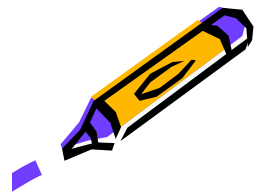




# VARIABLES EN ONCOLOGIA

Jordi Ginés  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Son Espases  
Palma, 6 de Junio 2018



# Beneficios potenciales de un nuevo tratamiento en Oncología

## Living longer

- Improved OS

- Improved surrogate of OS

  - DFS (when OS data are immature in adjuvant setting)

- Improved PFS

## Living better

- Improved quality of life

- Improved surrogate of quality of life

  - Improved PFS

- Reduced toxicity

# Tipos de medida de la respuesta en Oncología

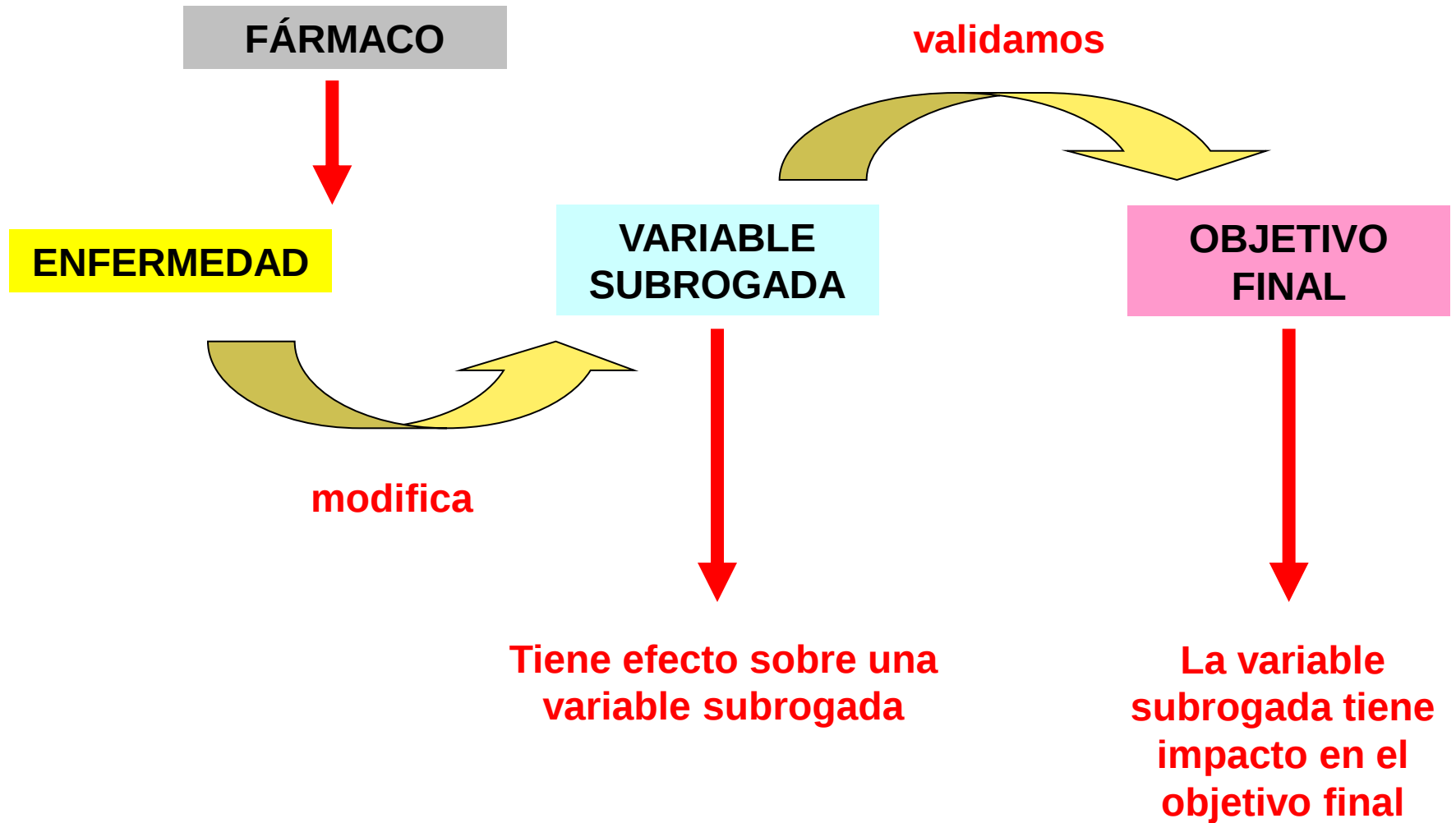
- Respuesta "inmediata" al tratamiento
  - TASA DE RESPUESTAS: Respuesta completa, respuesta parcial
  - Precisan ensayos de corta duración
  - Variable binaria (cualitativa): Riesgo Relativo, Odds Ratio
- Respuesta a "largo plazo": Miden la duración del efecto del tratamiento
  - SLE, SLP, TTP, SG
  - Precisan ensayos de mayor duración
  - Variables "Time-to-event": Tiempo transcurrido hasta un suceso: Hazard Ratio (HR)

# VARIABLE "*SUBROGADA*" \* EN ONCOLOGIA

- Variable correlacionada con la SG, o con cualquier otra variable, que sea clínicamente relevante para el paciente
- Depende del tipo de tumor
  - Neoplasias hematológicas vs. Tumores sólidos
- Escasa y compleja validación estadística
  - Requiere de EECC confirmatorios
- ¿Depende del tipo de tratamiento?
  - Nuevas terapias "dirigidas"

\*"SUSTITUTA"

# IMPORTANCIA DE LA VALIDACION



# TASA DE RESPUESTAS

- CRITERIOS OMS (1979-1981): Bidimensional
  - Relación directa entre reducción del tamaño tumoral y efecto del tratamiento. Se adopta la imagen como herramienta.
- CRITERIOS RECIST (2000): RECIST 1.0
- **CRITERIOS RECIST 1.1 (2009)**
  - Estandarizar criterios para medir la respuesta al tratamiento en tumores sólidos
  - Pruebas: TC, RM, PET
  - Lesiones medibles/no medibles
  - Selección lesiones diana/no diana

**RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors**  
Eisenhauer EA et al Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47

# MENSURABILIDAD

- MEDIBLE: Lesión > 10 mm  $\Phi$  mayor; > 15 mm  $\Phi$  eje corto en el caso de ganglio linfático. Medida unidireccional.
- NO MEDIBLE: Lo contrario. Además: Ascitis, derrames, linfangitis, metástasis óseas blásticas\*, enf. Leptomenígea, lesiones en zona radiadas/tratadas, carc. inflamatorio de mama

\*las metástasis óseas líticas o mixtas (líticas y blásticas) con componente de partes blandas se considerarán lesiones medibles cuando el componente de partes blandas cumpla la definición anterior de lesión medible

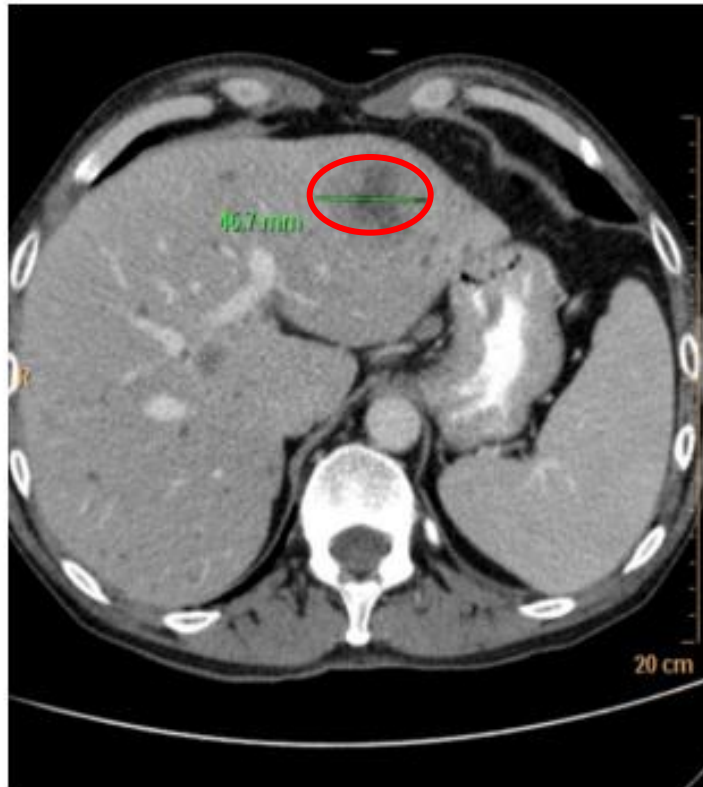
# RECIST 1.1

## Cambios respecto a RECIST 1.0

- **LESIONES DIANA:** Lesiones medibles\*, hasta un máximo de 5 en total (y no más de 2 por órgano afecto).
- Para hablar de **progresión en lesiones diana:** Aumento del 20% + Incremento absoluto de al menos 5 mm con respecto al valor inicial
- **LES. NO DIANA:** Resto de lesiones
- **ADENOPATIAS:** Valorables las que alcancen 10 mm de  $\Phi$  en su eje corto, pero sólo serán seleccionables como lesión diana si  $> 15$  mm
- Introduce el **PET** en la valoración de nuevas lesiones

\*lesiones representativas, reproducibles y bien definidas

Post-QT



Pre-QT



Metástasis hepática seleccionada como diana

# RECIST 1.1

| RESPUESTA                              | DEFINICIÓN RECIST 1.1                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evaluación de lesiones diana</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| RC                                     | Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de menos de 10 mm de eje corto                                                                                                                                                                                                                          |
| RP                                     | Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal                                                                                                                                                                        |
| PE                                     | Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la menor suma obtenida durante el seguimiento (incluido el estudio basal si ésta es la menor)<br>La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm<br>Aparición de una o más lesiones nuevas |
| EE                                     | No cumple ninguno de los criterios anteriores                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Evaluación de lesiones no diana</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| RC                                     | Desaparición de lesiones no diana y normalización de los marcadores tumorales                                                                                                                                                                                                                                  |
| PE                                     | Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes                                                                                                                                                                                                                                                      |
| No-RC / No-PE                          | Persistencia de una o más lesiones no diana y/o mantenimiento de los marcadores tumorales por encima del límite alto de la normalidad                                                                                                                                                                          |

# EJEMPLO

- Paciente con Adenocarcinoma de esófago estadio IV
- En el TAC inicial seleccionamos como diana
  - 2 metástasis hepáticas
  - 1 adenopatía traqueal > 15 mm
  - La suma total de los diámetros es de 90 mm
- Repetimos la misma operación para las lesiones diana después del primer ciclo de QT
  - La suma total de los diámetros es de 117 mm
- En nuestro caso:  $117 - 90 / 90 \times 100 = 30\%$  de aumento de las lesiones con respecto al inicio del tratamiento



PROGRESION DE LA ENFERMEDAD

# CATEGORIZACIÓN FINAL DE LA RESPUESTA

| Lesiones Diana | Lesiones no diana | Lesiones nueva aparición | RESPUESTA FINAL |
|----------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| RC             | RC                | No                       | RC              |
| RC             | No-RC o No-PE     | No                       | RP              |
| RC             | NE                | No                       | RP              |
| RP             | No-PE o NE        | No                       | RP              |
| EE             | No-PE o NE        | No                       | EE              |
| NE             | No-PE             | No                       | NE              |
| PE             | Cualquiera        | Si o No                  | PE              |
| Cualquiera     | PE                | Si o No                  | PE              |
| Cualquiera     | Cualquiera        | Si                       | PE              |

(RC respuesta completa, RP respuesta parcial, EE enfermedad estable, PE progresión de enfermedad, NE no evaluable)

# VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

## LIMITACIONES OMS-RECIST

- Se basa únicamente en el tamaño de las lesiones
- No siempre reducción del tamaño significa respuesta al tumor (ITKs, antiangiogénicos)
- Pueden producirse respuestas después de un incremento inicial de carga tumoral ("pseudoprogresión") → Inmunoterapia
- No tiene en cuenta los cambios provocados por la necrosis, hemorragia o degeneración mixoide (disminución de la densidad de las lesiones)

# CRITERIOS CHOI

| RESPUESTA | DEFINICIÓN CHOI                                                                                                                                                                                                                |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RC        | Desaparición de todas las lesiones<br>No lesiones nuevas                                                                                                                                                                       |
| RP        | Disminución de al menos el 10% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones <u>diana o descenso mayor de 15 UH en la densidad tumoral</u><br>No lesiones nuevas<br>No progresión evidente de lesiones no medibles       |
| PE        | Aumento de al menos el 10% en el tamaño de las lesiones <u>diana sin variación en la densidad tumoral</u><br>Aparición de lesiones nuevas<br>Aparición de nódulos intratumorales nuevos o aumento del tamaño de los existentes |
| EE        | No cumple ninguno de los criterios anteriores                                                                                                                                                                                  |

## Criterios de Respuesta a Imatinib en los pacientes con GIST

UH: Unidades Hounsfield: Escala cuantitativa utilizada en los estudios de TAC. Describe diferentes niveles de radiodensidad de los tejidos humanos

# TASA DE RESPUESTAS

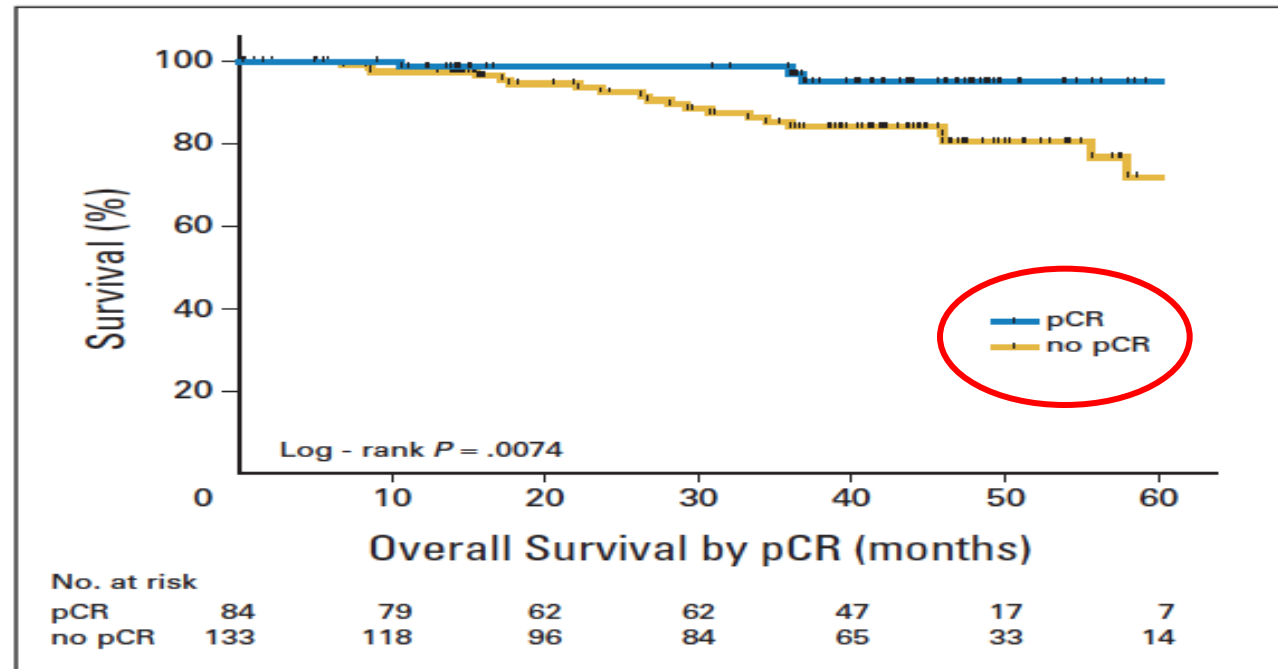
## VENTAJAS

- Fácil de medir
- Permite estimar de forma rápida el beneficio de un tratamiento
- Variable muy útil en:
  - Ensayos Fase II clásicos: 1 rama
  - Terapias neoadyuvantes
    - Preservación de la mama. Relación RCp-SG
    - Un aumento de la TR permite una resección de las metástasis hepáticas (CCRm) y mayor probabilidad de resecciones R0 (márgenes histológicos libres). En estos casos, existe una relación entre beneficio clínico y aumento de la SG.

