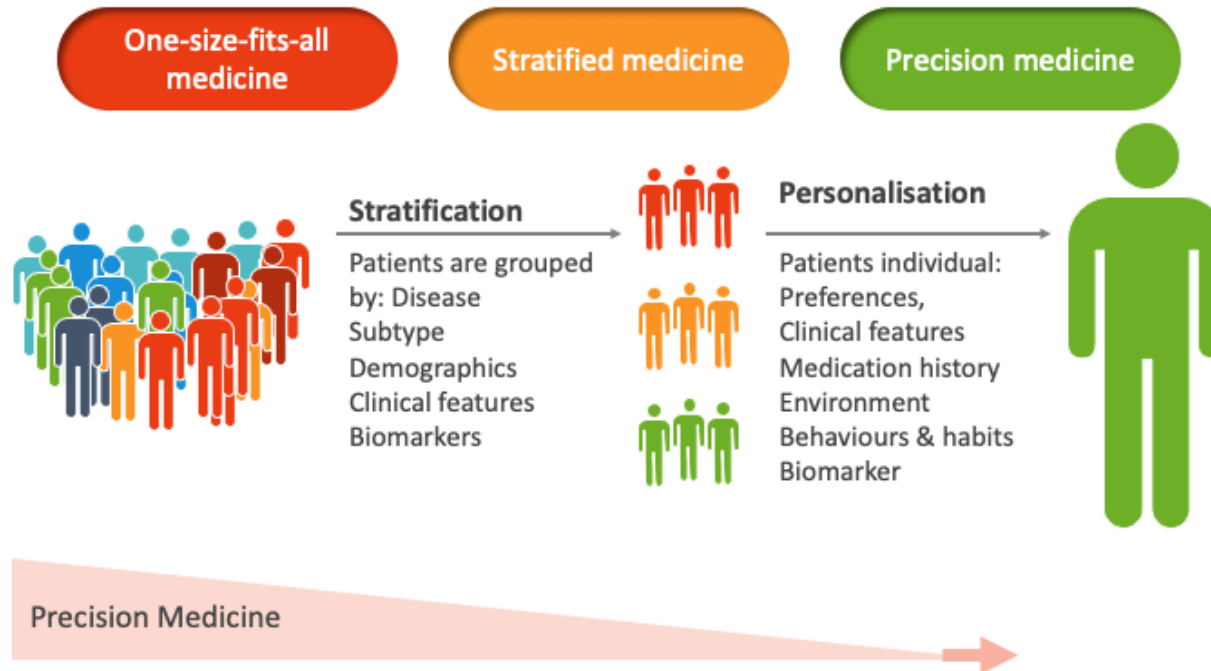
- ¿Para qué aprender esto?
- Pregunta → Hipótesis → Objetivos → Endpoints
- ¿Cuál es el diseño que mejor se ajusta a mi hipótesis?
- Define bien tu endpoint principal...
- ...y calcula el tamaño muestral
- ¿En qué población aplico mi ensayo?
- **¿Cómo y cuándo introducir biomarcadores?**
- Ya tengo mi sinopsis... ¿ahora qué?

¿Cuándo introduzco los biomarcadores?

✕ @GuardConsortium

La medicina de precisión es el futuro. ¡¡Hay que incorporar biomarcadores!!

PRECISION MEDICINE

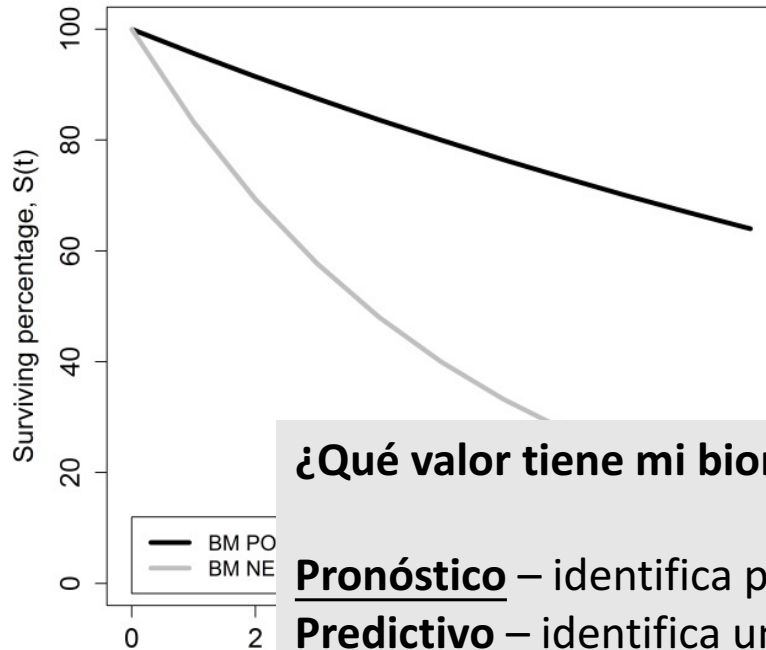


¿Cuál es el valor de mi biomarcador?

