

Eppur si muove...

La terapia nel MONDO LINFOMI

**Gli studi osservazionali retrospettivi
come comparazione di confronto: la
valutazione statistica**

Carlotta Galeone, PhD ScD
Università degli Studi di Milano – Bicocca
Centro di Ricerche B-ASC



TORINO, 11 APRILE 2022

Obiettivo dell'incontro

- Supporto **metodologico** per capire come interpretare i risultati degli studi a supporto di tafasitamab







Le **3-E** a sostegno di un trattamento

Can it work? Does it work? Is it worth it?

Brian Haynes

BMJ 1999;319:652-653

Le **3-E** a sostegno di un trattamento

Pre Marketing



+ Safety
(Small Population)

RCT

Efficacia Teorica
Funzionerà?

Can it work? Does it work? Is it worth it?

Brian Haynes

BMJ 1999;319:652-653

Le **3-E** a sostegno di un trattamento

Pre Marketing



+ Safety
(Small Population)

RCT

Efficacia Teorica
Funzionerà?

Tafasitamab funzionerà?



- yes
- no
- maybe

Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study

Gilles Salles*, Johannes Duell*, Eva González Barca, Olivier Tournilhac, Wojciech Jurczak, Anna Marina Liberati, Zsolt Nagy, Aleš Obr, Gianluca Gaidano, Marc André, Nagesh Kalakonda, Martin Dreyling, Johannes Weirather, Maren Dirnberger-Hertweck, Sumeet Ambarbhane, Günter Fingerle-Rowson, Kami Maddocks



Can it work? Does it work? Is it worth it?

Brian Haynes

BMJ 1999;319:652-653

Le **3-E** a sostegno di un trattamento



Can it work? Does it work? Is it worth it?

Brian Haynes

BMJ 1999;319:652-653

Le **3-E** a sostegno di un trattamento



Tafasitamab funziona nella pratica clinica?



- yes
- no
- maybe

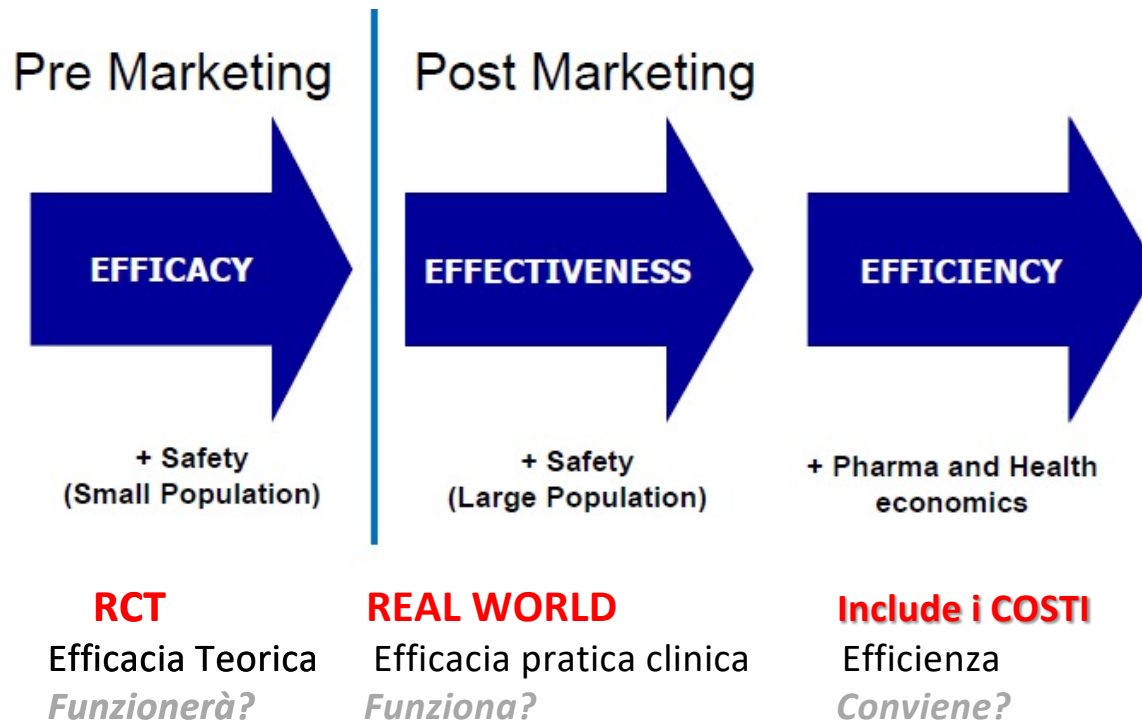


Can it work? Does it work? Is it worth it?