RCp = Respuesta completa patológica

# Pathologic Complete Response (pCR) After Neoadjuvant Chemotherapy Plus Trastuzumab Predicts Favorable Survival in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Overexpressing Breast Cancer: Results From the TECHNO Trial of the AGO and GBG Study Groups

217 patients  
T ≥ 2 cm/infl.  
Breast conserv.  
64%



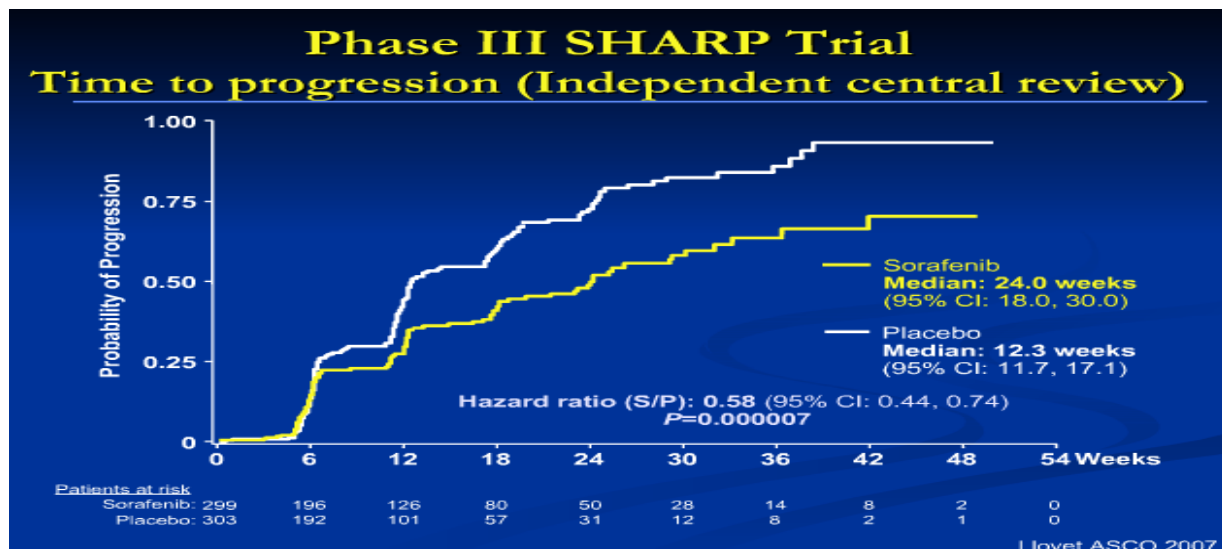
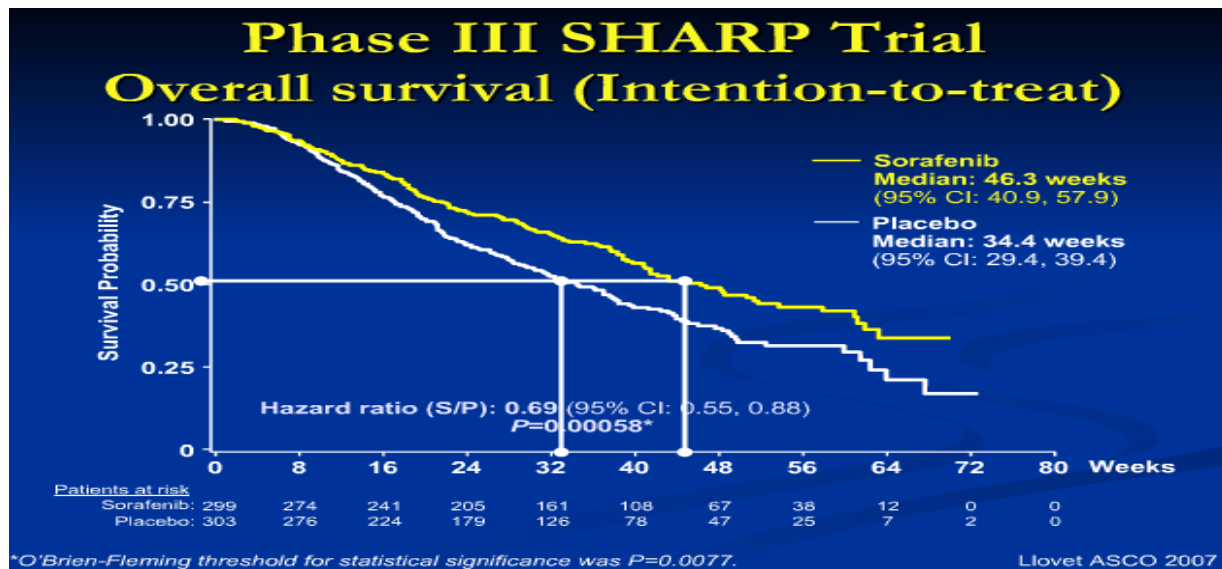
**Fig 3.** Overall survival in patients with pathologic complete response (pCR; blue) and without pCR (gold).

pCR: No residual invasive tumor in breast and lymphatic tissue  
Neoadjuvant CT: EC x 4 → PH x 4 before surgery → adjuvant H x 1 year

# TASA DE RESPUESTAS

## INCONVENIENTES-CONTROVERSIAS

- En general, no es una buena variable subrogada
- Elevada variabilidad entre ensayos fase II y fase III
- Elevado sesgo de evaluación
  - Depende del observador
  - Limitaciones de las técnicas de imagen: Densidad tumoral
  - ¿Diferenciación entre tejido tumoral viable o tejido necrosado?
- No todas las lesiones son medibles
- No indica duración ni calidad de la respuesta
- No aplicable en ensayos de QT adyuvante
- Fármacos Citostáticos vs. Citotóxicos
  - Algunas de las nuevas terapias dirigidas frente a dianas moleculares producen solamente estabilizaciones de la enfermedad (inhiben el crecimiento del tumor pero no necesariamente disminuyen su tamaño)
- ¿INMUNOTERAPIA?



Phase III, multicentric, double-blind, placebo controlled trial  
 602 patients with advanced hepatocellular carcinoma who had not received previous systemic treatment  
**Sorafenib vs. Placebo**

# Response Assessment

|                              | Sorafenib | BSC    |
|------------------------------|-----------|--------|
| CR (%)                       | 0         | 0      |
| PR (%)                       | 2.3       | 0.7    |
| SD (%)                       | 71        | 67     |
| PD (%)                       | 18        | 24     |
| Progression free at 4 months | 62%       | 42%    |
| Duration of treatment        | 23 wks    | 19 wks |

Sorafenib obtiene beneficio en SG y Tiempo hasta la progresión radiológica a pesar de no demostrar beneficio significativo en la tasa de respuestas

**¿Debemos utilizar otros criterios para evaluar la efectividad?**

**TP ó TR + TP:** Detectar de forma precoz una nula o escasa actividad del fármaco → cierre precoz del ensayo → ahorro costes

**¿Debemos cambiar el diseño de los nuevos Ensayos Clínicos?**

**Fase II aleatorizados:** Diseñados de forma explícita para permitir una selección rápida y más eficaz de tratamientos prometedores → Fase III

# Patrones de respuesta a Ipilimumab en melanoma avanzado: asociados a una supervivencia favorable

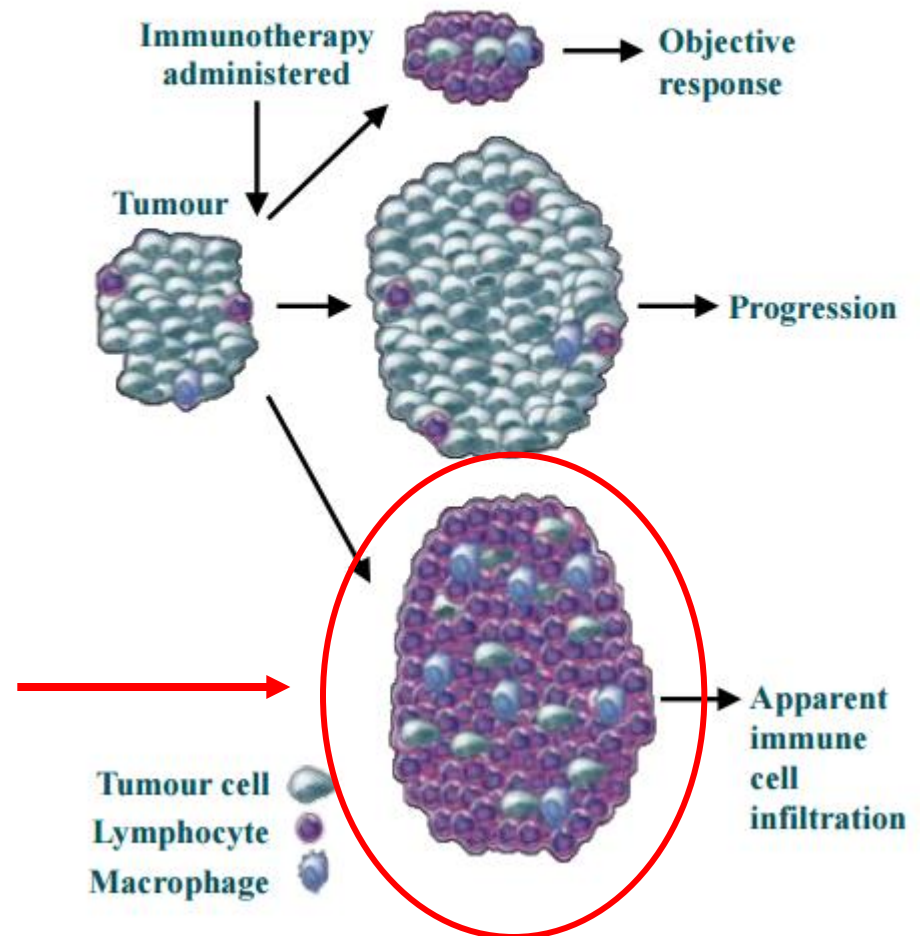
- 1) Disminución del tamaño de las lesiones diana, sin lesiones nuevas
- 2) Enfermedad estable duradera (seguida en algunos pacientes por una disminución lenta y constante de la carga tumoral total)
- 3) Respuesta después de un aumento de la carga tumoral total: "Pseudoprogresión"
- 4) Respuesta en presencia de nuevas lesiones

**Respuestas No-Convencionales**

# Immune checkpoint inhibitors:

## ¿Cuál es la explicación de los diferentes patrones de respuesta?

- Metastatic tumours mainly comprise tumour cells and stromal cells
- After receiving immunotherapy, the size of metastatic lesions can:
  - Decrease in patients with an objective response
  - Increase in patients with progressive disease
  - Become heavily infiltrated by immune and inflammatory cells resulting in apparent tumour growth



Ribas A, et al. *Clin Cancer Res* 2009;15:7116–7118

**"PSEUDOPROGRESIÓN"**

# Respuesta después de un aumento de la carga tumoral total

**D**

Baseline (Day 0)



Week 12 (Day 84)



Week 16 (Day 112)



Week 72 (Day 503)



# Criterios de Respuesta relacionados con la Inmunidad (CRri)

- La inmunoterapia induce un nuevo patrón de respuesta antitumoral que puede no ser detectada por los criterios de la OMS o RECIST
  - Limitaciones OMS-RECIST
  - Se basan únicamente en el tamaño de las lesiones
- La necesidad de captar, en su totalidad, el beneficio clínico de este tipo de fármacos ha llevado al desarrollo de nuevos criterios de respuesta: Criterios de Respuesta relacionados con la Inmunidad (CRri)

# Immune-related response criteria (irRC)

## Three main principles

- Tumour burden: devalues the importance of each target lesion in favour of the "quantity" of disease
- Confirmation: any response, other than stable disease, requires to be confirmed by a consecutive assessment at least 4 weeks after first documentation
- New lesions: do not necessarily represent PD. They must be included into the whole tumour burden and their significance is subordinate to the following confirmation

Wolchok J et al. Clin Cancer Res 2009;15(23):7412-20  
Postow MA et al. J Clin Oncol 2015;33(17): 1974-82  
Merlano M et al. ESMO Open 2016

# Immune-related response criteria

## Three main principles

- New measurable lesions
  - RECIST 1.1: Always represent PD
  - irRC: Incorporated into tumour burden. Do not define progression (but preclude irCR)

Wolchok J et al. Clin Cancer Res 2009;15(23):7412-20  
Postow MA et al. J Clin Oncol 2015;33(17): 1974-82  
Merlano M et al. ESMO Open 2016

# Proposed approach

- Use of unidimensional measurements and adoption of modified irRECIST criteria

Summary of measurement and response assessment approaches for bidimensional and unidimensional assessment based on irRC

|                             | Bidimensional assessment (the original irRC [7])                                                                                              | Unidimensional assessment                                                                               |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Measurable lesions          | ≥5×5 mm by bidimensional measurements                                                                                                         | ≥10 mm in the longest diameter                                                                          |
| Measurement of each lesion  | The longest diameter × the longest perpendicular diameter (cm <sup>2</sup> )                                                                  | The longest diameter (cm)                                                                               |
| The sum of the measurements | The sum of the bidimensional measurements of all target lesions and new lesions if any                                                        | The sum of the longest diameters of all target lesions and new lesions if any                           |
| Response assessment         | PD: ≥25% increase from the nadir<br>PR: ≥50% decrease from baseline<br>CR: Disappearance of all lesions                                       | PD: ≥20% increase from the nadir<br>PR: ≥30% decrease from baseline<br>CR: Disappearance of all lesions |
| New lesions                 | The presence of new lesion(s) does not define progression. The measurements of the new lesion(s) are included in the sum of the measurements. |                                                                                                         |
| Confirmation                | Confirmation by two consecutive observations not less than 4 weeks apart was required for CR, PR and PD                                       |                                                                                                         |

After initial evidence of radiologic progression, treatment may be continued until progressive disease is confirmed by imaging performed 4 weeks later