✕ @GuardConsortium

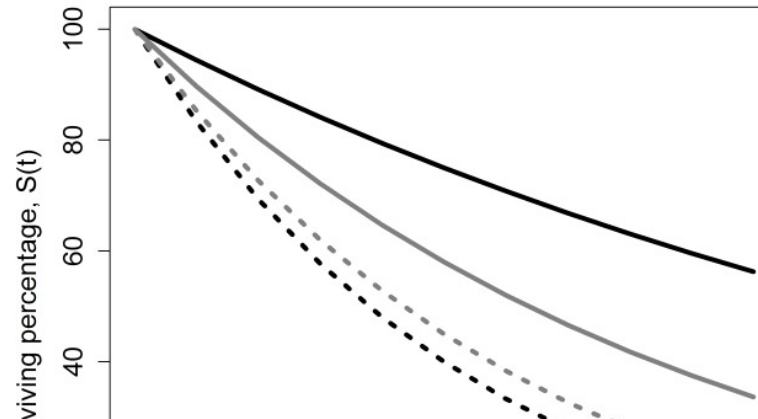
Pronóstico

Example of a biomarker that is prognostic but not predictive.

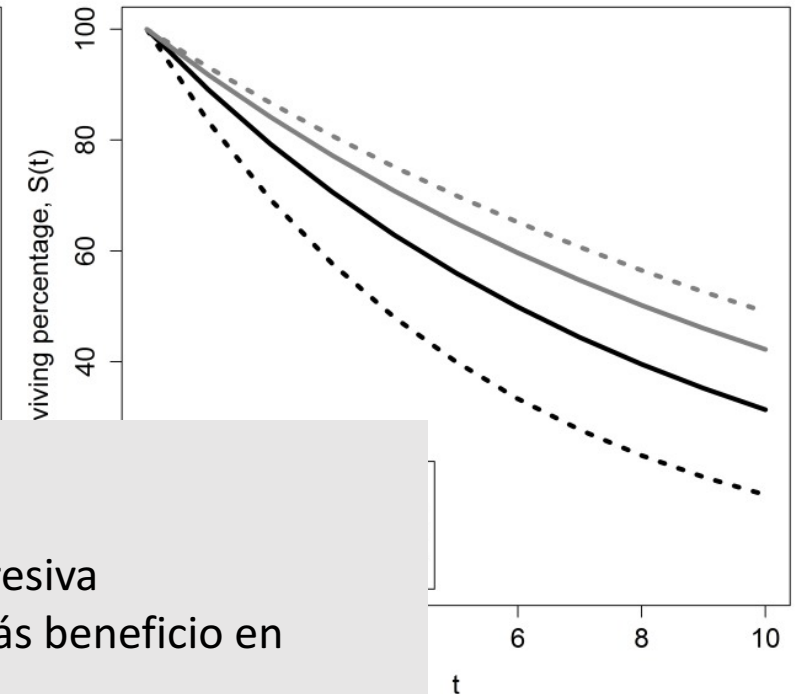


Predictivo

Predictive biomarker that exhibits a quantitative treatment-by-biomarker statistical interaction



Predictive biomarker that exhibits a qualitative treatment-by-biomarker statistical interaction



¿Qué valor tiene mi biomarcador?

Pronóstico – identifica pacientes con enfermedad más o menos agresiva

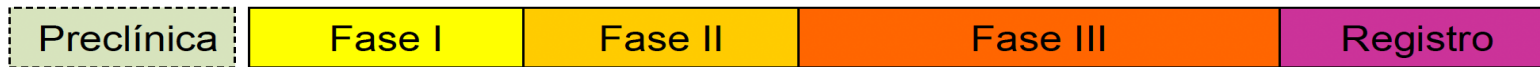
Predictivo – identifica un subgrupo de pacientes que va a recibir más beneficio en comparación con el estándar

Selecciona un subgrupo de pacientes con una determinada diana para tto dirigido

¿Cuándo introduzco los biomarcadores?

¿Qué tipo de biomarcador? ¿En qué momento?

