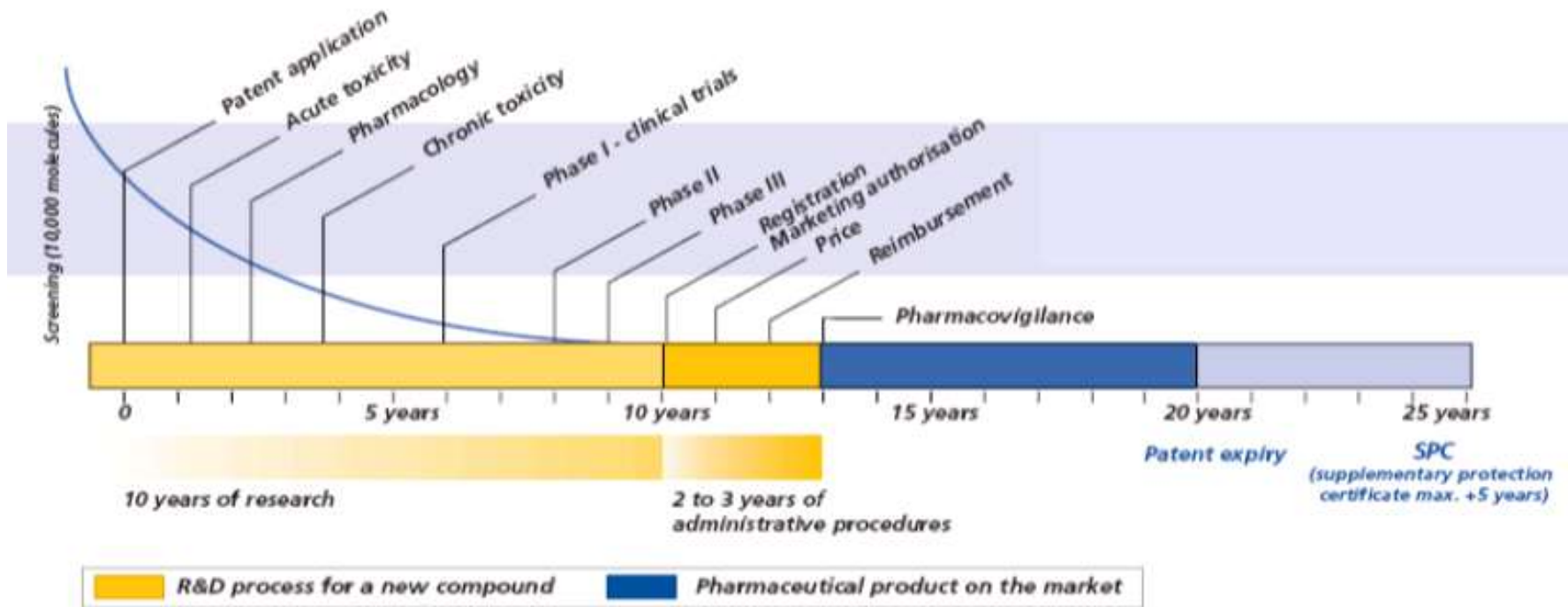


Endpoint di efficacia in oncologia

Valter Torri – Istituto “Mario Negri”

Il ciclo di vita di un farmaco



- **In clinica classificazione in fasi con obiettivi e misure di esito differenti**
 - I: sicurezza
 - II: attività
 - III: efficacia

Attività vs. Efficacia

- Attività:
 - capacità di un trattamento di indurre quelle modificazioni attraverso le quali si presume di ottenere i benefici clinici desiderati
- Efficacia:
 - capacità di un trattamento di indurre i benefici clinici desiderati

Variabile di esito

- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- del tipo **“tempo a evento”**
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

Variabile di esito

- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- del tipo **“tempo a evento”**
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