Brian Haynes

BMJ 1999;319:652-653

Le **3-E** a sostegno di un trattamento

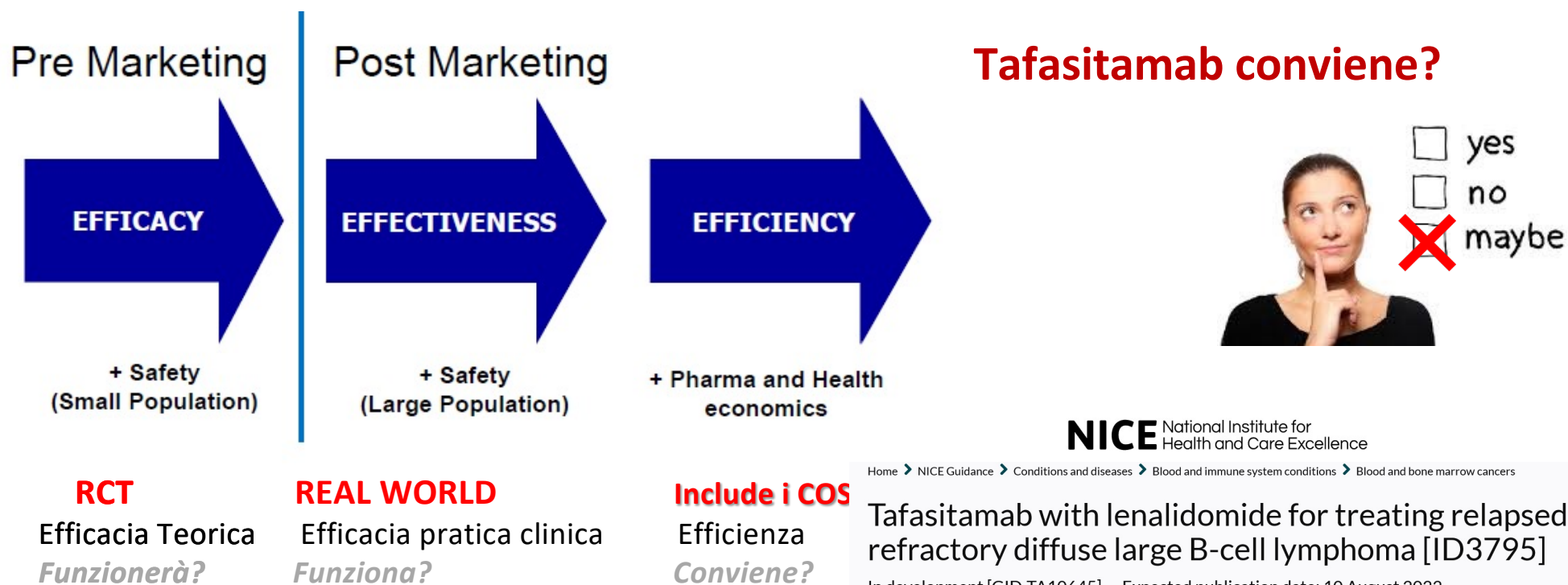


Can it work? Does it work? Is it worth it?

Brian Haynes

BMJ 1999;319:652-653

Le **3-E** a sostegno di un trattamento



Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, **single-arm**, phase 2 study



Gilles Salles*, Johannes Duell*, Eva González Barca, Olivier Tournilhac, Wojciech Jurczak, Anna Marina Liberati, Zsolt Nagy, Aleš Obr, Gianluca Gaidano, Marc André, Nagesh Kalakonda, Martin Dreyling, Johannes Weirather, Maren Dirnberger-Hertweck, Sumeet Ambarkhane, Günter Fingerle-Rowson, Kami Maddocks

Quesito 1

L'efficacia osservata può essere dovuta solo da lena in mono?