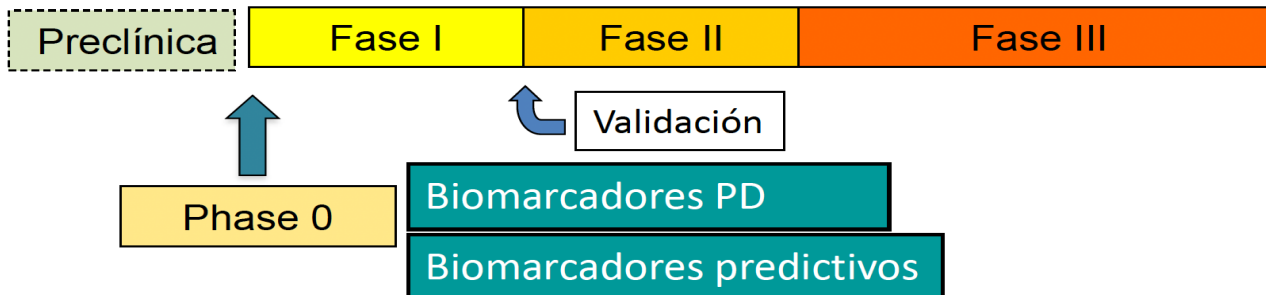
Lineas temporales de aprobación de nuevos fármacos



Biomarcadores farmacodinámicos (PD)



Biomarcadores predictivos



El **desarrollo y validación** inicial de los biomarcadores debe realizarse **de forma temprana** en el desarrollo

La **validación de la utilidad clínica** se realiza de forma **prospectiva en ensayos fase III**

Validación clínica y analítica

✕ @GuardConsortium

Validación analítica

Reproducibilidad, fiabilidad

Sensibilidad, especificidad, coeficiente de variación

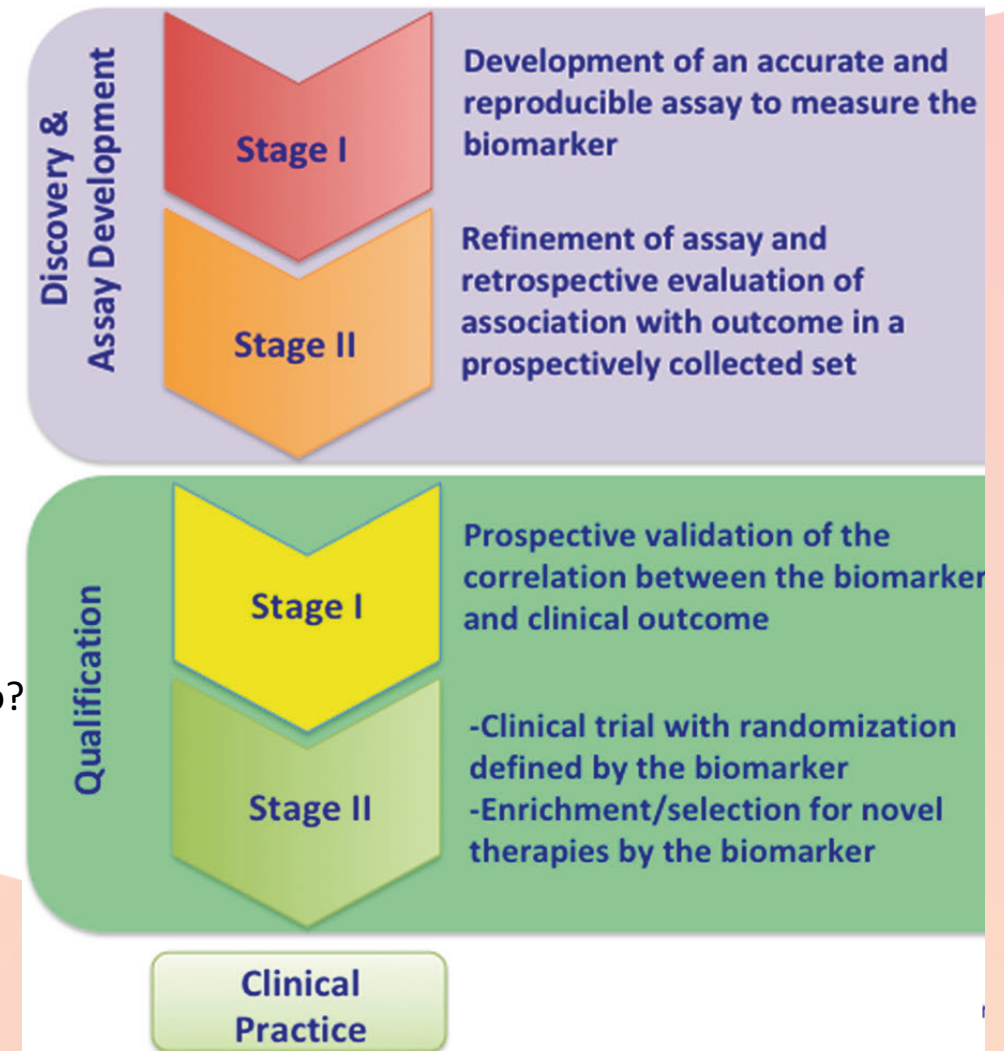
Validación clínica

¿Hay evidencia de que el uso del biomarcador lleve a una mejora significativa de algún endpoint clínicamente significativo en un escenario relevante?