# Proposed approach

- “In general, we favor to continued use of conventional RECIST as a primary response evaluation system for I-O trials, with the addition of irRECIST where feasible as a secondary assessment, until there are data across tumor types and I-O agents correlating irRECIST with long-term efficacy outcomes including OS”
- The irRC have been validated in ipilimumab-treated patients; however, the generalizability of these endpoints in other types is, as yet, uncertain

# ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

- Supervivencia global (SG) ("gold estandar")
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE)
- Supervivencia libre de progresión (SLP)
- Tiempo hasta la progresión (TTP)
- Tiempo hasta el fallo del tratamiento

# SLE/SLP como "*surrogate endpoints*"

## • Ventajas

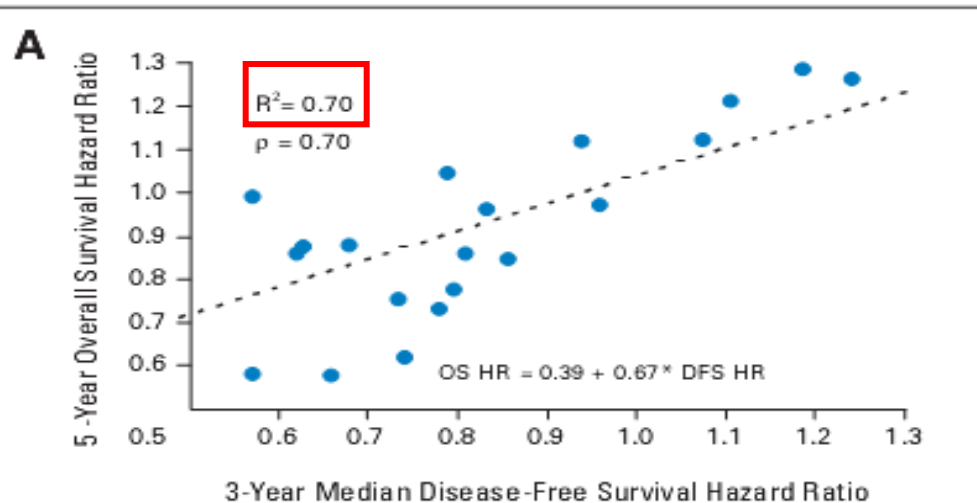
- Requieren menor tamaño de muestra y menor seguimiento para detectar diferencias
- Ahorra costes y permite que el fármaco llegue antes al paciente. Acelera el proceso de aprobación de nuevos fármacos
- No se ven afectadas por el "crossover" o por las terapias de segunda línea

## • Desventajas

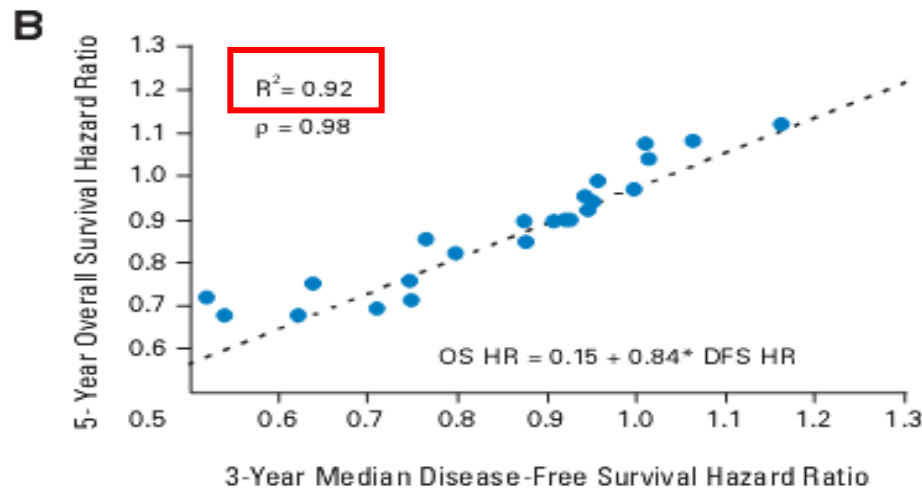
- Sujetas a la interpretación de los investigadores (sesgo)
- Su definición puede variar de un ensayo a otro
- No están suficientemente validadas como sustitutos indirectos de la SG en todas las neoplasias
- Se prefiere el "cegado" y se recomienda la revisión por parte de comités independientes

# End Points for Colon Cancer Adjuvant Trials: Observations and Recommendations Based on Individual Patient Data From 20,898 Patients Enrolled Onto 18 Randomized Trials From the ACCENT Group

II



III



- 1) DFS after 2 or 3-years median follow-up are excellent predictors of 5-year OS
- 2) The association between 3-year DFS and 5-year OS was greater for stage III
- 3) DFS outcomes are appropriate for trials in which the majority of patients are stage III
- 4) DFS after 2 or 3-years median follow-up should be considered as the primary end point in future colon adjuvant trials

## ACCENT update: 6 adjuvant trials added

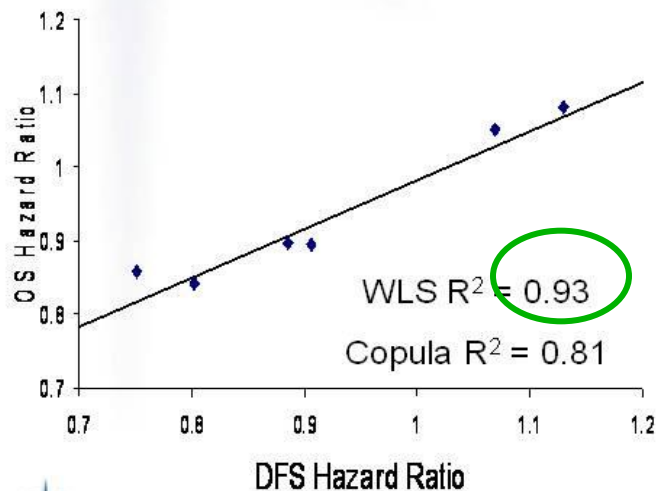
| Trial       | Accrual Period | # patients | Experimental treatment arm | % stage III |
|-------------|----------------|------------|----------------------------|-------------|
| MOSAIC      | 1998-01        | 2246       | FOLFOX4                    | 60          |
| X-ACT       | 1998-01        | 1987       | Capecitabine               | 100         |
| NSABP C-06  | 1997-99        | 1557       | Uracil/tegafur             | 53          |
| NSABP C-07  | 2000-02        | 2434       | FLOX                       | 71          |
| CALGB 89803 | 1999-01        | 1264       | IFL                        | 100         |
| PETACC-3    | 2000-02        | 3188       | FOLFIRI                    | 71          |

- Total addition 12,676 new patients
- Median follow-up on living patients: 6 years
- Median survival following recurrence: 20 months



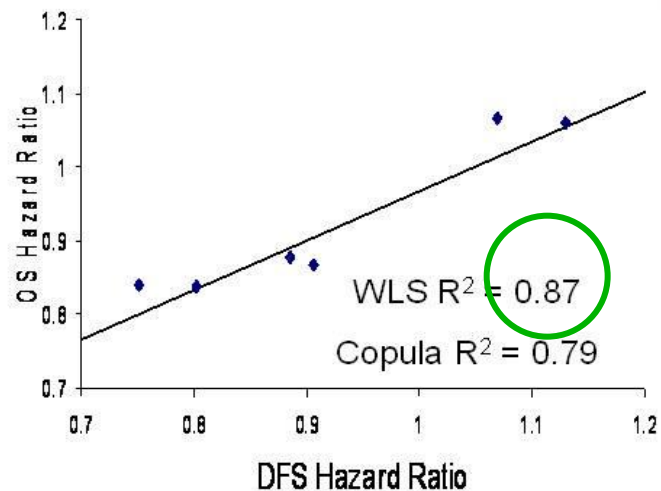
## Stage III within trial HR 3 year DFS v 5 & 6 year OS

Stage III only - 3 Year DFS v. 5  
Year OS



NCCTG

Stage III only - 3 Year DFS v. 6  
Year OS



Sargent DJ et al. Eur J Cancer 2011;47(7):990-6.

# Review of meta-analyses evaluating surrogate endpoints for overall survival in oncology

|                             | Surrogate Endpoint                          | Conclusion                                                                                                                                                       |
|-----------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Colorectal Cancer</b>    | DFS (adjuvant)<br>PFS (advanced/metastatic) | Valid surrogate<br>Valid surrogate                                                                                                                               |
| <b>Ovarian Cancer</b>       | PFS                                         | Wide acceptance as a suitable surrogate endpoint in Phase III trials for the first-line treatment of metastatic ovarian cancer                                   |
| <b>Breast Cancer</b>        | DFS, ORR, TTP, PFS                          | Evidence inadequate to fully support the use of progression endpoints as surrogates for OS (the correlations are too weak and the predictions are too uncertain) |
| <b>Lung Cancer</b>          | PFS (SCLC)<br>RR, TTP, PFS (NSCLC)          | SCLC: Strong correlation between PFS and OS (caution)<br>NSCL: Low Correlation                                                                                   |
| <b>Renal cell carcinoma</b> | PFS                                         | Limited evidence                                                                                                                                                 |
| <b>Prostata Cancer</b>      | PFS (castrate resistant, advanced)          | Low correlation between PFS and OS                                                                                                                               |

# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION INCONVENIENTES

- Sesgo de evaluación
  - Subjetividad del evaluador: Investigador vs Comité Revisión Central
- Definición del concepto de progresión
- Frecuencia y métodos de monitorización y seguimiento
  - ¿TAC cada 2 o cada 6 meses?
  - Número y localización de las lesiones evaluadas

# Criterios de Respuesta relacionados con la Inmunidad

- La inmunoterapia induce un nuevo patrón de respuesta antitumoral que puede no ser detectada por los criterios de la OMS o RECIST

- 
- Variables como la SLP pueden subestimar su efecto si va asociada a una estabilización prolongada de la enfermedad o a la aparición de respuestas no-convencionales

- La necesidad de captar, en su totalidad, el beneficio clínico de este tipo de fármacos ha llevado al desarrollo de nuevos criterios de respuesta: Criterios de Respuesta relacionados con la Inmunidad (CRri)

# CheckMate 025: Phase III Trial of Nivolumab vs Everolimus in Pretreated Advanced RCC

- Randomized, open-label phase III study

Pts with locally advanced or metastatic RCC with clear-cell component, KPS  $\geq$  70%, prior antiangiogenic therapy, progression on or after most recent therapy  
(N = 821)



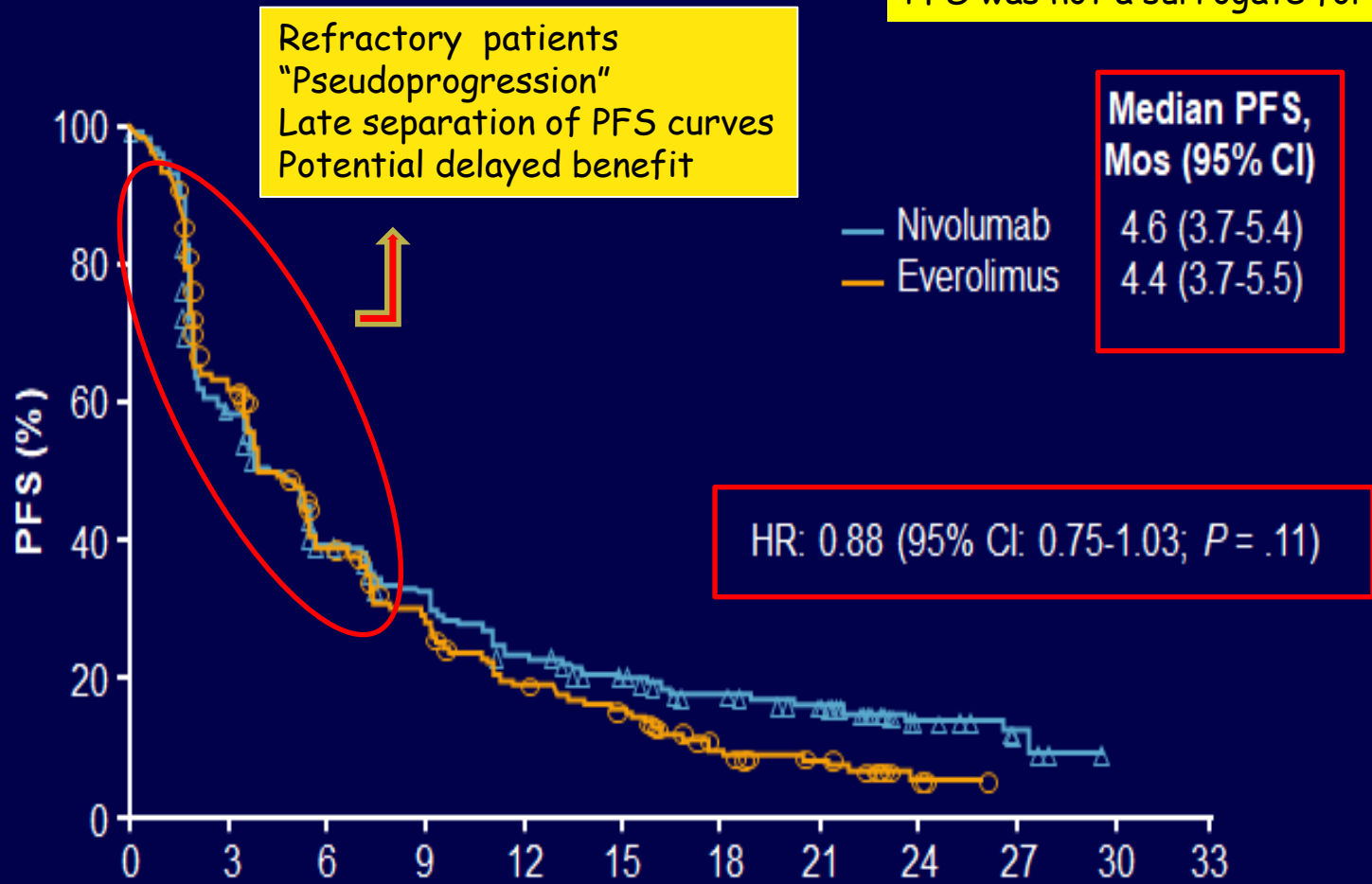
**Nivolumab**  
3 mg/kg IV Q2W  
(n = 410)