Studio RE-MIND



Quesito 2

*Tafa+lena è più efficace degli attuali trattamenti standard of care?
(Valore terapeutico aggiunto)*



Studio RE-MIND 2

Published OnlineFirst August 25, 2021; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1471

CLINICAL CANCER RESEARCH | CLINICAL TRIALS: IMMUNOTHERAPY

RE-MIND: Comparing Tafasitamab + Lenalidomide (L-MIND) with a Real-world Lenalidomide Monotherapy Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma



Pier Luigi Zinzani¹, Thomas Rodgers², Dario Marino³, Maurizio Frezzato⁴, Anna Maria Barbui⁵, Claudia Castellino⁶, Erika Meli⁷, Nathan H. Fowler⁸, Gilles Salles⁹, Bruce Feinberg¹⁰, Nuwan C. Kurukulasuriya¹¹, Sascha Tillmanns¹², Stephan Parche¹¹, Debarshi Dey¹¹, Günter Fingerle-Rowson¹¹, Sumeet Ambarkhane¹¹, Mark Winderlich¹¹, and Grzegorz S. Nowakowski¹²

1. Focus disegno dello studio RE-MIND

www.clinicaltrials.gov

NCT02399085

Published OnlineFirst August 25, 2021; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-1471

CLINICAL CANCER RESEARCH | CLINICAL TRIALS: IMMUNOTHERAPY

RE-MIND: Comparing Tafasitamab + Lenalidomide (L-MIND) with a Real-world Lenalidomide Monotherapy Cohort in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma



Pier Luigi Zinzani¹, Thomas Rodgers², Dario Marinello³, Claudia Castellino⁶, Erika Meli⁷, Nathan H. Fowler⁸, Nuwan C. Kurukulasuriya¹¹, Sascha Tillmanns¹², Steffen G. J. Dierkes¹³, Günter Fingerle-Rowson¹¹, Sumeet Ambarkhane¹¹,

ABSTRACT

Purpose: Tafasitamab, an Fc-modified, humanized, anti-CD19 monoclonal antibody, in combination with lenalidomide, demonstrated efficacy in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), in the single-arm, phase II L-MIND study (NCT02399085). RE-MIND, a retrospective observational study, generated a historic control for L-MIND to delineate the contribution of tafasitamab to the efficacy of the combination.

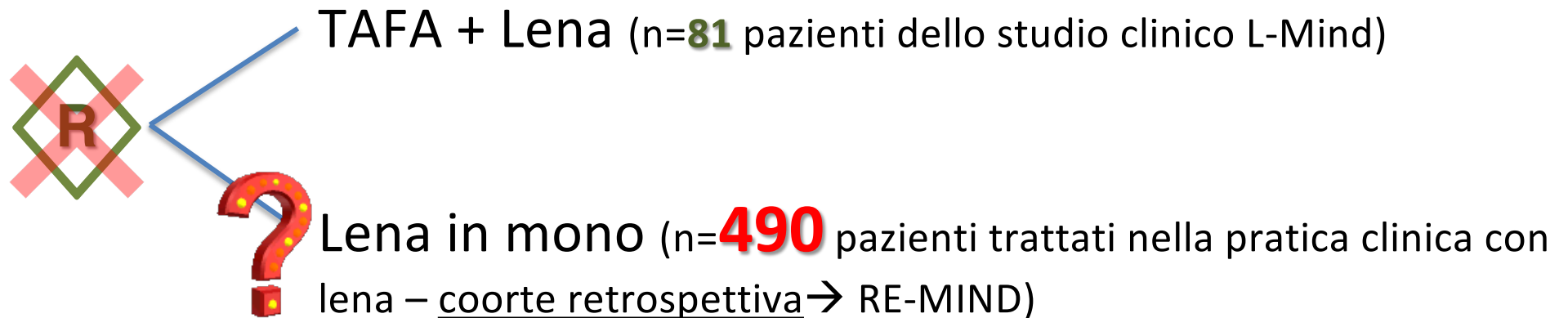
Disegno dello studio **comparativo** – **NON Randomizzato** Braccio di confronto storico