Aspectos clave a considerar:

- ¿Cuál es el valor del biomarcador? ¿Pronóstico? ¿Predictivo?
- ¿Cuál es la prevalencia del biomarcador?
- Validez / reproducibilidad / precio del “assay”
- Fuerza de la evidencia del biomarcador
- Validación de puntos de corte
- Posibilidad de realización en “tiempo real”

Biomarker stages

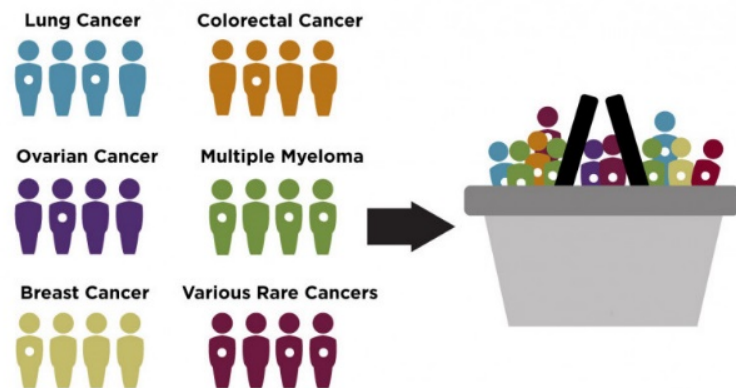


Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial

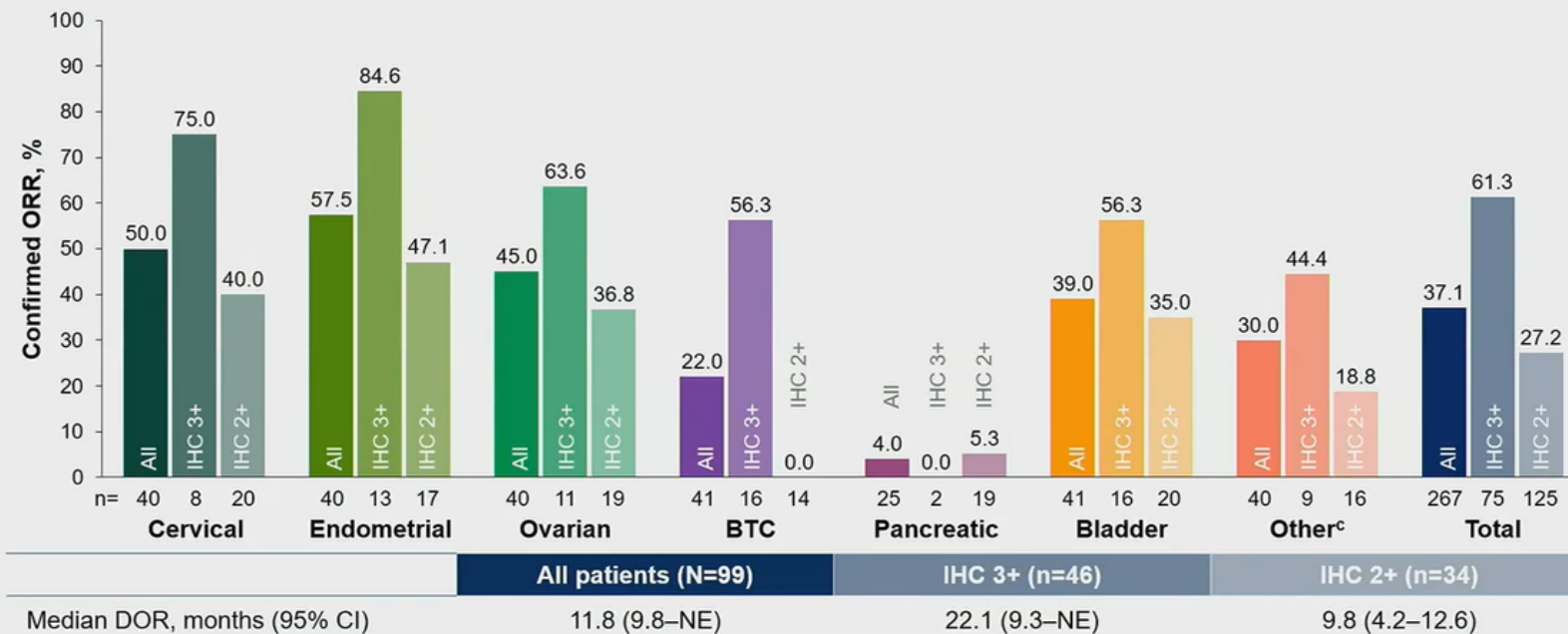
Authors: [Funda Meric-Bernstam, MD](#) , [Vicky Makker, MD](#) , [Ana Oaknin, MD](#) , [Do-Youn Oh, MD](#) , [Susana Banerjee, PhD](#) , [Antonio González-Martín, MD](#) , [Kyung Hae Jung, MD](#) , ... [SHOW ALL](#) ..., and [Jung-Yun Lee, MD](#)  | [AUTHORS INFO & AFFILIATIONS](#)

Ensayos fase II basket

Varios tipos de cáncer con una mutación o biomarcador en común.