**Everolimus**  
10 mg PO QD  
(n = 411)

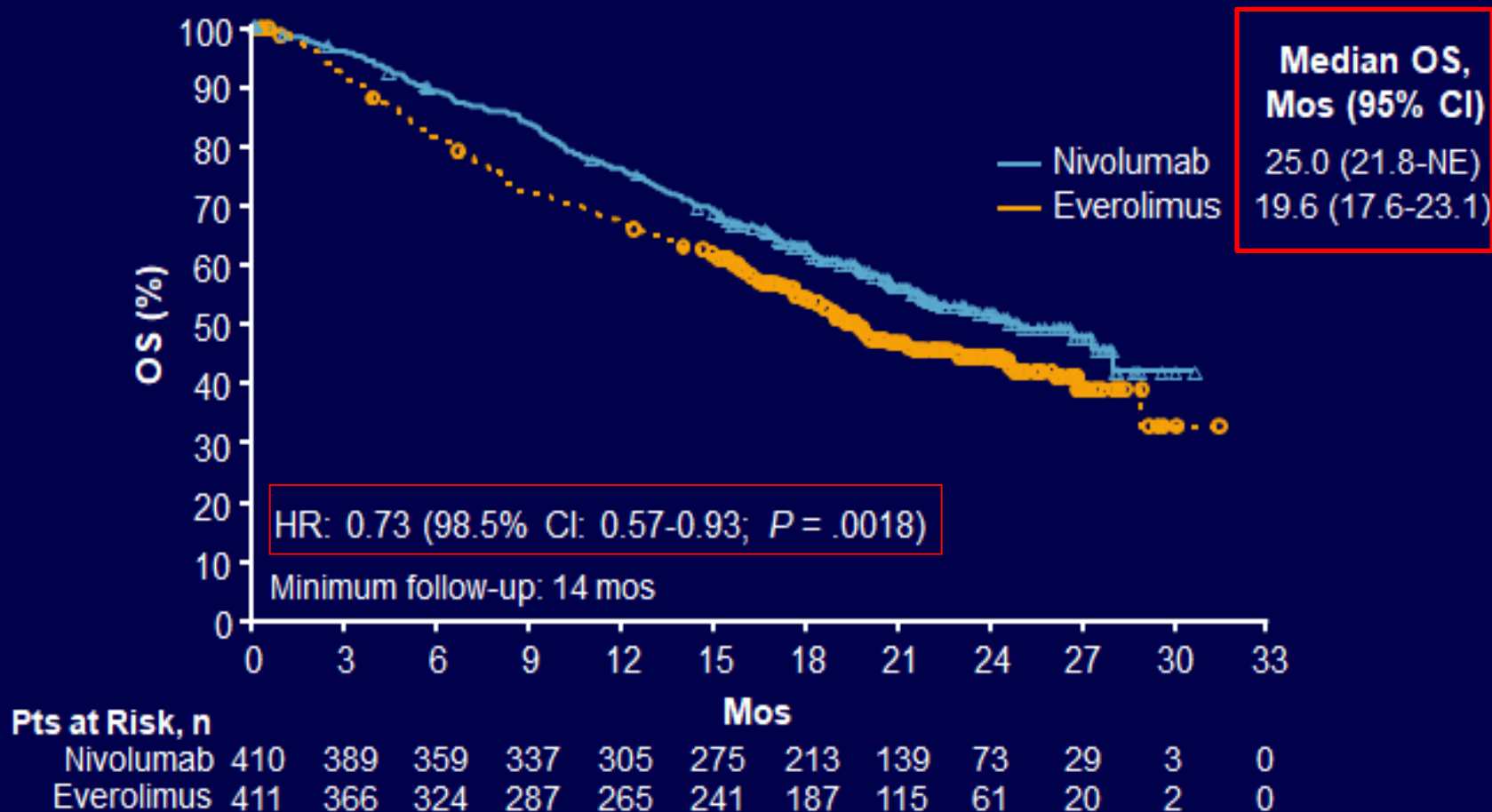
*Until PD  
or unacceptable  
toxicity*

- Primary endpoint: OS
- Secondary endpoints: PFS, ORR, DoR, safety
- Study stopped early after preplanned interim analysis showed superior OS benefit

# CheckMate 025: PFS



# CheckMate 025: OS

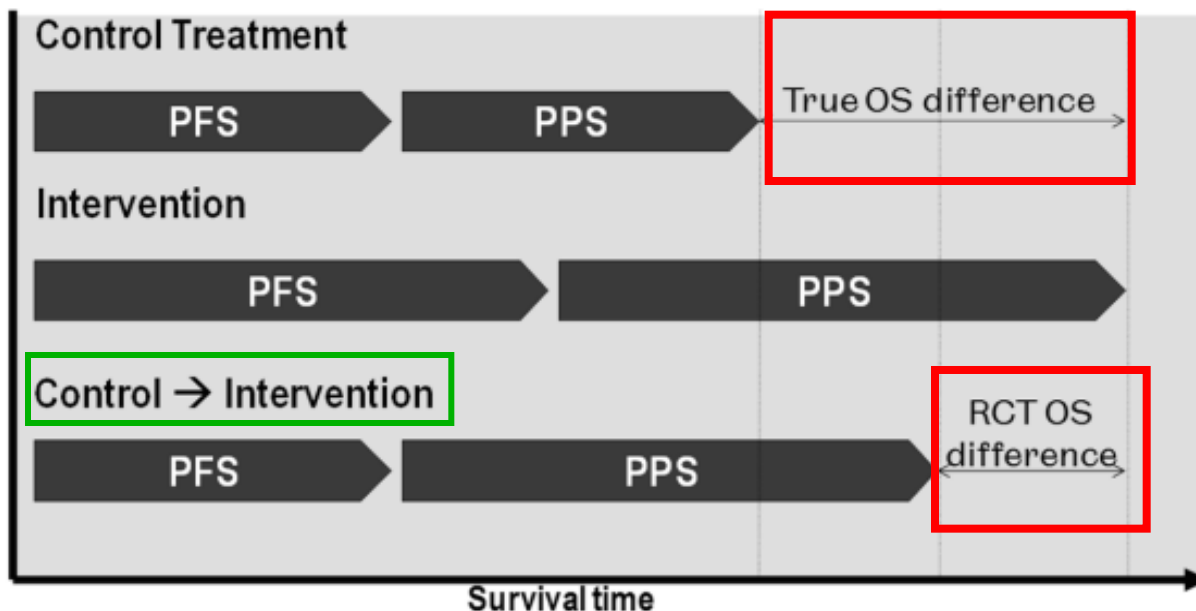


# SUPERVIVENCIA GLOBAL

- Sigue siendo el "gold standard"
- No es ambigua
- Beneficio clínico directo para el paciente
- No está sujeta a sesgos por parte del investigador
- Requiere de seguimiento prolongado y mayor número de pacientes
- Puede verse afectada por los tratamientos posteriores o por el "crossover"

# The potential impact of treatment switching

$$OS = PFS + PPS \text{ (Postprogression Survival)}$$

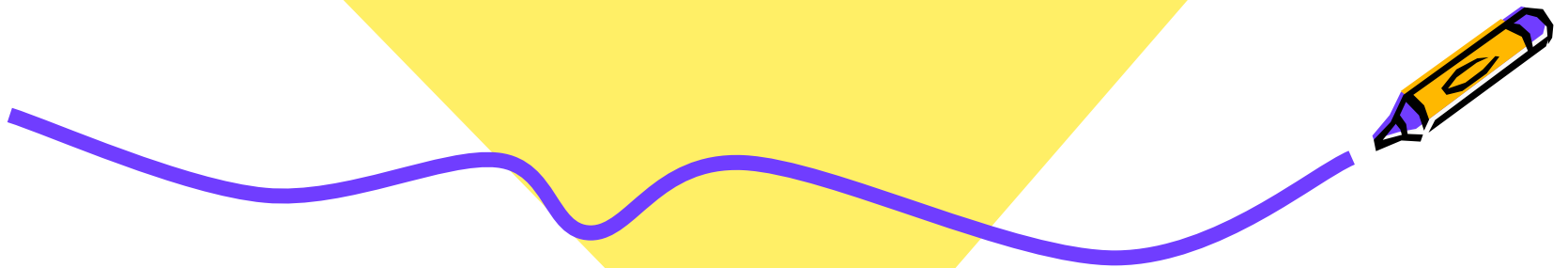


Notes: PFS = Progression Free Survival; PPS = Post Progression Survival; OS = Overall Survival; RCT = Randomised Controlled Trial

Latimer R and Abrams KR (NICE, July 2014)



Sigue la controversia....



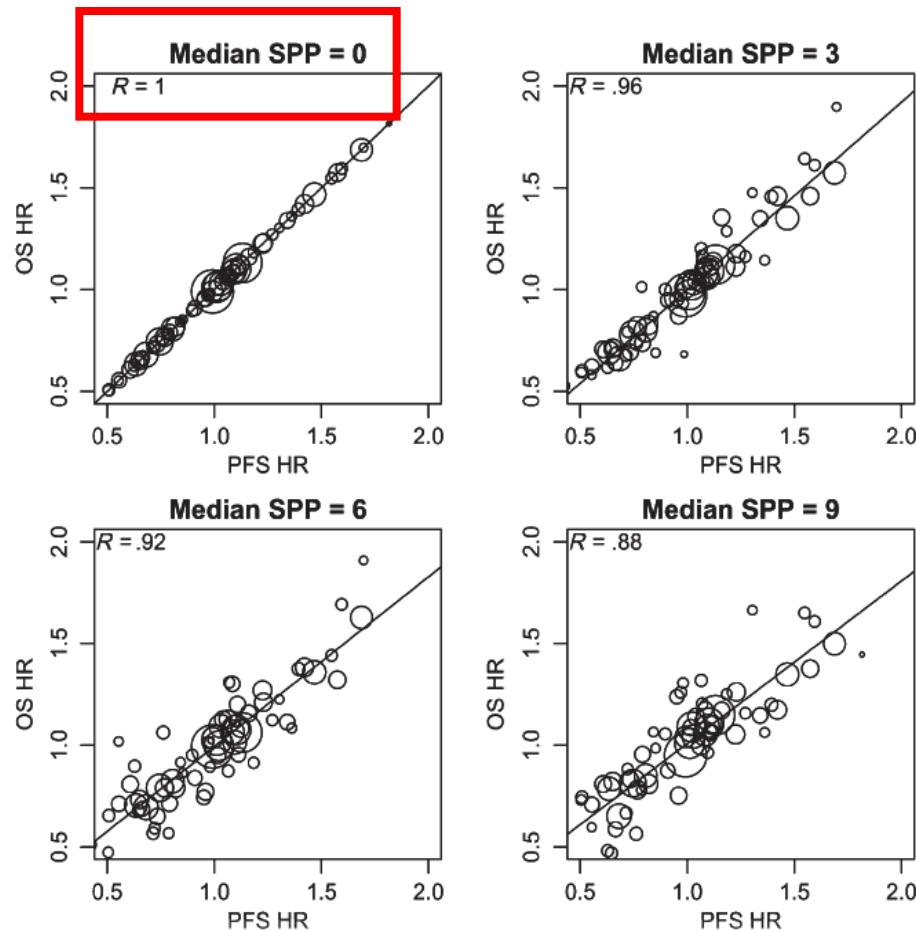
# Detecting an OS Benefit that is Derived from PFS

$$\text{OS} = \text{PFS} + \text{PPS (Postprogression Survival)}$$

- *The continuation strategy at the time of progression is not randomized: receiving no additional therapy, crossing to another treatment arm, switching to another regimen....*
- *All continuation strategies are biased*
- *The heterogeneity and lack of randomization in postprogression strategies make it difficult to compare the original regimens on the basis of OS*

# Association between PFS and OS for a single simulation of 67 trials

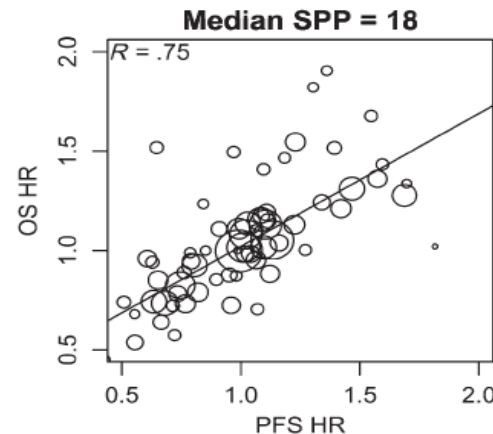
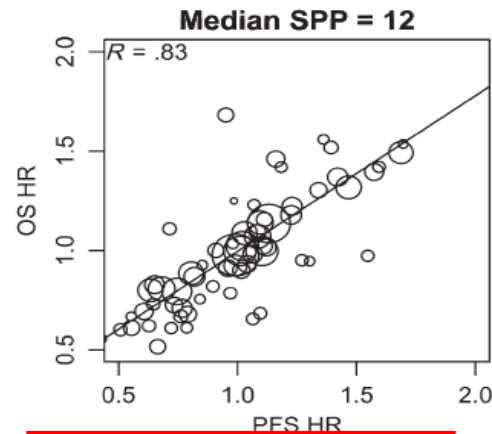
Median Survival Postprogression (SPP) times were allowed to vary (0,3,6,9,12,18 and 24 months)



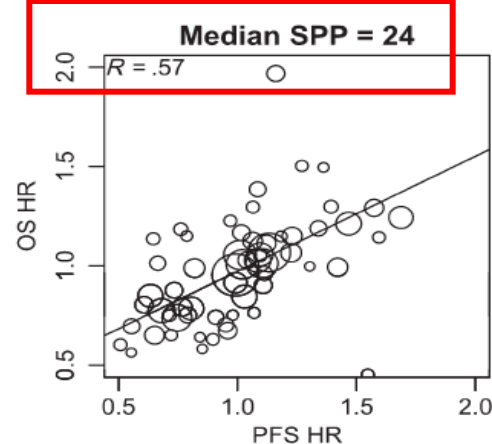
Assumption: No treatment difference in SPP

# Association between PFS and OS for a single simulation of 67 trials

Median Survival Postprogression (SPP) times were allowed to vary (0,3,6,9,12,18 and 24 months)



Assumption: No treatment difference in SPP



"OS is a reasonable primary endpoint when median SPP is short, perhaps less than 6 months, but is too high a hurdle when median SPP is long, such as when median SPP is longer than 12 months"

# Probability of finding a statistically significant benefit in OS depending on the observed *p* value for PFS\*

| Median SPP, mo | Probability    |                |                |                 |
|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                | <i>P</i> = .05 | <i>P</i> = .03 | <i>P</i> = .01 | <i>P</i> = .001 |
| 2              | 0.33           | 0.46           | 0.75           | 0.97 ←          |
| 4              | 0.23           | 0.29           | 0.46           | 0.73            |
| 6              | 0.18           | 0.23           | 0.33           | 0.54            |
| 8              | 0.15           | 0.19           | 0.27           | 0.43            |
| 10             | 0.13           | 0.15           | 0.22           | 0.35            |
| 12             | 0.12           | 0.14           | 0.19           | 0.30 ←          |
| 14             | 0.11           | 0.13           | 0.17           | 0.26            |
| 16             | 0.10           | 0.12           | 0.15           | 0.23            |
| 18             | 0.09           | 0.11           | 0.14           | 0.21            |
| 20             | 0.08           | 0.11           | 0.13           | 0.20            |
| 22             | 0.08           | 0.11           | 0.13           | 0.19            |
| 24             | 0.08           | 0.10           | 0.12           | 0.18 ←          |

\*This probability depends on the median SPP (added to PFS) and on the observed *p* value effect for PFS. Median PFS in the control treatment arm was 6 months

# Consistent Benefit with Bevacizumab-Based Therapy: Significant Improvement in PFS

## First-line MBC

|                        | E2100               |      | AVADO               |     | RIBBON-1 (Cape)     |     | RIBBON-1 (Tax/Anthra) |     |
|------------------------|---------------------|------|---------------------|-----|---------------------|-----|-----------------------|-----|
|                        | Non-BV              | BV   | Non-BV              | BV* | Non-BV              | BV  | Non-BV                | BV  |
| Median PFS, mo         | 5.8                 | 11.3 | 7.9                 | 8.8 | 5.7                 | 8.6 | 8.0                   | 9.2 |
| Stratified HR (95% CI) | 0.48<br>(0.39-0.61) |      | 0.62<br>(0.48-0.79) |     | 0.69<br>(0.56-0.84) |     | 0.64<br>(0.52-0.80)   |     |
| p-values               | p<0.0001            |      | p=0.0003            |     | p=0.0002            |     | p<0.0001              |     |

BV=bevacizumab, Cape=capecitabine, Tax/Anthra=taxane/anthracycline.