TAFA + Lena (n=**81** pazienti dello studio clinico L-Mind)

Lena in mono (n=**490** pazienti trattati nella pratica clinica con lena – coorte retrospettiva → RE-MIND)

Disegno dello studio comparativo – **NON Randomizzato** Braccio di confronto storico



For relevant baseline patient and disease characteristics, balance between cohorts was achieved using propensity score-matching and weighting to minimize confounding effects (19). To enable adequate cohort balancing, a sample size of 500 patients was projected for the lenalidomide-monotherapy cohort. Estimated propensity score

Perché circa 500 pz?
Sample size calculation

Disegno dello studio **comparativo** **NON Randomizzato** Sui pazienti **appaiati**

Results: Data from 490 patients going through lenalidomide monotherapy were collected; 140 qualified for matching with the L-MIND cohort. The primary analysis included 76 patients from each cohort who received a lenalidomide starting dose of 25 mg/day.

Pz appaiati



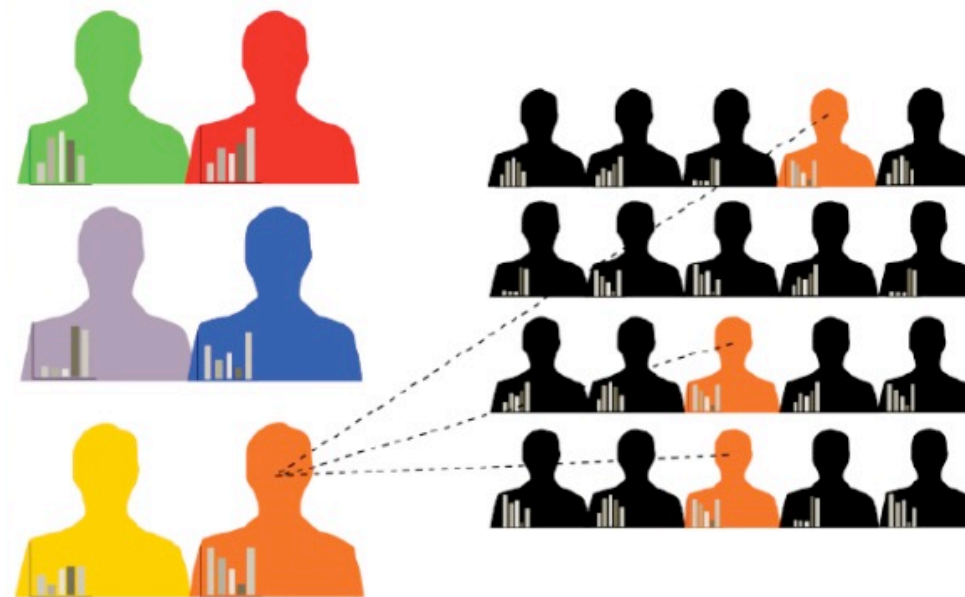
TAFA + Lena (n=76 pazienti dello studio clinico L-Mind)



Lena in mono (n=76 pazienti trattati nella pratica clinica con lena – coorte retrospettiva → RE-MIND)