Table 4. Change From Baseline to End Point (Day 28 or 29) in Glycemic Markers

Treatment Group	n	Baseline,* Mean (SE)	End Point,† Mean (SE)	LS Mean Change,‡ (SE)	Difference From Placebo (95% CI)	P Value
Fasting plasma glucose, mg/dL						
ETC-1002	30	185.9 (5.0)	171.4 (7.0)	-15.9 (5.7)	-8.5 (-24.9, 8.0)	0.3068
Placebo	30	198.1 (5.9)	189.3 (7.1)	-7.4 (5.7)
Fasting insulin, μ IU/mL						
ETC-1002	30	11.7 (1.1)	12.0 (0.9)	0.1 (1.0)	-2.0 (-4.8, 0.9)	0.1701
Placebo	30	12.9 (2.2)	14.8 (2.2)	2.1 (1.0)
Fasting fructosamine, μ mol/L						
ETC-1002	30	351.8 (8.0)	344.4 (8.6)	-1.8 (1.5)	-3.8 (-8.1, 0.5)	0.0800
Placebo	30	348.4 (8.3)	356.0 (10.0)	2.1 (1.5)
15-h weighted mean plasma glucose, mg/dL						
ETC-1002	30	223.4 (6.1)	201.2 (8.7)	-23.4 (6.5)	-14.3 (-32.7, 4.2)	0.1265
Placebo	30	233.9 (8.0)	223.5 (8.1)	-9.2 (6.5)
AUC _{0-4h} after the morning GMMT, mg·h/dL						
ETC-1002	30	1011.7 (31.9)	889.0 (44.8)	-130.3 (34.8)	-79.2 (-177.9, 19.6)	0.1138
Placebo	30	1052.6 (38.7)	993.8 (36.7)	-51.2 (34.8)

AUC_{0-4h} indicates area under the concentration-time curve from time 0 to 4 hours; CI, confidence interval; GMMT, glucose meal tolerance test; and LS, least squares.

*Baseline is defined as the mean of the values from days -1 and 1 for plasma glucose and insulin, the value from day -1 for 15-hour weighted mean plasma glucose and postprandial plasma glucose AUC_{0-4h}, or the value from day 1 for fructosamine.

†The end point was day 29 for plasma glucose, insulin, and fructosamine and was day 28 for 15-hour weighted mean plasma glucose and postprandial plasma glucose AUC_{0-4h}. Missing values at end point were imputed using the last observation carried forward procedure (only postbaseline values were carried forward).

‡LS mean change (or mean percentage change for fructosamine) from baseline to end point based on ANCOVA model with effect of treatment and baseline value as a covariate.

Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma

Robert J. Motzer, M.D., Thomas E. Hutson, D.O., David Cella, Ph.D., James Reeves, M.D., Robert Hawkins, M.B., B.S., Ph.D., Jun Guo, Ph.D., Paul Nathan, M.B., B.S., Ph.D., Michael Staehler, M.D., Paul de Souza, M.B., B.S., Ph.D., Jaime R. Merchan, M.D., Euterio Boletti, M.D., Ph.D., Kate Fife, M.D., Je Jin, M.D., Robert Jones, Ph.D., Hirotsugu Uemura, M.D., Ph.D., Ugo De Giorgi, M.D., Ulrika Hunnenberg, M.D., Ph.D., Jinwan Wang, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Keith Chen, M.S., Lauren McCann, Ph.D., Michelle D. Hackshaw, Ph.D., Rocco Crescenzo, D.O., Lini N. Pendite, M.D., and Toni K. Choueiri, M.D.
N Engl J Med 2013;369:722-31

Table 2. Change in Health-Related Quality of Life during the First 6 Months for 927 Patients Treated in the Study.*

Instrument	Pazopanib	Sunitinib	Difference in Mean Change from Baseline Score with Pazopanib vs. Sunitinib‡	P Value§	Drug Favored According to Significant Difference¶	Effect Size
	<i>number of patients</i>					
FACIT-F**	377	403	2.32	<0.001	Pazopanib	0.24
FKSI-19**						
Treatment side effects	351	382	0.31	0.03	Pazopanib	0.14
Disease-related physical symptoms	378	407	0.78	0.03	Pazopanib	0.13
Disease-related emotional symptoms	370	402	-0.05	0.41	Neither	-0.04
Functional well-being	378	403	0.31	0.10	Neither	0.09
Total score	377	408	1.41	0.02	Pazopanib	0.14