\* 15 mg/kg cohort.

# No Statistically Significant Difference in OS

## First-line MBC

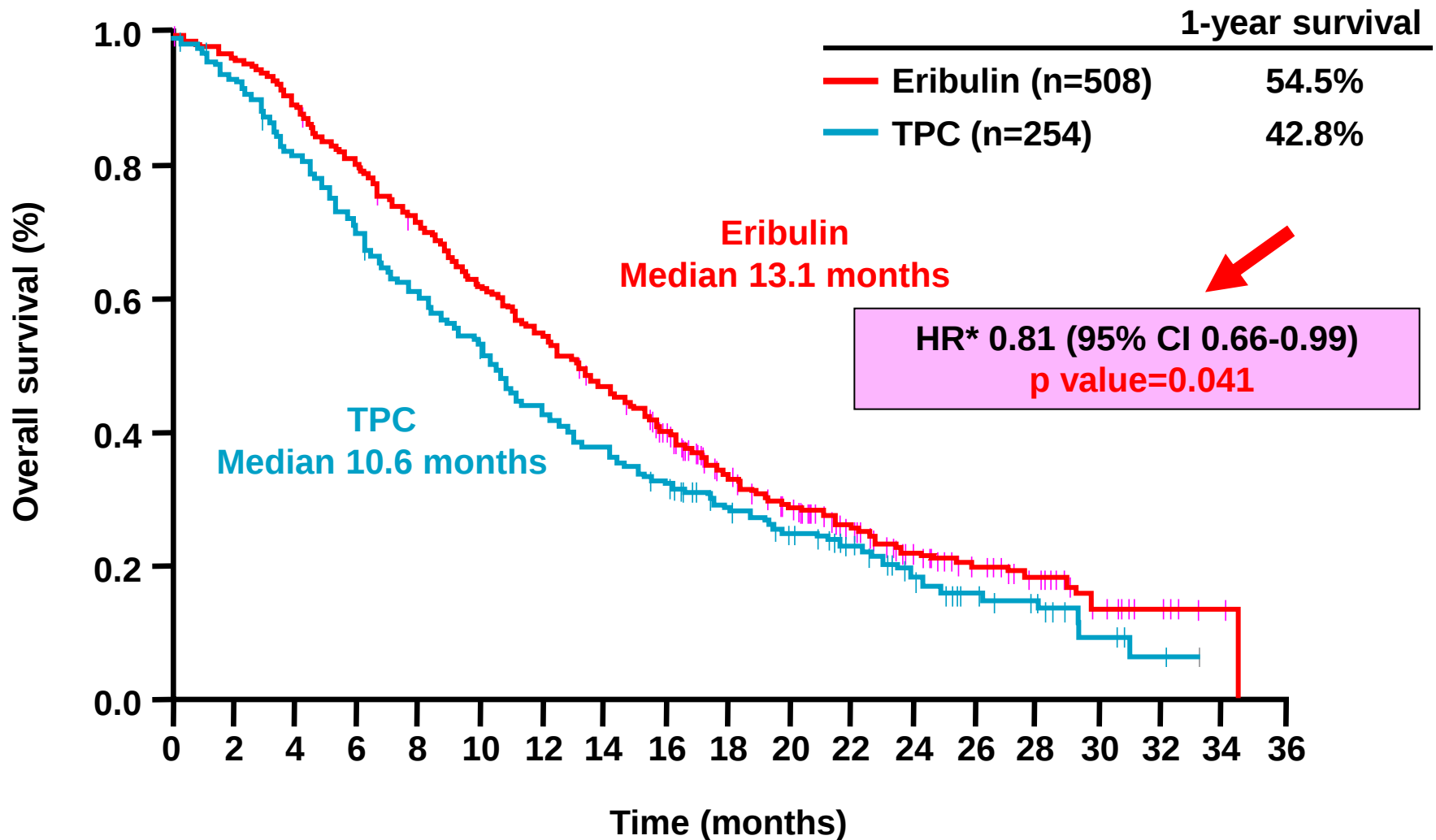
|                        | E2100  |      | AVADO  |      | RIBBON-1<br>(Cape) |      | RIBBON-1<br>(Tax/Anthra) |      |
|------------------------|--------|------|--------|------|--------------------|------|--------------------------|------|
|                        | Non-BV | BV   | Non-BV | BV*  | Non-BV             | BV   | Non-BV                   | BV   |
| Median OS, mo          | 24.8   | 26.5 | 31.9   | 30.2 | 21.2               | 29.0 | 23.8                     | 25.2 |
| Stratified HR (95% CI) | 0.87   |      | 1.03   |      | 0.85               |      | 1.03                     |      |
| p-values               | P=0.14 |      | P=0.85 |      | P=0.87             |      | P=0.83                   |      |

BV=bevacizumab, Cape=capecitabine, Tax/Anthra=taxane/anthracycline.

\* 15 mg/kg cohort.

# EMBRACE: OS (ITT Population)

Heavily treated patients with MBC: Median 4 prior CT regimens

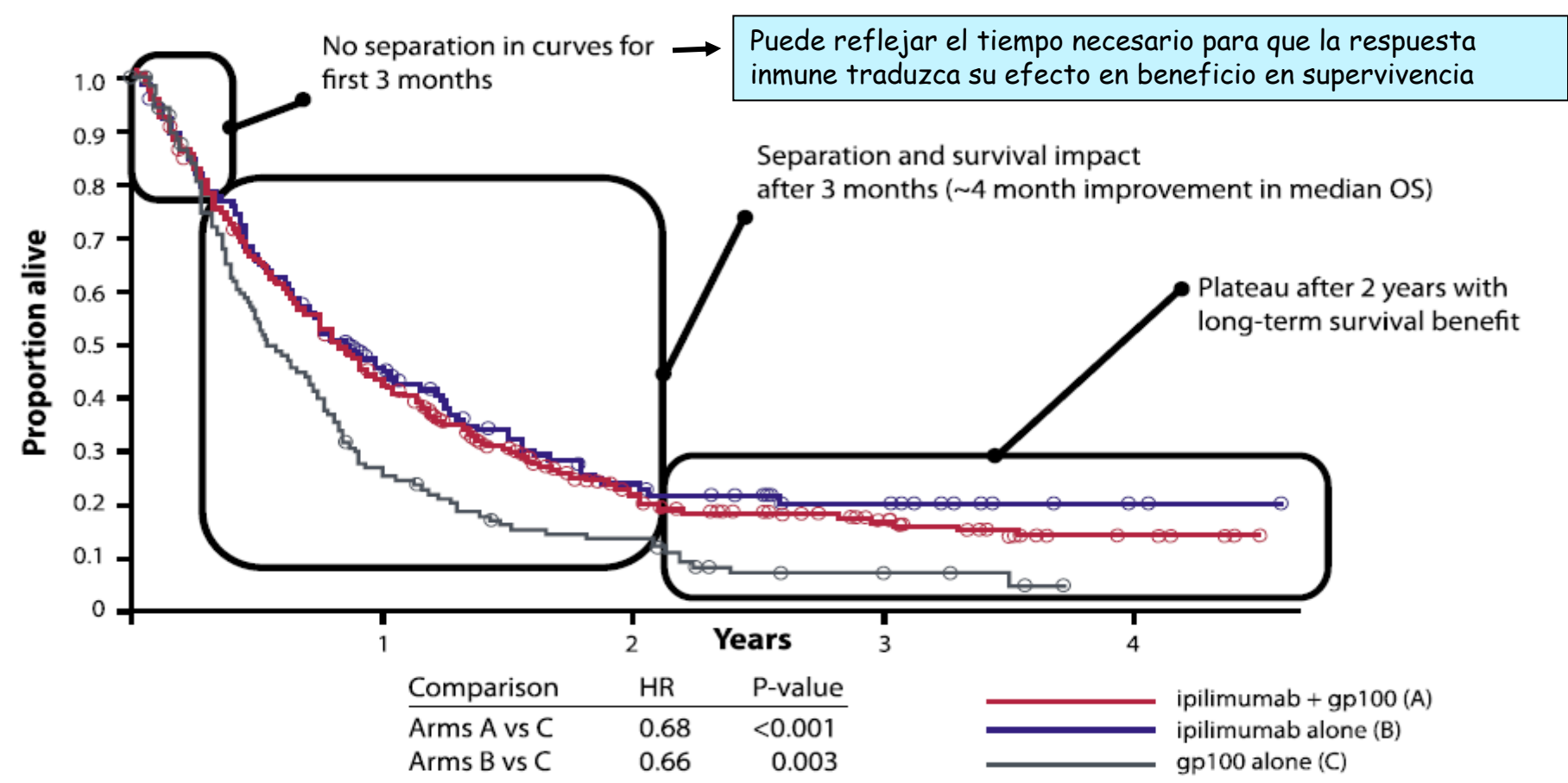


# ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Diferencias entre Inmunoterapia y Terapias Convencionales:

1. Separación tardía de las curvas de supervivencia
2. "Largos supervivientes"

# KAPLAN-MEIER ANALYSIS OF OVERALL SURVIVAL IN STUDY MDX010-20



# Diferentes Alternativas Terapéuticas pueden requerir Diferentes “Endpoints”

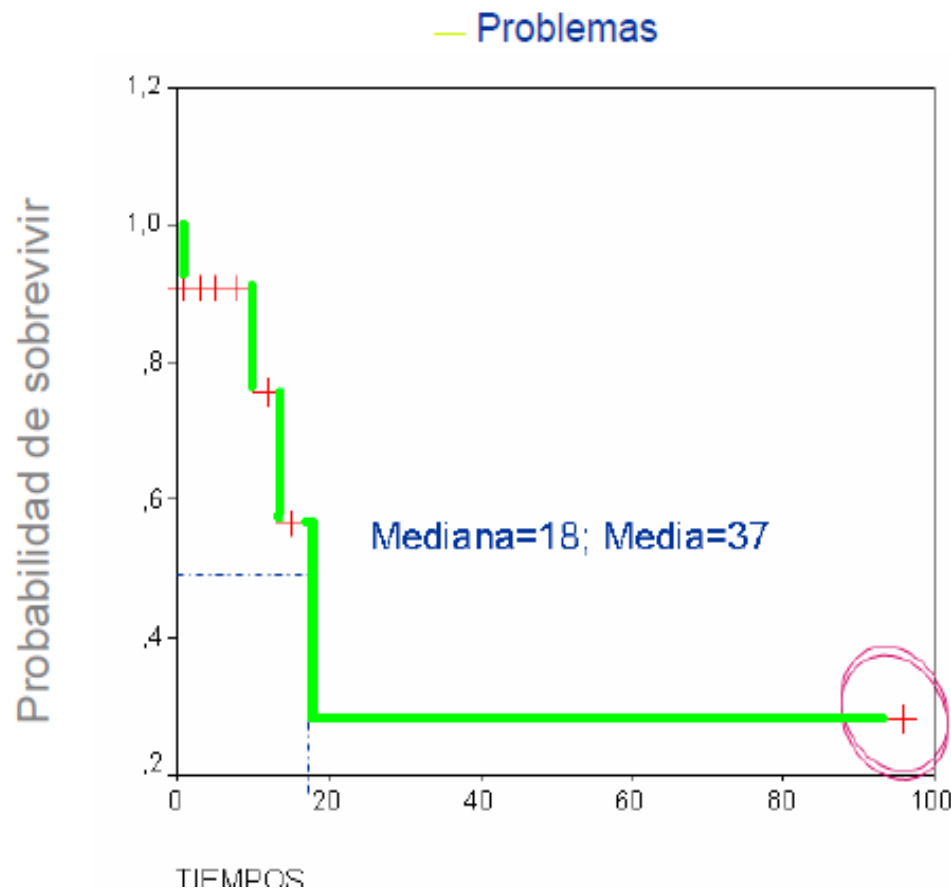
- La Mediana de SG puede no ser el mejor “endpoint” para terapias con potencial beneficio a largo plazo
- La Mediana de SG no es más que aquel instante, desde el inicio del tratamiento, en el que el 50% de los pacientes siguen todavía vivos
- Sin embargo, puede ser insuficiente para tratamientos que ofrezcan beneficio a largo plazo
  - NO PROPORCIONA INFORMACION SOBRE LA PEQUEÑA PROPORCION DE PACIENTES QUE OCUPAN LA “COLA” DE LA CURVA DE SUPERVIVENCIA