Disegno dello studio comparativo NON Randomizzato

Tecnica di appaiamento dei pz: **PROPENSITY SCORE MATCHING**



Treatment group

Control group candidates

Tafa+lena
L-MIND

Lena in mono
RE-MIND

Pz più simili possibili per le variabili cliniche prognostiche

Disegno dello studio comparativo NON Randomizzato

Tecnica di appaiamento dei pz: **PROPENSITY SCORE MATCHING**

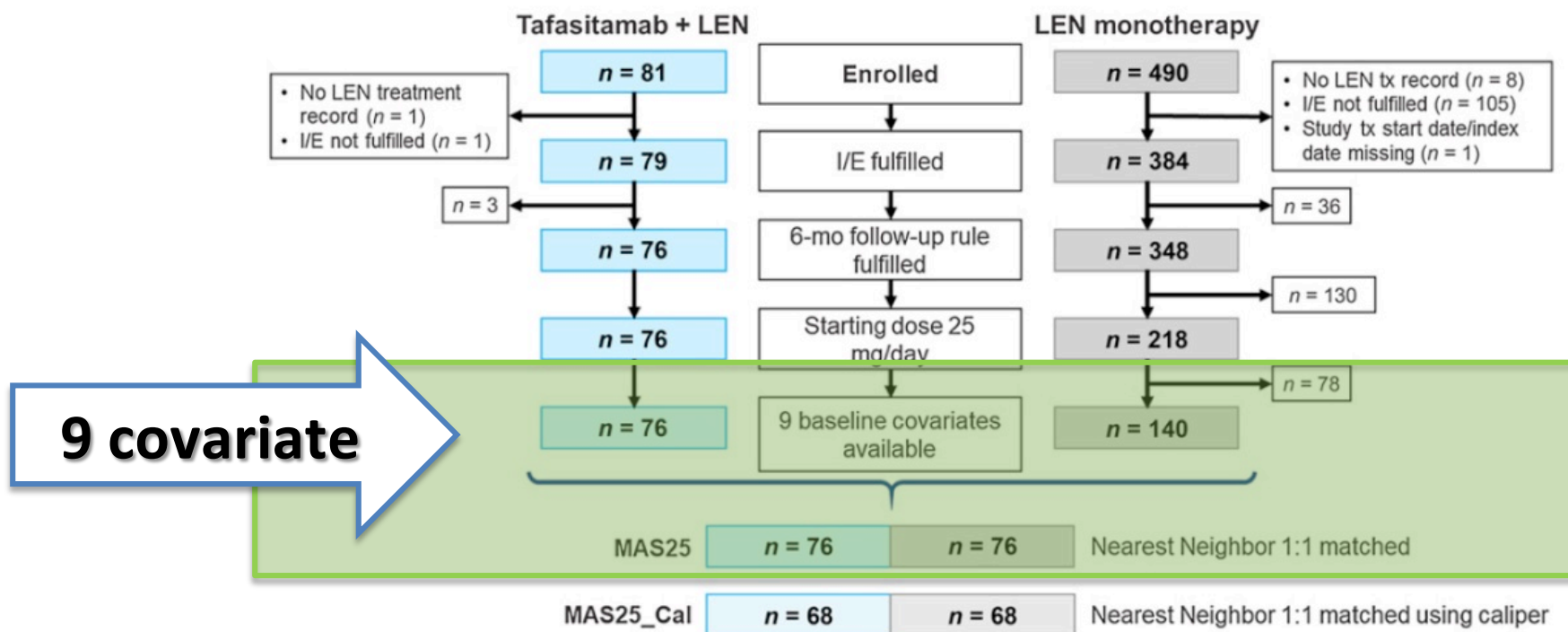


Figure 1.

RE-MIND: patient disposition. I/E, inclusion or exclusion criteria; LEN, lenalidomide; MAS25, matched analysis set 25; MAS25_Cal, matched analysis set 25 with use of caliper; mo, month; tx, treatment.

Disegno dello studio comparativo NON Randomizzato

Variabili clino prognostiche al basale di appaiamento

SONO CLINICAMENTE RILEVANTI?

9.2.2 General Aspects of Cohort Balancing

Comparable patient populations from the observational cohort and the L-MIND cohort in respect to the following baseline covariates will be created:

- age (as categorical variable with subgroups <70 vs. ≥ 70 years of age),
- Ann Arbor Stage (I/II vs. III/IV),
- refractoriness to last therapy line (Yes vs. No),
- number of previous lines of therapy (1 vs. 2/3),
- history of primary refractoriness (Yes vs. No),
- prior ASCT (Yes vs. No),
- neutropenia (cut-off $< 1.5 \times 10^9/L$) (Yes vs. No),
- anemia (cut-off < 10 g/dL) (Yes vs. No) and
- elevated lactate dehydrogenase (LDH) levels ($>$ upper limit of normal [ULN]) (Yes vs. No).