Variabile di esito

- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- del tipo “**tempo a evento**”
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

Tutte le misure di rischio e beneficio derivano dalla tabella 2x2, da cui si ricavano rischio e odds

	Evento	NON Evento
Trattamento sperimentale	a	b
Gruppo di controllo	c	d

- $(a/a+b)$ = **rischio** dell'evento nel gruppo sperimentale
- $(c/c+d)$ = **rischio** dell'evento nel gruppo di controllo

Rischio Relativo

rischio^{sperim}



rischio^{contr}

Rischio Relativo

rischio^{sperim}

rischio^{contr}

RRR (RRI) e RR sono misure complementari:

RR 0.40 → RRR 60%

RR 1.20 → RRI 20%

Tutte le misure di rischio e beneficio derivano dalla tabella 2x2, da cui si ricavano rischi e odds

	Evento	NON Evento
Trattamento sperimentale	a	b
Gruppo di controllo	c	d

- (a/b) = **odds** dell'evento nel gruppo sperimentale
- (c/d) = **odds** dell'evento nel gruppo di controllo

Odds Ratio

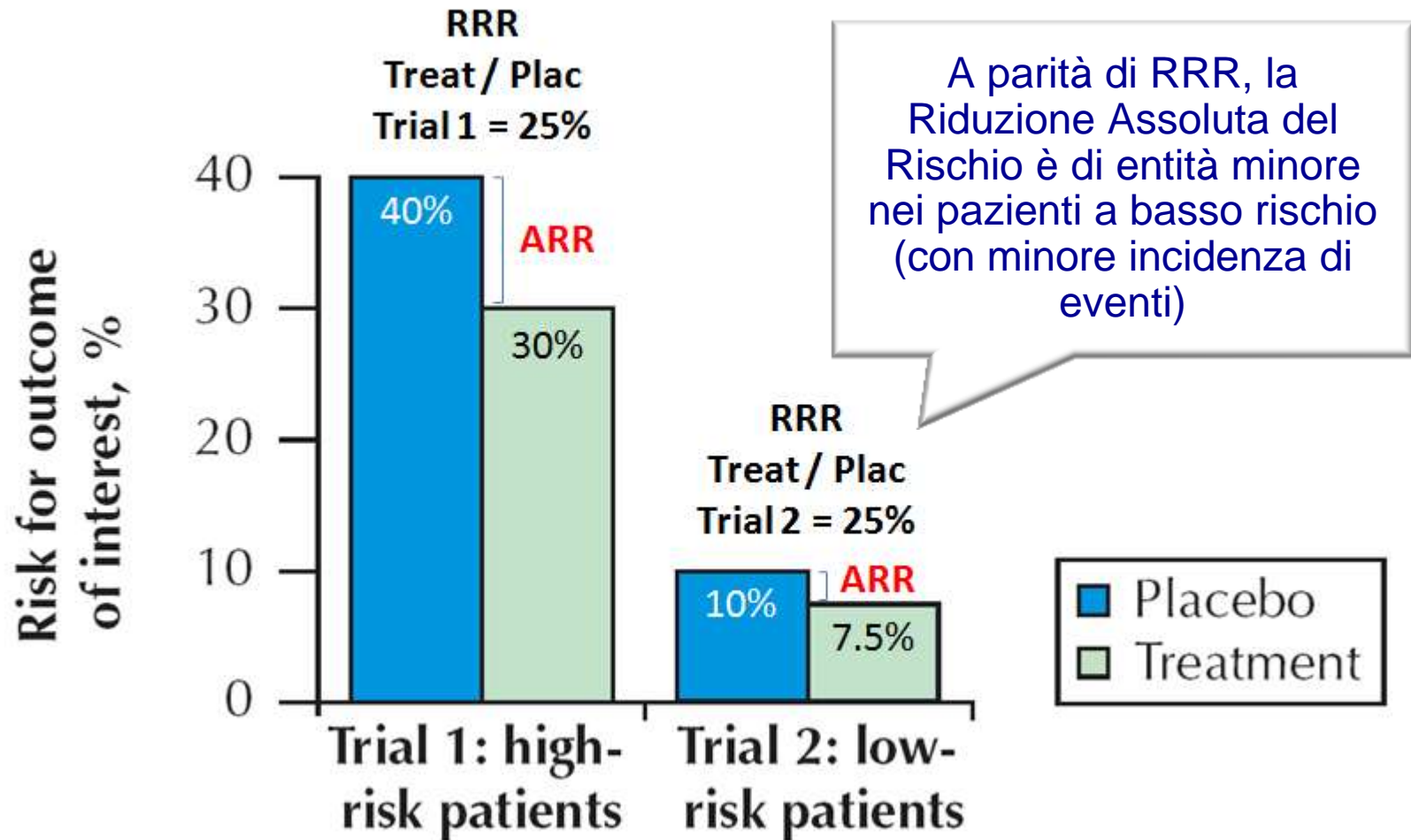
$\text{odds}^{\text{sperim}}$

$\text{odds}^{\text{contr}}$

Misure Assolute di Rischio e Beneficio

- Riduzione Assoluta del Rischio (ARR)
- Incremento Assoluto del Rischio (ARI)
 - Differenza aritmetica tra rischio_sperim e rischio_control (“Risk Difference”)
 - Riduzione / Incremento assoluto di evento nel gruppo dei pazienti
 - nei quali è presente il fattore di rischio
 - trattati con il trattamento sperimentale

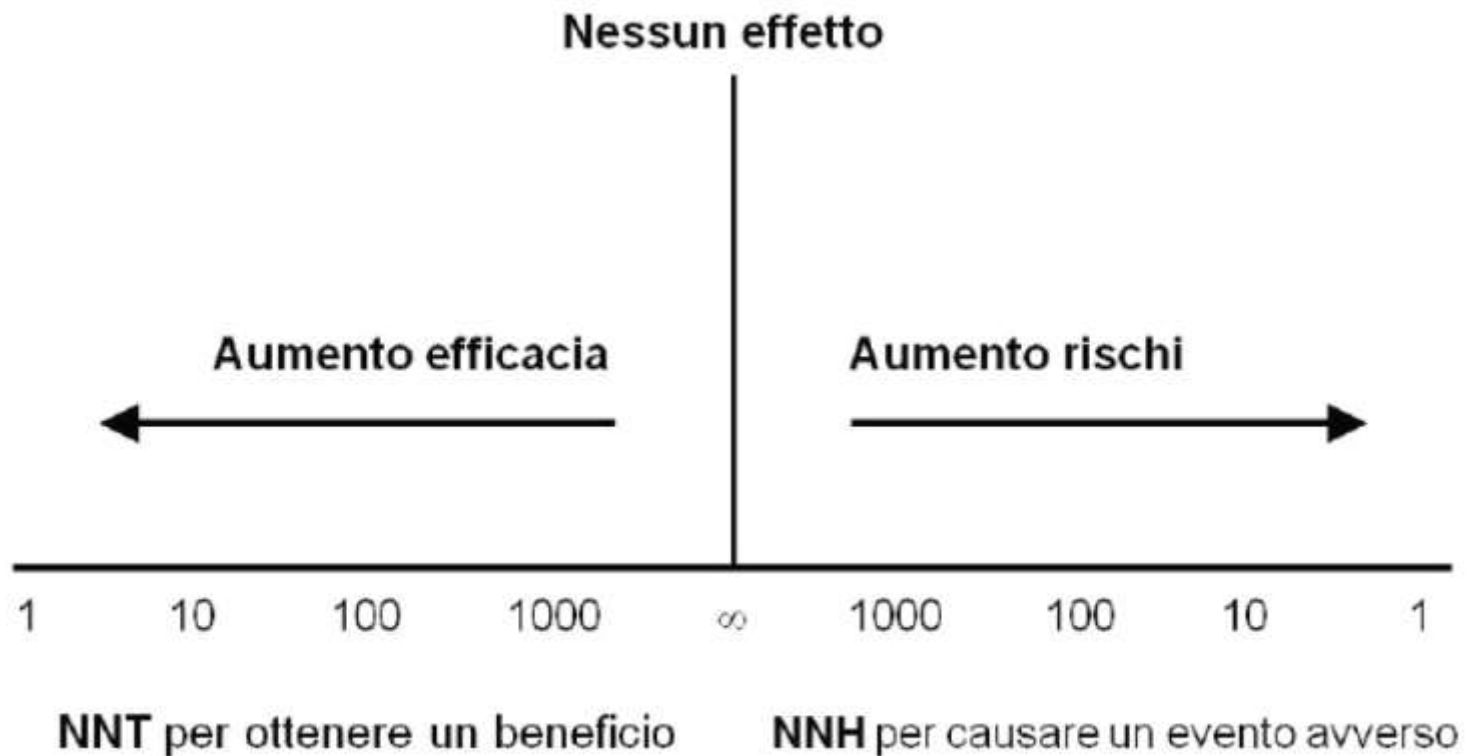
Riduzione Relativa vs Riduzione Assoluta del Rischio