# 01 Estimación de la función de supervivencia.

## ■ Estimador de Kaplan-Meier

Sin datos  
censurados

Con datos  
censurados

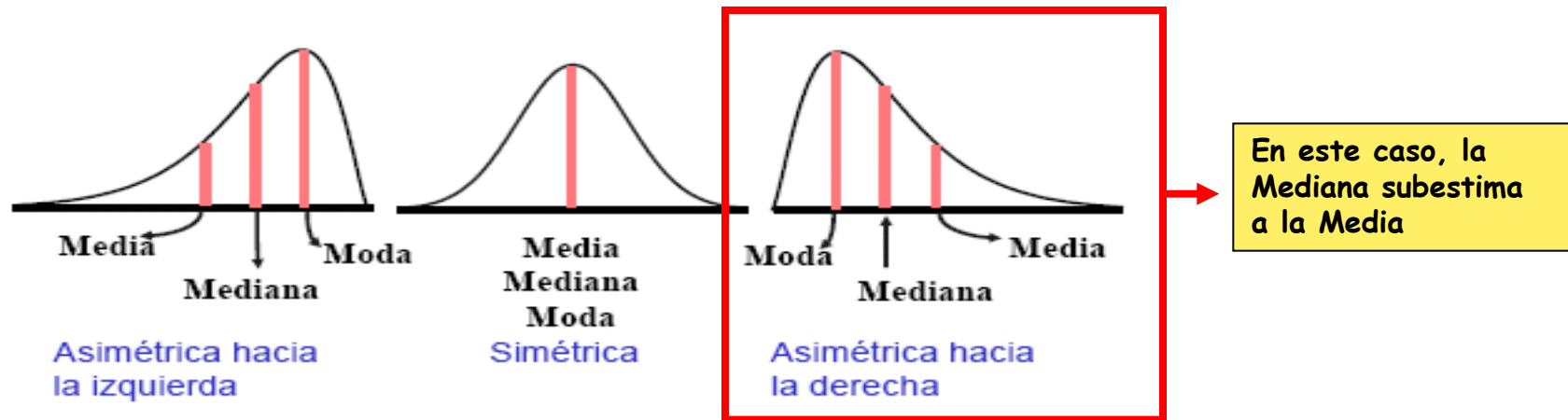


**Tiempo hasta el evento (7 pacientes)**  
**6,10,12,18,20,20,170 meses**

**Mediana 18 meses**  
**Media 37 meses**

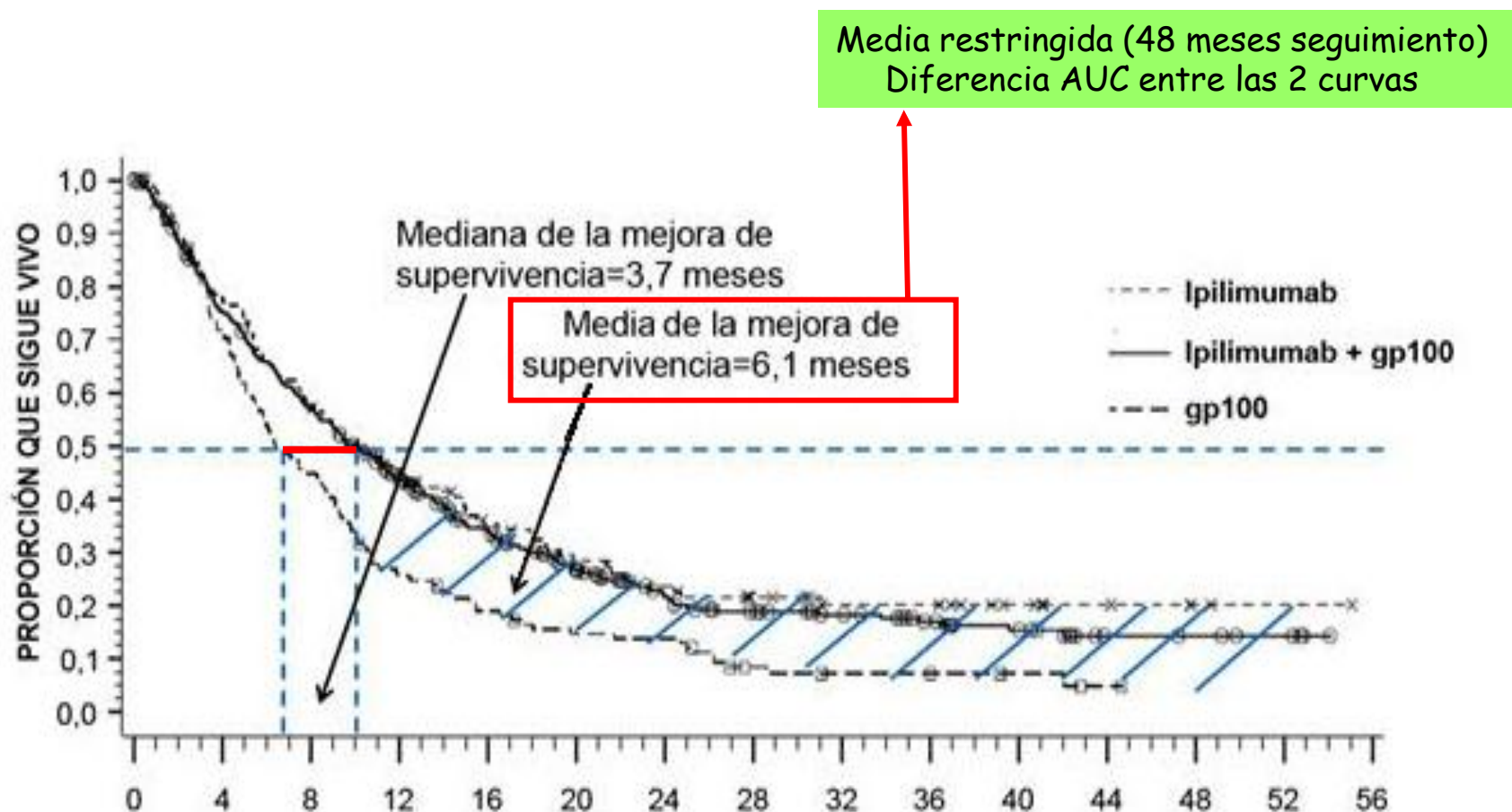
# Medida de Asimetría

Una distribución es simétrica cuando su mediana, su moda y su media aritmética coinciden



Los pacientes respondedores a largo plazo, que componen la "cola" de las curvas de supervivencia, no son capturados por la mediana, pero pueden reflejar a aquellos que potencialmente pueden ser "curados" de su enfermedad.

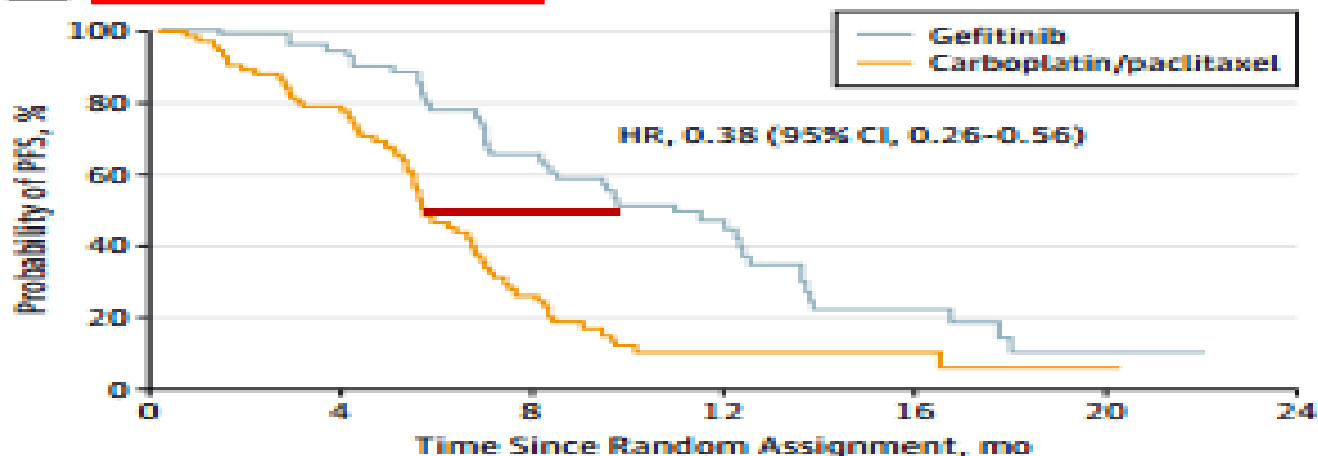
# Ejemplo de distribución asimétrica positiva: IPILIMUMAB (MDX010-20)



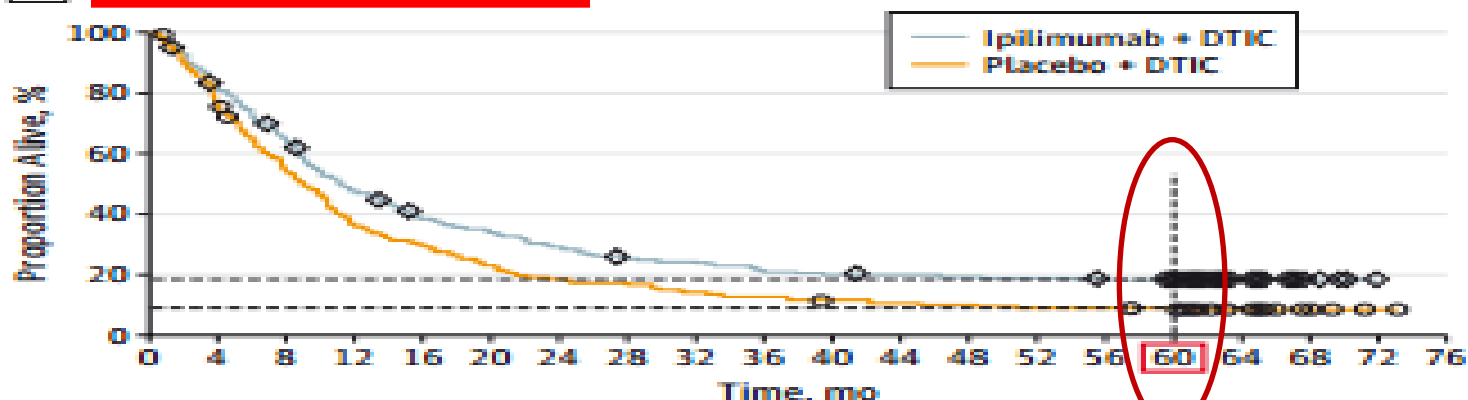
# Medians and Milestones in Describing the Path to Cancer Cures Telling "Tails"

Figure. Kaplan-Meier Curves Illustrating Appropriate Uses of Median vs Milestone Metrics

**A** The median is the message



**B** The milestone is the message

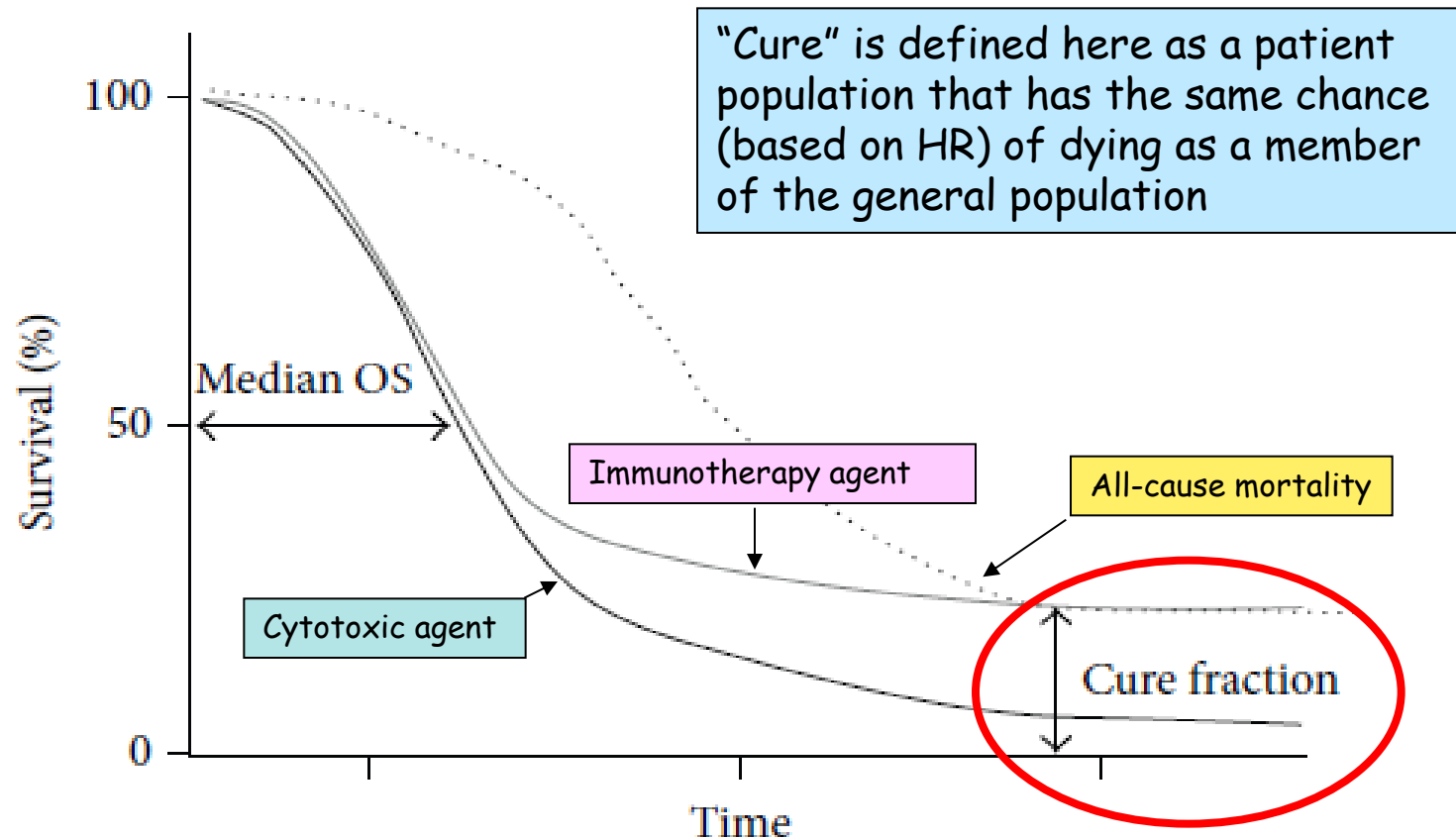


# "FRACCIÓN de CURACIÓN"

## *"Cure fraction"*

- Otra medida útil para terapias con potencial capacidad de obtener "largos supervivientes"
- "Cure Fraction": Proporción de pacientes que sobreviven y ya no presentan o experimentan esa tasa de mortalidad superior provocada por la enfermedad neoplásica

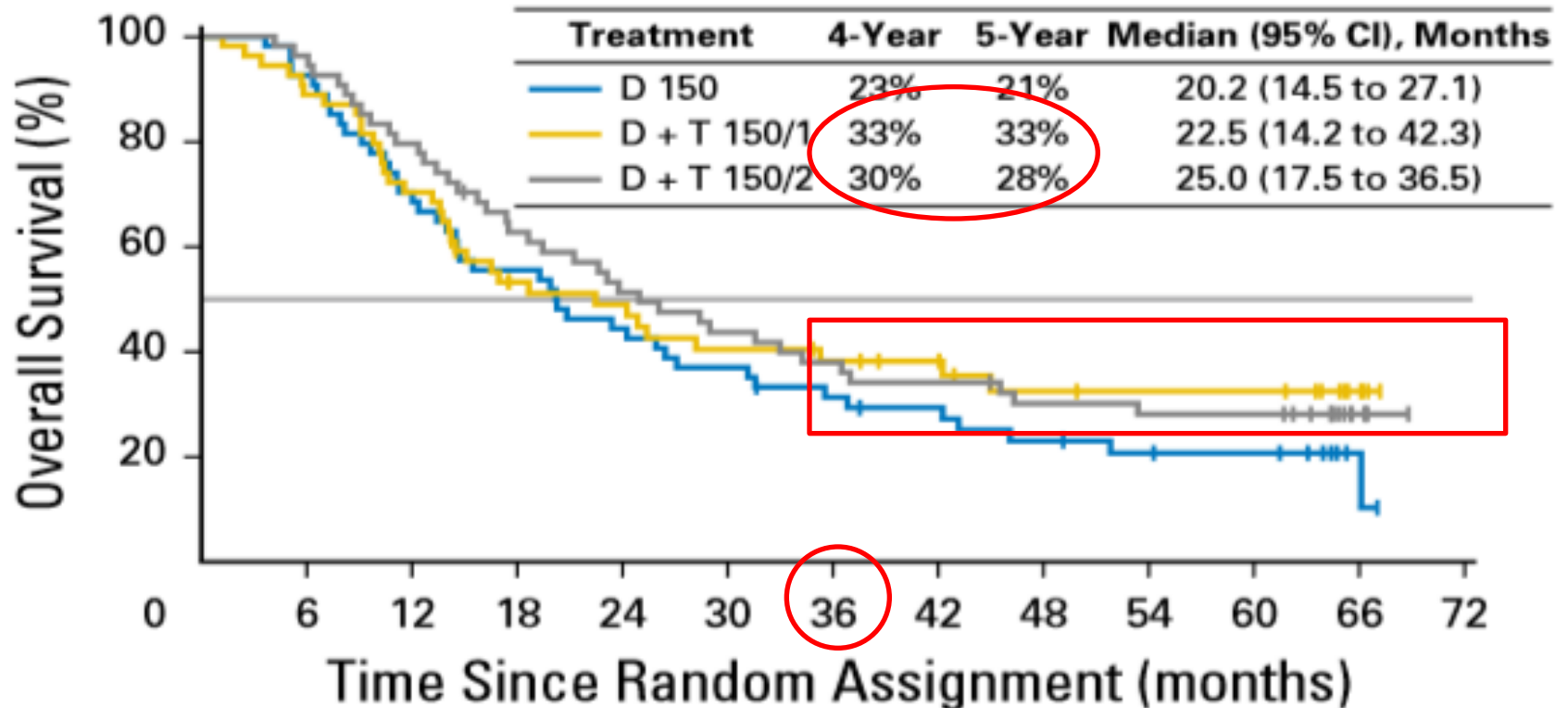
# CURVAS DE SUPERVIVENCIA HIPOTÉTICAS



**¿TENEMOS LARGOS  
SUPERVIVIENTES CON  
TERAPIA DIRIGIDA?**

## Fase II: Melanoma Metastásico y mutación BRAF V600

> 40% LDH elevada, la mitad con > 3 localizaciones



No. at risk:

|    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|
| 54 | 50 | 38 | 30 | 24 | 20 | 16 | 14 | 11 | 9  | 8  | 2 | 0 |
| 54 | 48 | 38 | 25 | 23 | 19 | 17 | 15 | 11 | 10 | 10 | 4 | 0 |
| 54 | 52 | 43 | 33 | 27 | 23 | 20 | 18 | 15 | 14 | 14 | 4 | 0 |