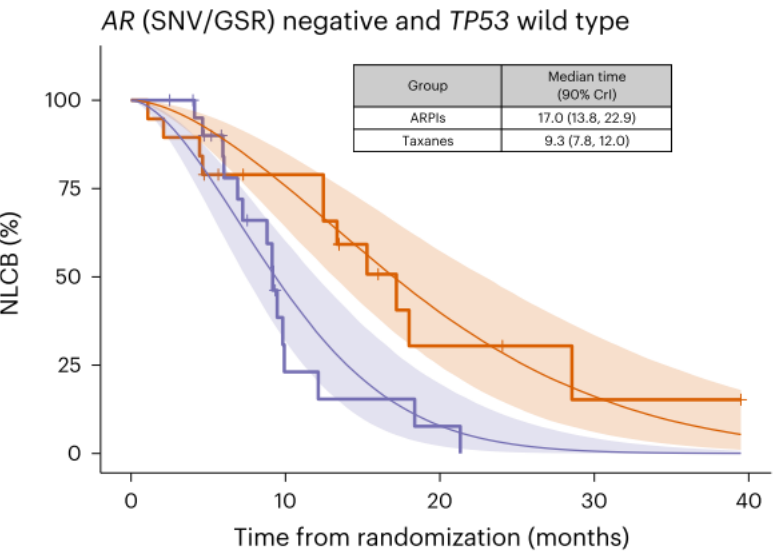
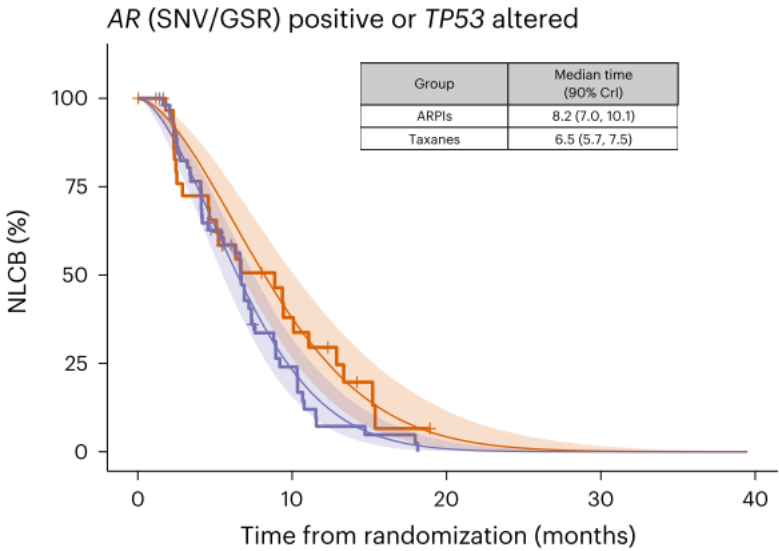
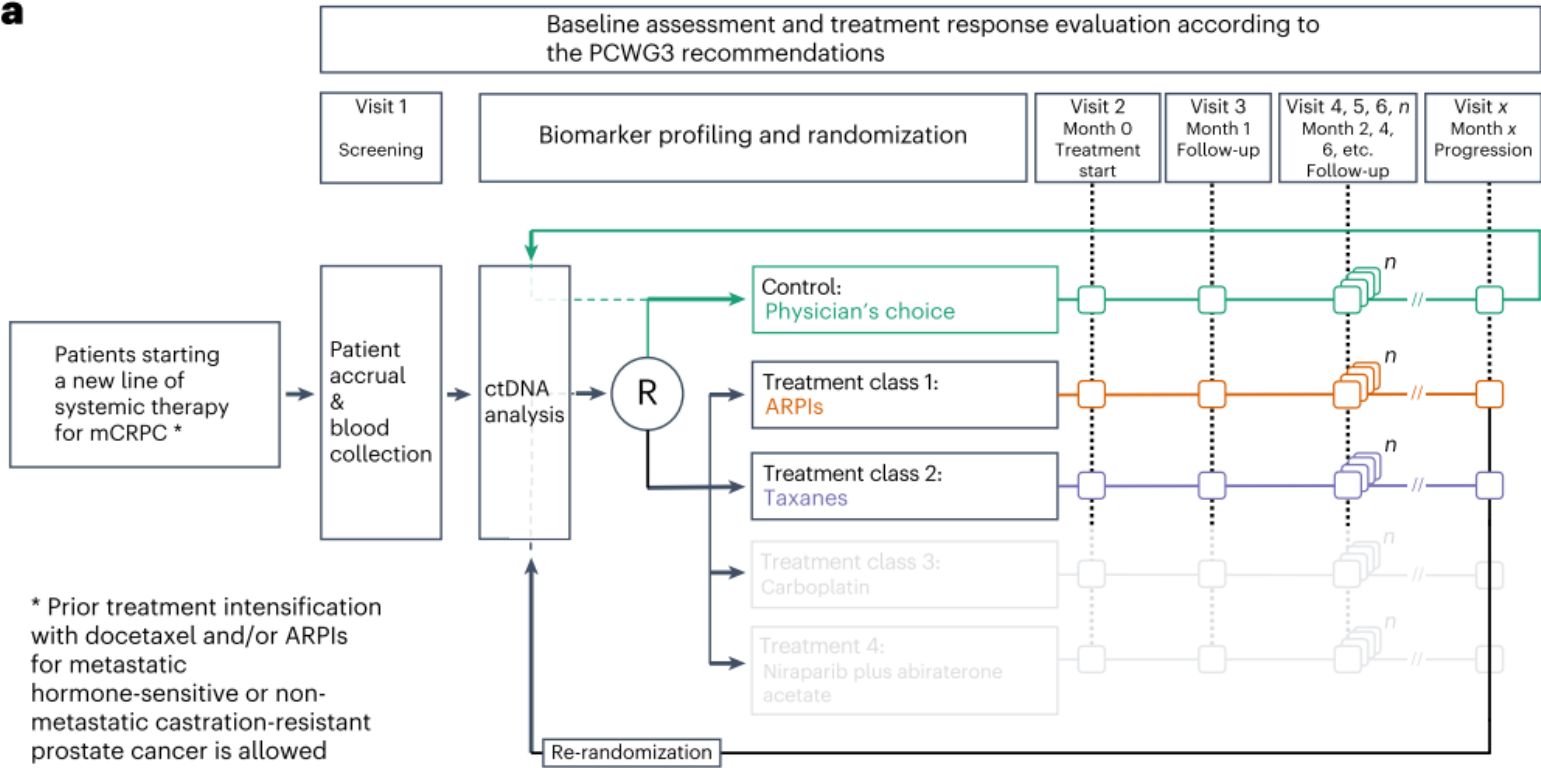
Objective Response Rate by HER2 status