Misure Assolute di Rischio e Beneficio

- Number Needed to Treat (NNT) = $1/ARR$
 - Numero di pazienti da trattare per ottenere 1 beneficio terapeutico*
 - Al diminuire del NNT aumenta l'efficacia del trattamento
 - Number Needed to Harm (NNH) = $1/ARI$
 - Numero di pazienti da trattare per osservare 1 effetto avverso del trattamento*
 - All'aumentare del NNH e aumenta la sicurezza del trattamento
- * rispetto al braccio di controllo

- L'**NNT ideale è 1**, ovvero il riscontro di un successo per ogni paziente trattato
- Il **NNH ideale tende all'infinito** (assenza di eventi avversi)



Variabile di Risposta

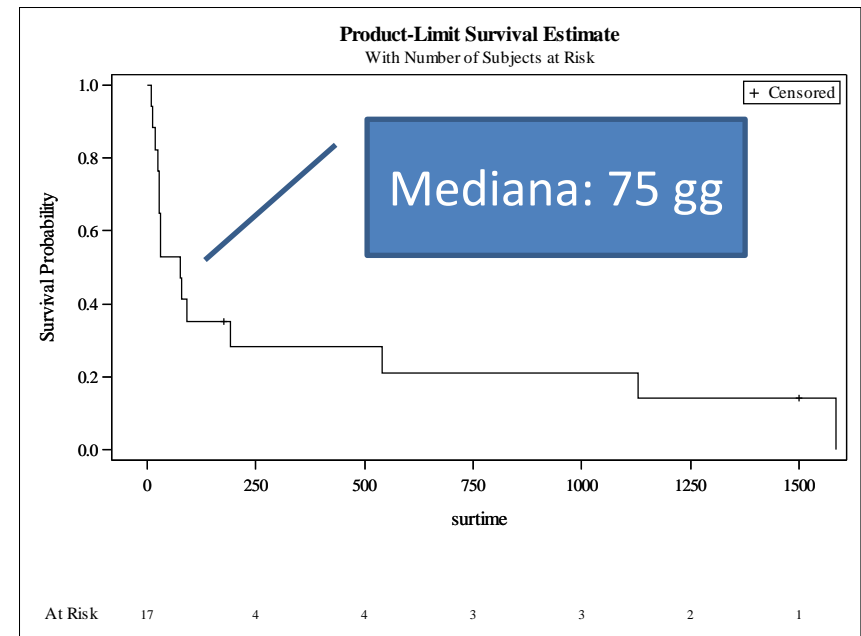
- di tipo **quantitativo**
 - assume uno spettro continuo di valori e viene misurata in riferimento a una scala a intervalli costanti.
- di tipo **qualitativo**
 - esprime categorie di risposta del tipo successo / insuccesso (di un trattamento somministrato).
- del tipo **“tempo a evento”**
 - rappresenta il tempo trascorso fino al verificarsi (o meno) di un evento.