# Surrogate/Alternative endpoints in the Modern Era

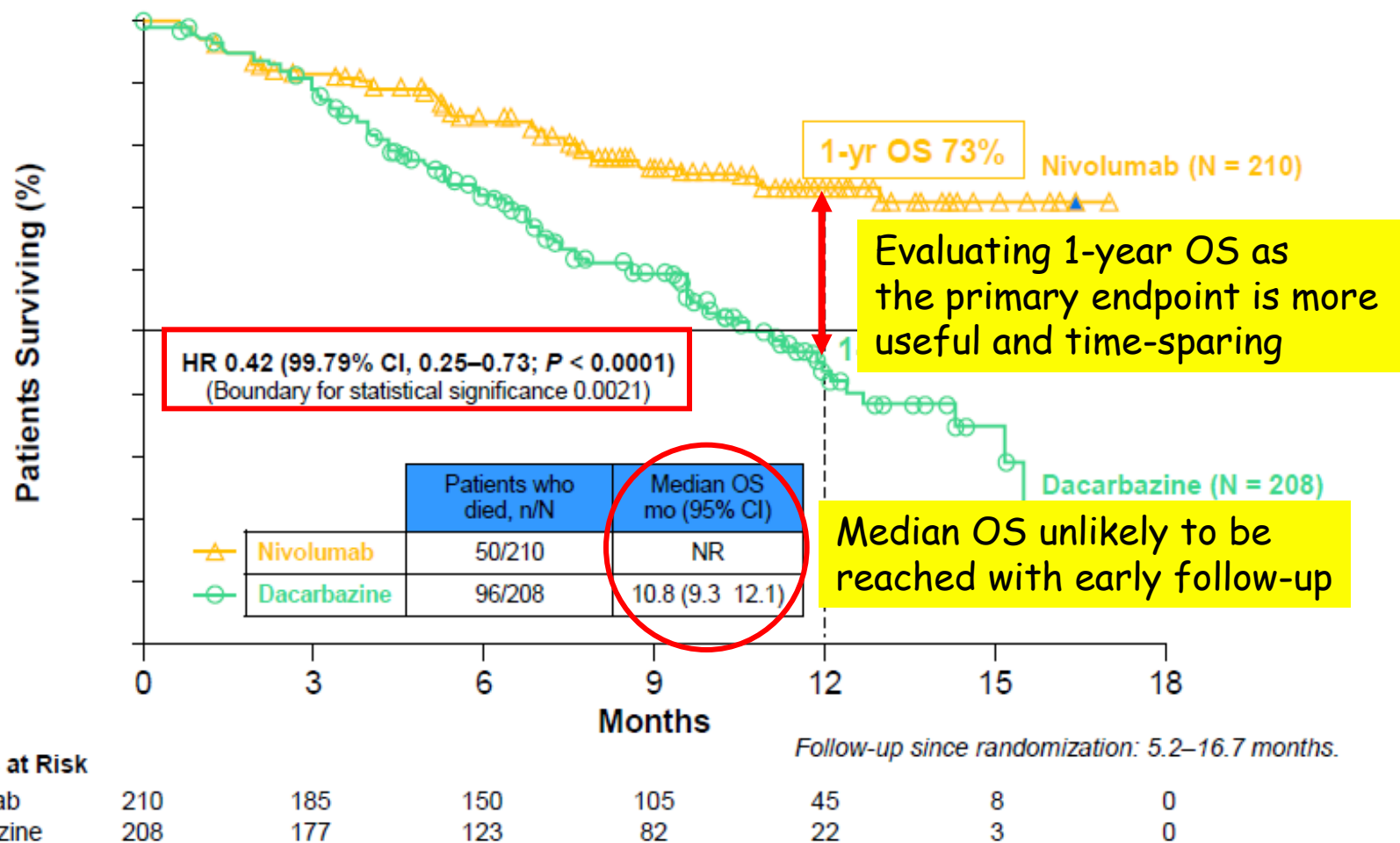
PFS ?

OS rate at landmark time points "Landmark Analysis"

Milestone Survival: Survival probability at a time point defined a priori

Treatment-free interval (TFI) or Treatment-Free Survival (TFS)

# CA209-066 Primary Endpoint: Overall Survival



# CheckMate 214: Phase III Trial of Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib in Treatment-Naive RCC

- Randomized, open-label phase III study

Treatment-naïve pts with advanced or metastatic RCC, KPS  $\geq$  70%, measurable disease and tumor tissue available for PD-L1 testing

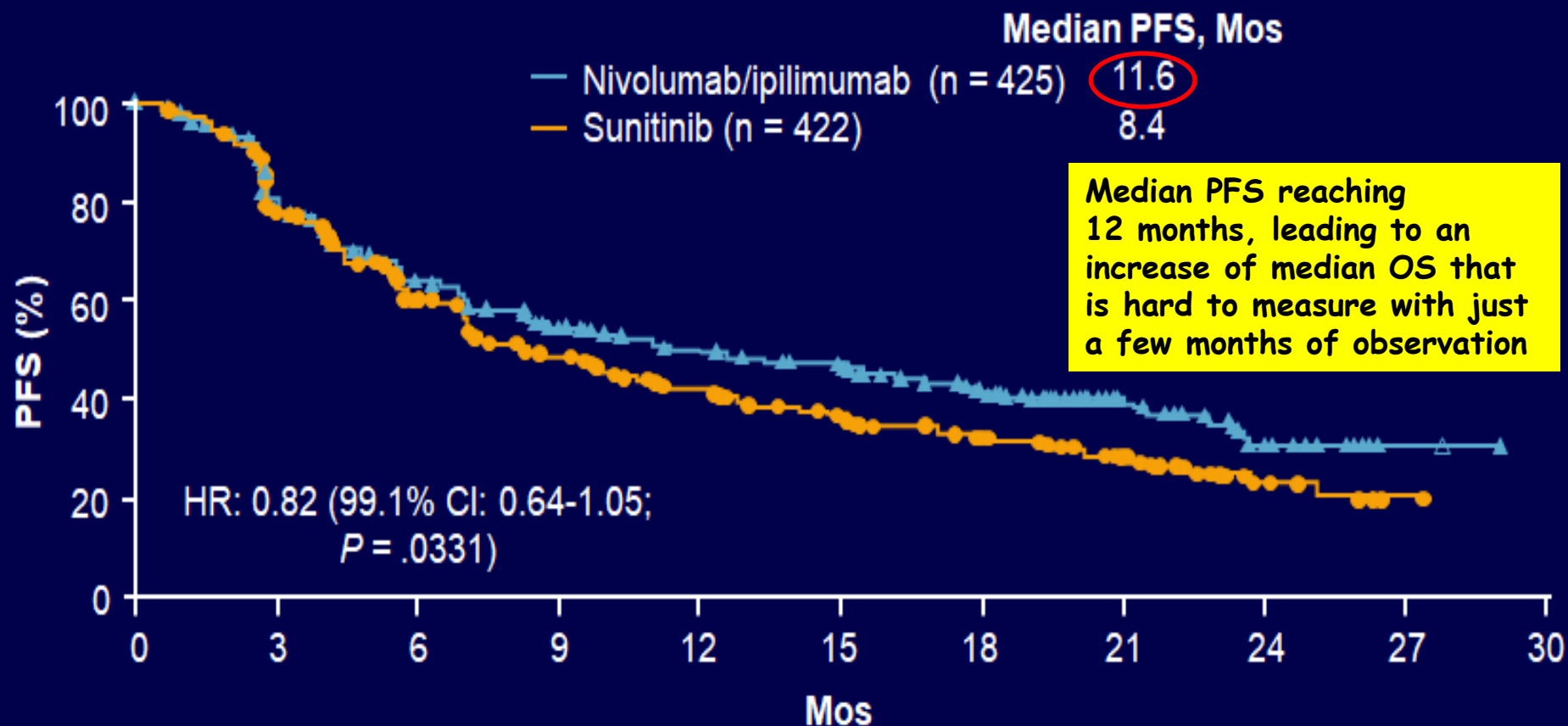
**Nivolumab** 3 mg/kg IV Q3W +  
**Ipilimumab** 1 mg/kg IV Q3W x 4  
then, **Nivolumab** 3 mg/kg IV Q2W  
(n = 425)

**Sunitinib**  
50 mg PO QD for  
4 wks of 6-wk cycle  
(n = 422)

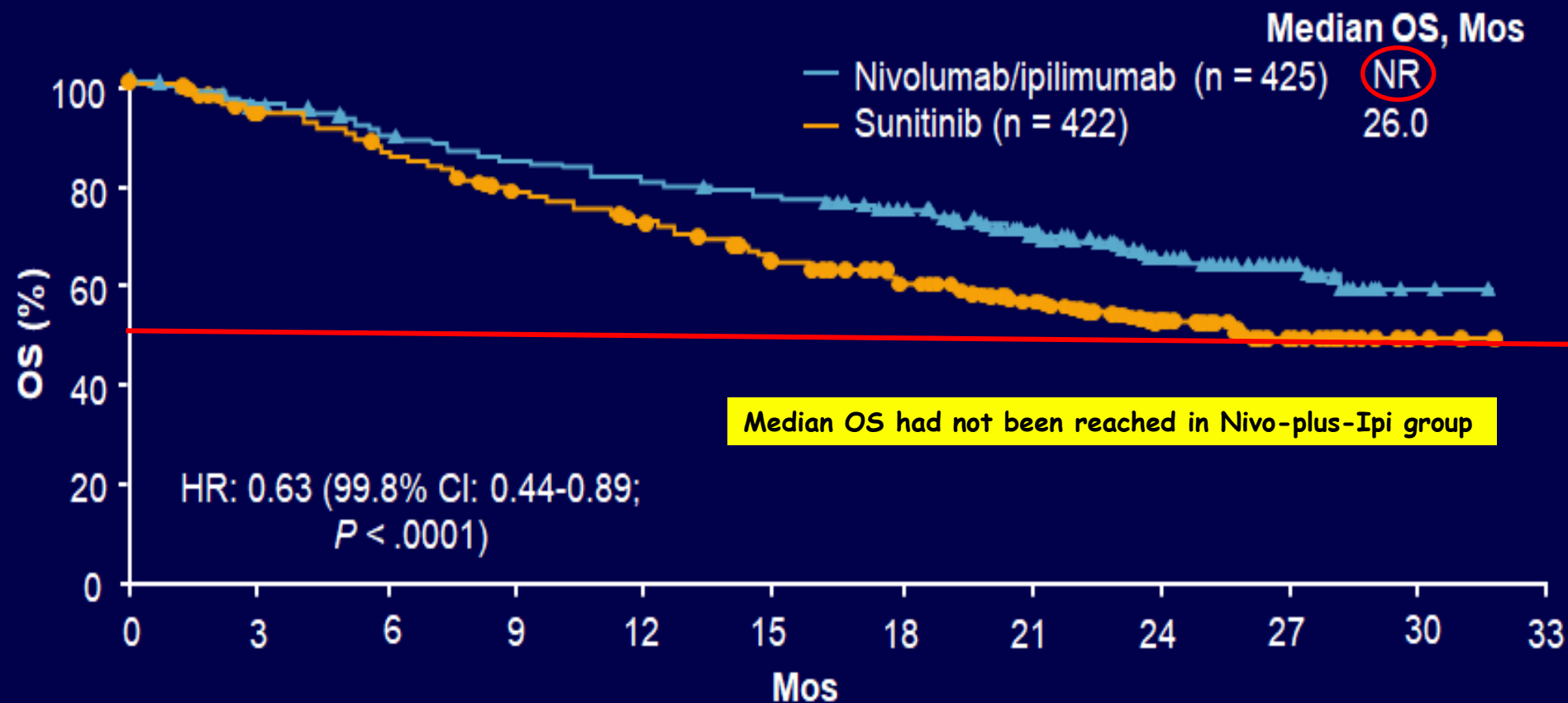
*Until PD  
or unacceptable  
toxicity*

- Co-primary endpoints: ORR, PFS, OS in IMDC poor-/intermediate-risk pts
- Secondary endpoints: ORR, PFS, OS, safety in ITT populations
- Exploratory endpoints: ORR, PFS, OS in IMDC favorable-risk pts

# CheckMate 214: PFS in IMDC Poor-/Intermediate-Risk Patients (Coprimary Endpoint)



# CheckMate 214: OS in IMDC Poor-/Intermediate-Risk Patients (Coprimary Endpoint)



# Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials

We aim to assess whether median PFS, and 1 and 2-year OS rates are reliable surrogate endpoints for median OS through a meta-analysis of published trials involving immunotherapy