This open-label phase II study evaluated T-DXd (5.4 mg/kg once every 3 weeks) for **HER2-expressing (immunohistochemistry [IHC] 3+/2+ by local or central testing)** locally advanced or metastatic disease after ≥1 systemic treatment or without alternative treatments.

Androgen receptor pathway inhibitors and taxanes in metastatic prostate cancer: an outcome-adaptive randomized platform trial

a



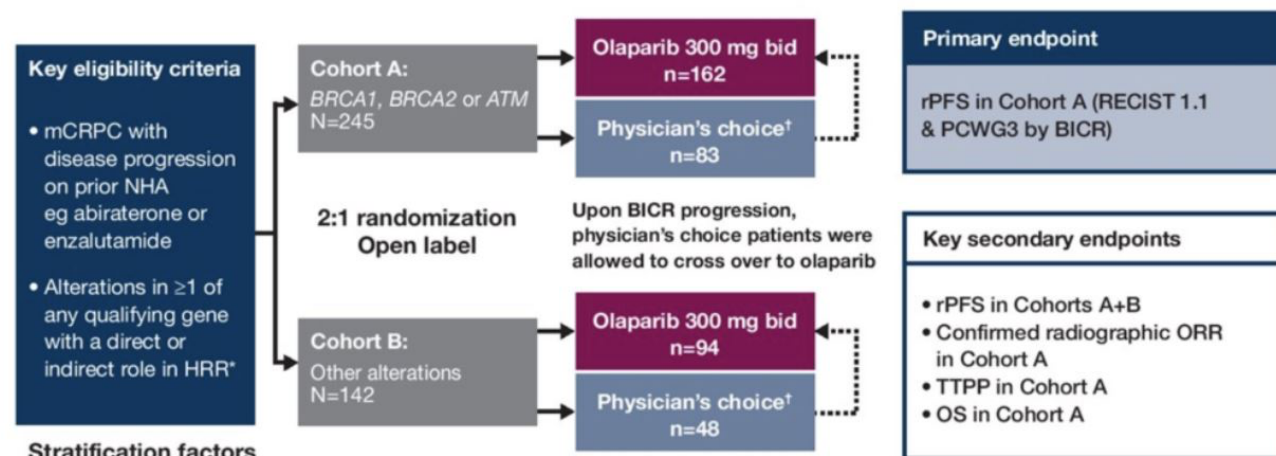


Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer

Authors: Johann de Bono, M.B., Ch.B., Ph.D. , Joaquin Mateo, M.D., Ph.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Neal Shore, M.D., Shahneen Sandhu, M.D., Kim N. Chi, M.D., , and Maha Hussain, M.B., Ch.B. [Author Info & Affiliations](#)