Variabile di Tipo “Tempo a Evento”

- Tali risultati vengono quindi rappresentati come stima della funzione di sopravvivenza:
 - probabilità di sopravvivere oltre un determinato tempo, misurato dalla data di inizio dell'osservazione.
- NB: problema dei dati ‘censorizzati’

Costruire una curva di sopravvivenza

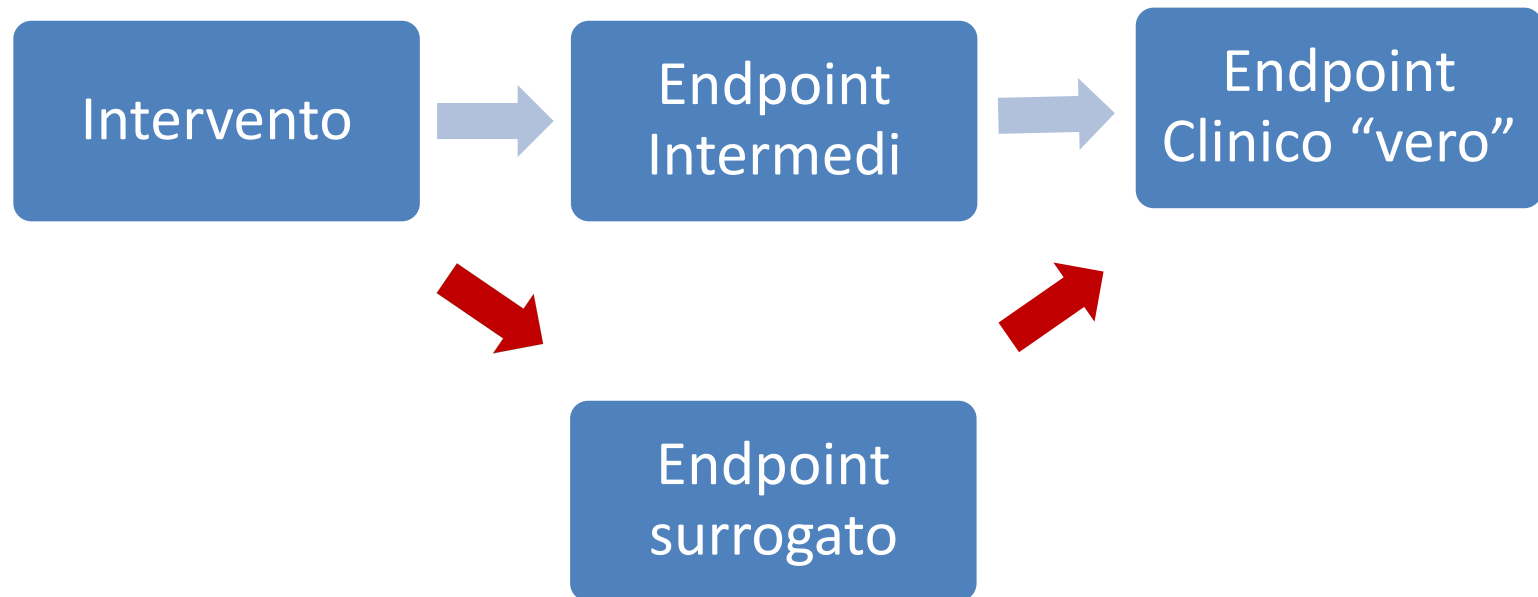
Tempi di risposta	Tempi troncati*	N° soggetti esposti a rischio	N° eventi terminali	Rischio istantaneo di "morte"	Probabilità cumulativa di sopravvivere t_{ij}
t_{ij}	t^*	n_j	d_j	$\lambda(t_{ij})$	\hat{P}_i
9		20	1	1/20 = .050	$(1 - 1/20) \times 1 = .9500$
13		19	1	1/19 = .053	$(1 - 1/19) \times .9500 = .8996$
20		18	1	1/18 = .055	$(1 - 1/18) \times .8996 = .8501$
26		17	1	1/17 = .059	$(1 - 1/17) \times .8501 = .7999$
27		16	1	1/16 = .062	$(1 - 1/16) \times .7999 = .7503$
28		15	1	1/15 = .067	$(1 - 1/15) \times .7503 = .7000$
30		14	1	1/14 = .071	$(1 - 1/14) \times .7000 = .6503$
32		13	2	2/13 = .154	$(1 - 2/13) \times .6503 = .5502$
75		11	1	1/11 = .091	$(1 - 1/11) \times .5502 = .5001$
79		10	1	1/10 = .100	$(1 - 1/10) \times .5001 = .4501$
91		9	1	1/9 = .111	$(1 - 1/9) \times .4501 = .4001$
	177*	8	0	0/8 = .0	$(1 - 0/8) \times .4001 = .4001$
193		7	1	1/7 = .143	$(1 - 1/7) \times .4001 = .3429$
541		6	1	1/6 = .167	$(1 - 1/6) \times .3429 = .2856$
1129		5	1	1/5 = .200	$(1 - 1/5) \times .2856 = .2285$
	1499*	4	0	0/4 = .0	$(1 - 0/4) \times .2285 = .2285$
1585		3	1	1/3 = .333	$(1 - 1/3) \times .2285 = .1524$