Disegno dello studio comparativo NON Randomizzato

Calcolo del sample size

Sample-size calculation

With 81 patients enrolled in L-MIND, the ePS-based 1:1 matching would result in a sample size of maximum $n = 2 \times 81$. With an assumed difference of 23% in ORR for lenalidomide monotherapy (35%) versus the tafasitamab–lenalidomide combination (58%), the achieved power was 80% and the minimal detectable statistical difference in ORR was 17% using Fisher's exact test for unpaired data. To enable adequate cohort balancing (SMD of ≤ 0.2 for all covariates), a sample size of 500 patients was projected for the lenalidomide-monotherapy cohort.



2. Focus disegno dello studio RE-MIND 2

Tutto pre-specificato nel protocollo
NCT04697160

Disegno dello studio comparativo – **NON Randomizzato** Braccio di confronto storico

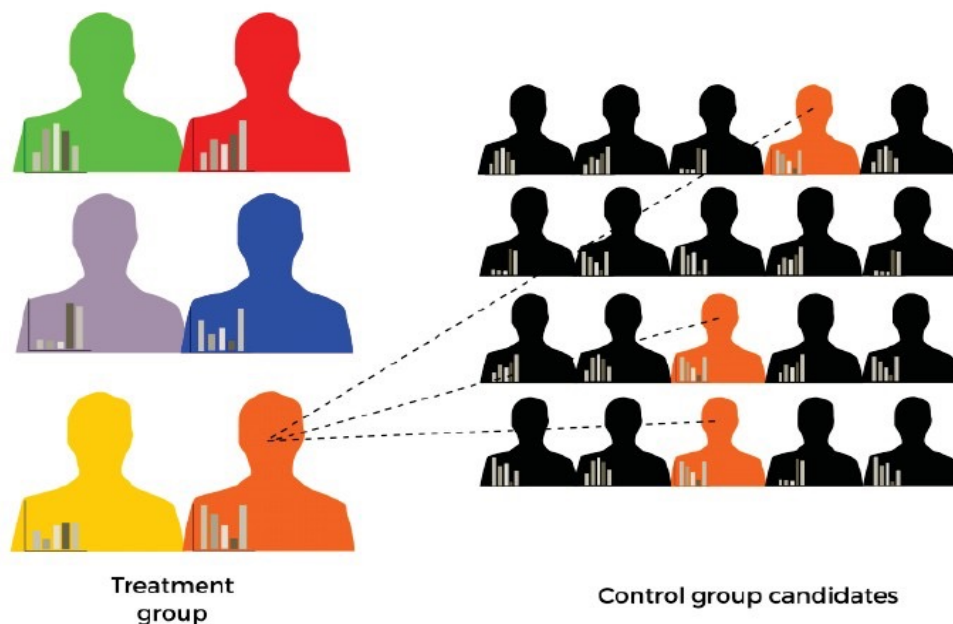


TAFA + Lena (n=**81** pazienti dello studio clinico L-Mind)

SoC (n=**3454** pazienti trattati nella pratica clinica con lena – coorte retrospettiva → RE-MIND2)