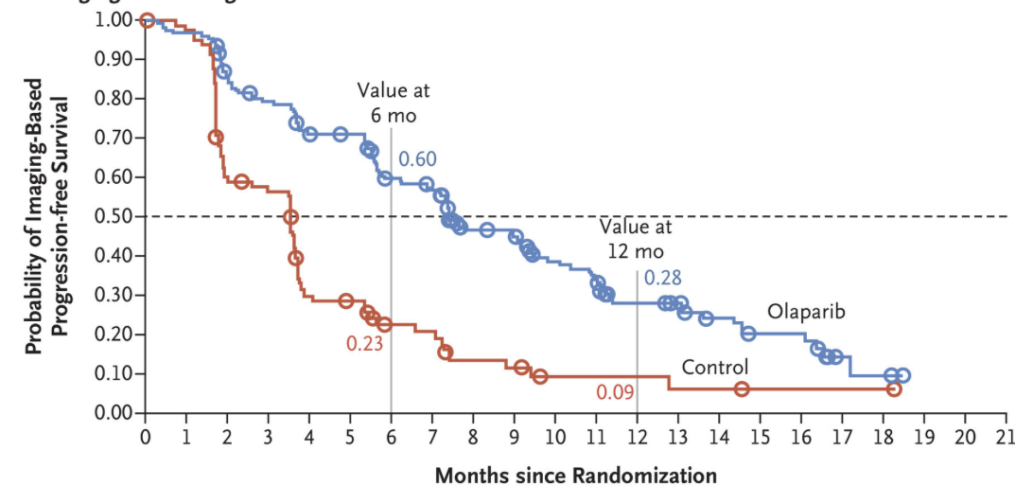
Published April 28, 2020 | N Engl J Med 2020;382:2091-2102 | DOI: 10.1056/NEJMoa1911440 | VOL. 382 NO. 22

Figure 1. PROfound study design



*BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RAD54L;
†Either enzalutamide (160 mg qd) or abiraterone (1000 mg qd plus prednisone [5 mg bid]). BICR, blinded independent central review; ORR, objective response rate; OS, overall survival; qd, once daily; TTPP, time to pain progression

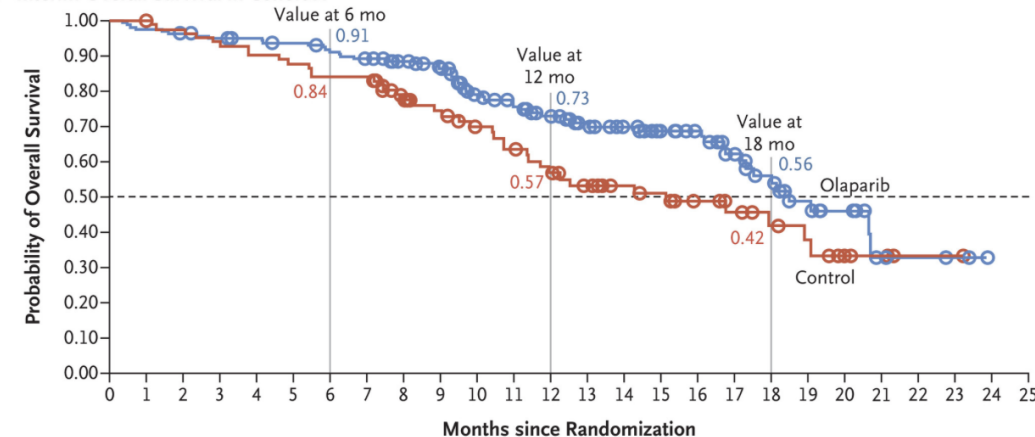
A Imaging-Based Progression-free Survival in Cohort A



No. at Risk

Olaparib	162	149	126	116	102	101	82	77	56	53	42	37	26	24	18	11	11	3	2	0	0	0
Control	83	79	47	44	22	20	13	12	7	6	3	3	3	2	2	1	1	1	1	0	0	0