- Efficacia
 - Beneficio clinico per il paziente che può essere dimostrato per mezzo di miglioramenti su outcome clinici, quali
 - Sopravvivenza
 - Funzione
 - Sintomi
 - Endpoint surrogati ‘validati’
- Questi outcome sono utilizzati come endpoint di studi clinici accettati dagli enti regolatori per la valutazione di evidenza di efficacia.

- In casi particolari
 - In malattie life-threatening e/o senza opzioni terapeutiche è accettato l'uso di endpoint surrogati meno validati rispetto a quelli utilizzati per l'approvazione regolare, sui quali si dimostri un vantaggio
- L'approvazione accelerata può essere data, ma lo sponsor si deve fare carico di dimostrare in studi successivi l'efficacia sull'endpoint clinico.

Sostituisce e anticipa l'indicatore "vero"



Beneficio Clinico: Overall Survival

- Disegno
 - Indispensabile randomizzato, controllato
 - Non indispensabile il cieco
- Vantaggi
 - Accettato universalmente come misura diretta di beneficio
 - Misurabile facilmente e con precisione
 - Maggiore precisione nella valutazione indicatori secondari
- Svantaggi
 - Dimensioni grandi del campione
 - Diluizione di effetto per crossover
 - Morti non correlate alla patologia

Beneficio Clinico: Patient Reported Outcomes

- Disegno
 - Indispensabile randomizzato, controllato
 - Indispensabile il cieco
- Vantaggi
 - Punto di vista diretto del paziente come misura di beneficio clinico
- Svantaggi
 - Blinding difficilmente applicabile
 - Dati missing o incompleti
 - Significato clinico di piccoli cambiamenti non noto
 - Analisi multiple
 - Mancanza di strumenti validati

Risposta

- Disegno
 - Single Arm o RCTs
 - Blinding non essenziale / Blinded review raccomandata
- Vantaggi
 - Rispetto ad OS meno pazienti e minor durata
 - Effetti attribuibili al trattamento, non alla storia di malattia
 - La sua durata può rappresentare un beneficio clinico
- Svantaggi
 - Non è una misura diretta di beneficio
 - Non è una misura esaustiva di attività clinica

Progression Free Survival (ed altri EP intermedi)

- Disegno
 - Indispensabile randomizzato, controllato
 - Non indispensabile il cieco/blinded review raccomandata
- Vantaggi
 - Rispetto ad OS meno pazienti e minor durata
 - Include la misura della durata della malattia stabile
 - Non influenzato dal crossover o da terapie successive
 - Basato in genere su una valutazione oggettiva e quantitativa
- Svantaggi
 - Non validato come surrogato di OS in tutti i setting
 - Soggetto a bias
 - Il tempo di valutazione deve essere simile nei gruppi a confronto

Timing esami e tempo all'evento