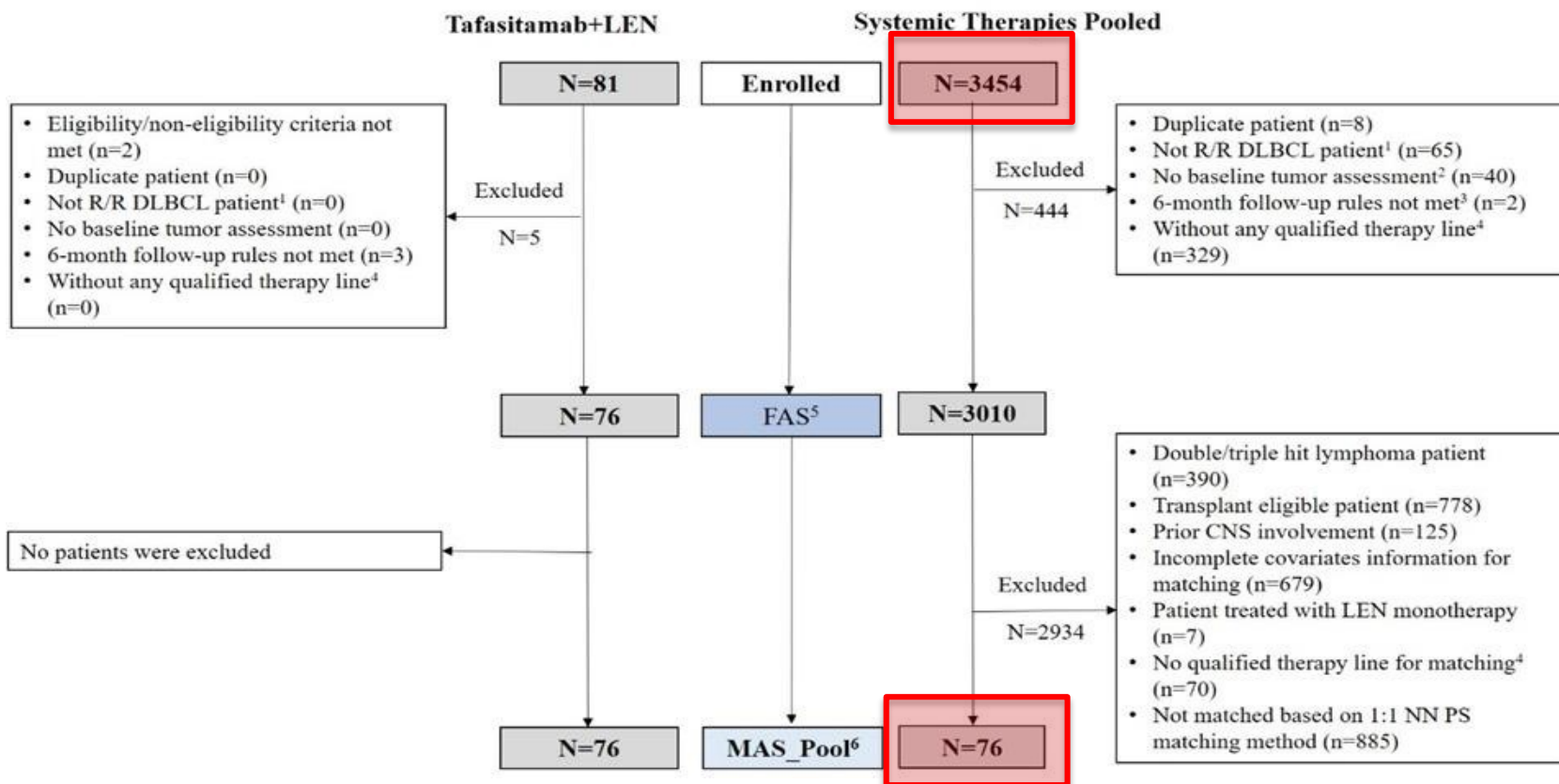
Disegno dello studio comparativo – **NON Randomizzato**