B Interim Overall Survival in Cohort A



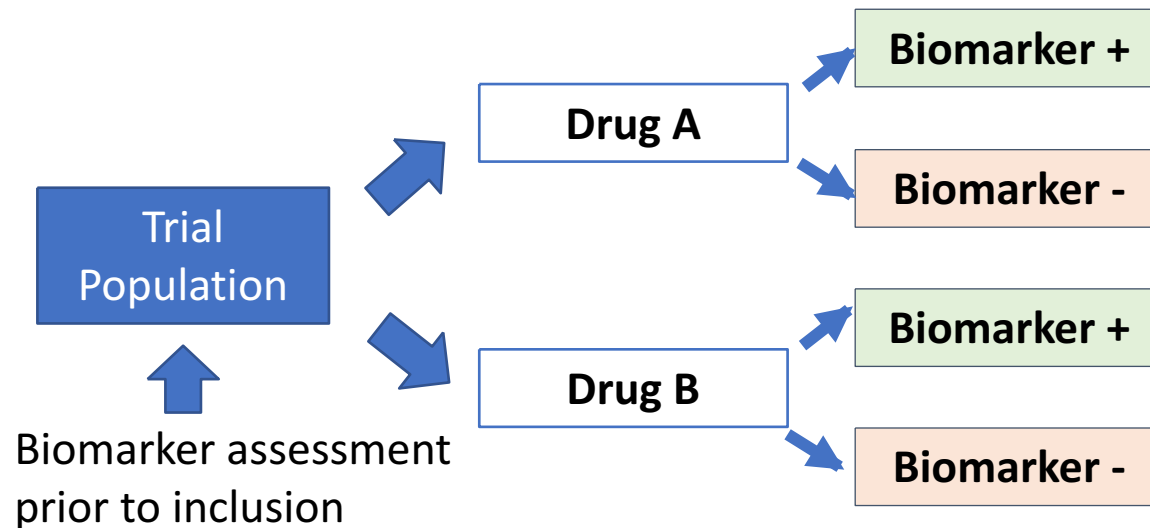
No. at Risk

Olaparib	162	158	155	152	150	147	141	136	125	115	95	86	76	67	59	50	46	33	26	17	11	4	3	2	0	0
Control	83	82	79	76	74	72	69	69	54	50	44	40	34	29	25	23	18	15	11	9	6	3	1	1	0	0

Stratified Biomarker Trials are needed to prospectively evaluate the predictive ability of the biomarker

✕ @GuardConsortium

Potencia estadística adecuada para testar la interacción entre biomarcador y efecto del tratamiento



Estratificación de acuerdo al estatus del biomarcador

Control de otros factores pronóstico (volumen de enfermedad, tiempo de aparición)

Información en población biomarcador negativa

Consideraciones para la incorporación de biomarcadores

- ¿Qué **valor** tiene mi biomarcador? ¿Pronóstico? ¿Predictivo?
- ¿Para qué lo quiero?
- ¿Se trata de un **análisis prospectivo** (necesario para la selección o estratificación de pacientes) o **retrospectivo**?
- ¿Existe una técnica validada para determinarlo?
- ¿Cuál es el procesamiento de las muestras? ¿Condiciones de transporte?
- ¿Qué coste tiene?
- ¿Cuánto tiempo tardan los resultados?

**Ya tengo una idea de la hipótesis, objetivos,
endpoint, diseño, población y procedimientos...**

...¿ahora qué?

¿Es factible lo que quiero?

¿Interesa mi idea?

¿Qué intereses tiene quien me tiene que financiar el proyecto?

¿Tendrá interés la industria farmacéutica en apoyar mi idea? ¿Cómo? ¿Cuánto?

- ¿Aportarán únicamente el fármaco?
- ¿Apoyarán el coste estructural del ensayo?

¿Es mi idea original, o es esta la 10ª propuesta similar que reciben este año?

Esencial diseñar un estudio que se encuentre alineado con los intereses de quien da apoyo financiero



¿Tengo capacidad para obtener resultados en tiempo?

✕ @GuardConsortium

- ¿Cuántos centros necesito?
- ¿De cuántos centros dispongo que sean capaces de llevar a cabo el ensayo?
 - ¿Procedimientos complejos, muestras de biomarcadores?
 - ¿Soy parte de un grupo cooperativo?
 - ¿Conozco investigadores con los que haya trabajado previamente, con motivación y capacidad?
- ¿Cuánto tiempo necesitaría para poner en marcha el ensayo?
- ¿En cuánto tiempo tengo previsto completar el reclutamiento?
- ¿Cuándo podría tener resultados?
 - ¿He elegido un endpoint de rápida lectura, o debo esperar?

Para completar el protocolo (si nos compran la idea)

- Buscar ayuda para el desarrollo del protocolo y el estudio (estadística, CRO)
- Apoyarse en grupos cooperativos tanto en el desarrollo de la idea como en la ejecución (GUARD).

Hay otros muchos aspectos que serán necesarios en el protocolo final, pero lo que queríamos era **darle forma a una idea**

- Diseño del CRF
- Selección de centros. Feasibilities.
- Aspectos éticos. Consentimiento informado.
- Farmacovigilancia

¡Gracias!