Tecnica di appaiamento dei pz: **PROPENSITY SCORE MATCHING**

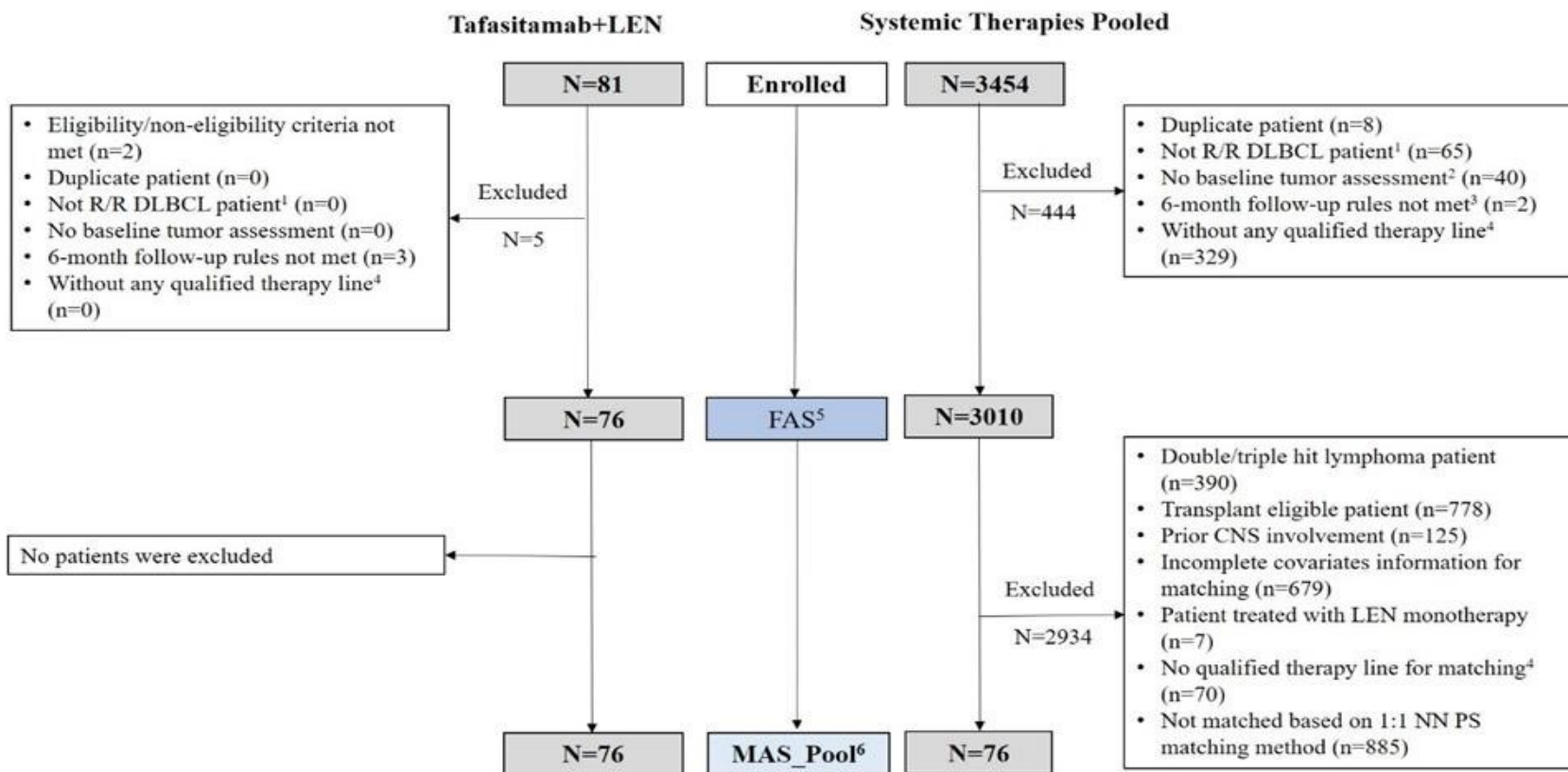


9 Baseline covariates:

- Age group,
- Ann Arbor Stage
- Number of prior lines of therapy
- History of primary refractoriness
- Refractoriness to last therapy line
- Prior ASCT
- Elevated LDH
- Neutropenia
- Anemia



Da 3454 pz arruolati ... 76 pz usati per le analisi !?!?



NON è un aspetto negativo:

Per fare confronti fra trattamenti in assenza di randomizzazione è auspicabile utilizzare un propensity score matching con molte variabili (→ perdita di molti pz nel braccio di confronto storico)

Conclusioni (1)

- Gli studi RE-MIND e RE-MIND 2 sono studi ibridi per il confronto indiretto fra tafa + lena e altri trattamenti
 - Sono studi di nuova concezione (poco conosciuti ma sempre più utilizzati)
 - Molto utili in assenza di altre evidenze dirette
 - Sono metodologicamente solidi e ben disegnati (**protocollo prespecificato**)
 - La grande perdita di pz nei bracci di confronto artificiali non è una debolezza ma una forza: sono state usate MOLTE covariate per il matching
-

Da un punto di vista **METODOLOGICO**:
Re-MIND e Re-MIND2 sono stati condotti in modo corretto



Da un punto di vista **CLINICO**:
Le 9 covariate cliniche prognostiche utilizzate hanno reso simili i pazienti?

Grazie!

carlotta.galeone@unimib.it

Happy Easter!