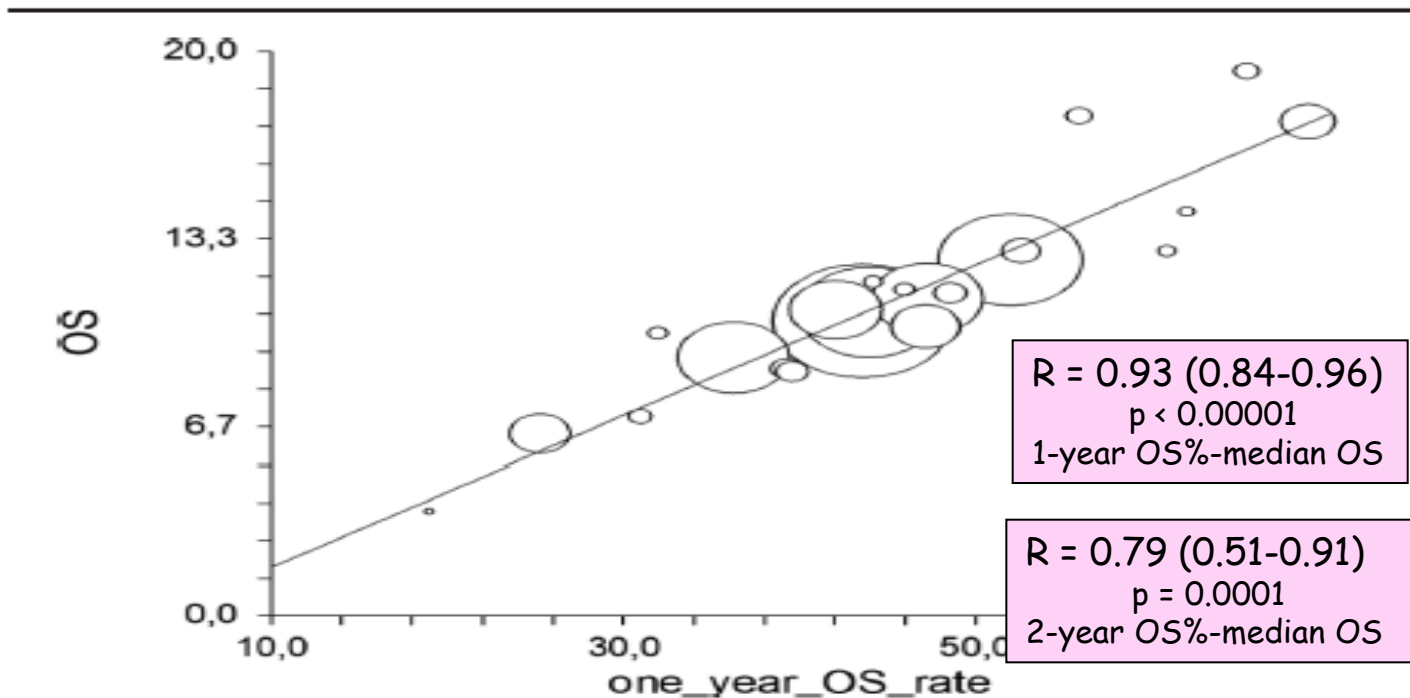
Adjusted weighted linear regression was used to calculate Pearson correlations (R) between surrogates and median OS, and between treatment effects on surrogates and median OS.

A total of 13 studies involving 3373 patients with MM were identified

→ The analysis primarily **covered trials with anti-CTLA-4 (ipilimumab) drugs**, with only 1 study including nivolumab

# Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials

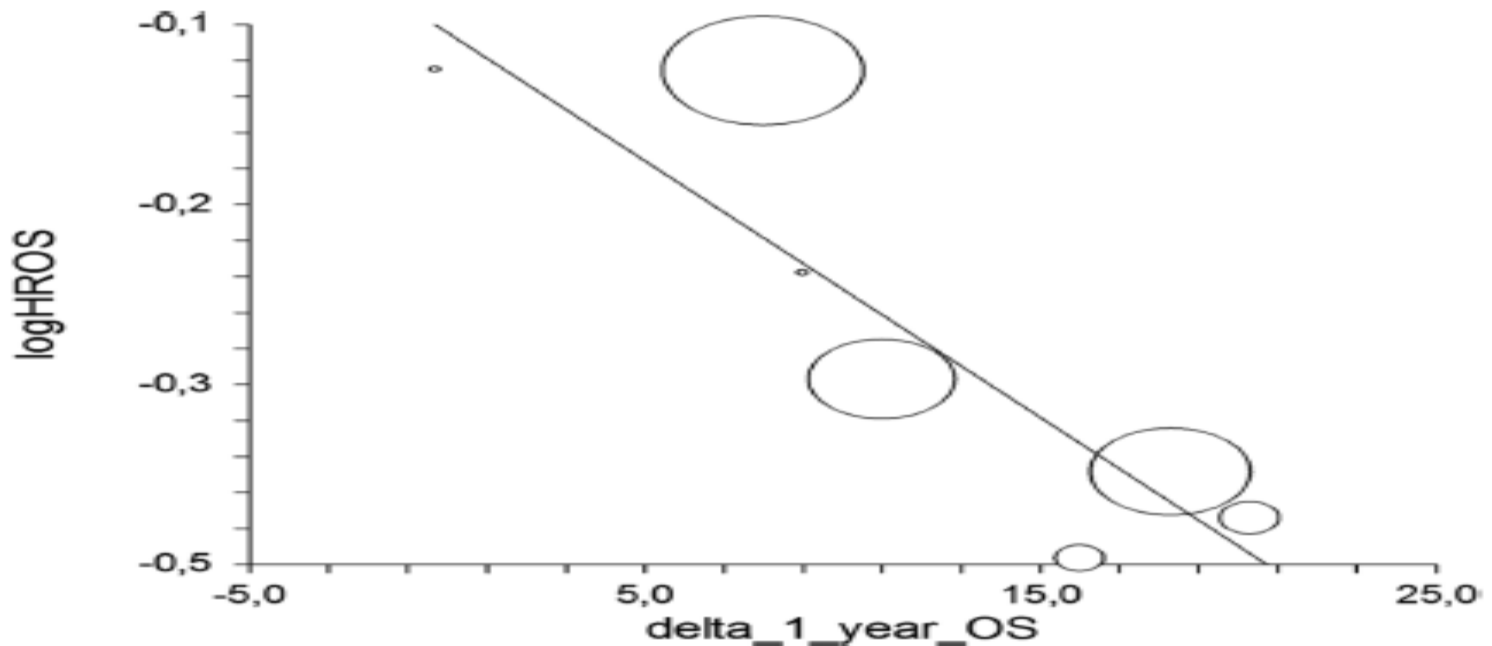
$R > 0.6-0.8$  strong correlation  $R > 0.8$  very strong correlation



**Figure 2.** Correlation of 1-year with median overall survival.

# Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials

The correlation was very strong for the delta 1-year OS/log HR OS and also for the delta 2-year OS/log HR OS



**Figure 4.** Treatment effect on delta 1-year overall survival (OS) with log hazard ratio (logHR) of median OS.

# Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials

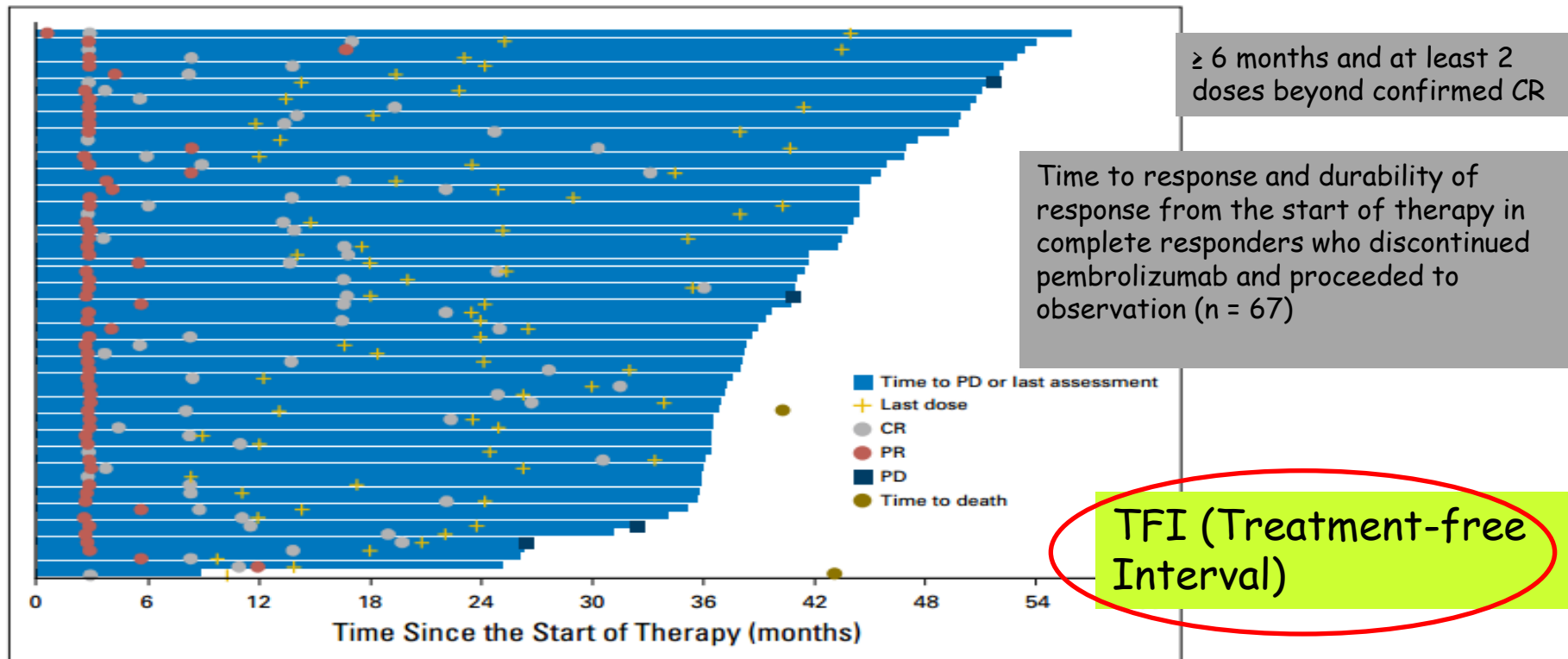
- Very weak correlation of PFS with OS
  - $R = 0.45$  (-0.12 to 0.78);  $p=0.11$
- Very strong correlation between the 1-year OS rate and median OS
  - This means that a treatment associated with a **10%** increase in **1-year OS** translated into an approximate **19%** reduction in the risk of death
- Strong correlation between the 2-year OS rate and median OS
  - This means that a treatment associated with a **10%** increase in **2-year OS** translated into an approximate **36,4%** reduction in the risk of death

## Several reasons to consider 1-y/2-y OS rates a potential surrogate endpoint in future clinical trials

- OS at predefined time points is objective, simple to capture, and could overcome technical difficulties in evaluating the RR and PFS on radiological imaging with immunotherapies
- Furthermore, radiographical difficulties in estimating progression data make such intermediate endpoint appealing for future design of clinical trials
- 1-y OS is more useful and time-sparing, when median OS is unlikely to be reached with early follow-up
- Limitations: Limited to Metastatic Melanoma and Ipilimumab

**¿DISCONTINUACIÓN DEL  
TRATAMIENTO?**

# Durable Complete Response After Discontinuation of Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma



61 of 67 patients (91.0%) who went on to observation after experiencing CR maintained CR after a median of approximately 2 years after pembrolizumab discontinuation.

# TFI/TFS\*

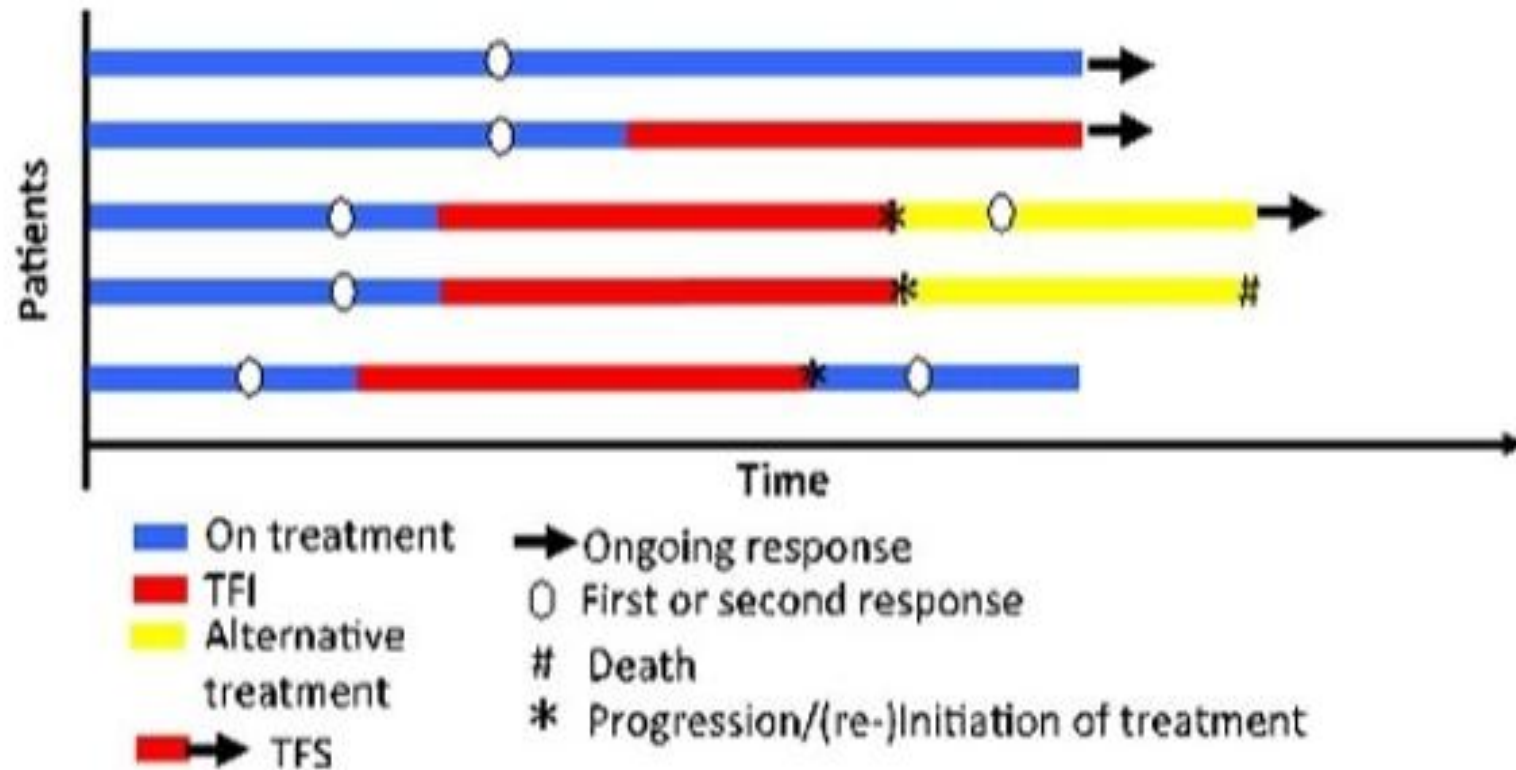
\*TFS: Treatment-free Survival

- EMA: TFS *"time from end of therapy until need for next line treatment or death"*
- TFI is likely associated with decreased or lack of toxicity, disruptions in life, and other aspects, thereby capturing some of these PROs
- Given the increasing number on indications, earlier implementation and associated cost of ICI, TFI/TFS could be considered an important clinical trial endpoint
  - Regulatory agencies and payers
- TFI is an important contributor to patient net health benefit (NHB) in the ASCO Value Framework

# ASCO Value Framework Update (Advanced Disease)

- STEP 1: Clinical Benefit
- STEP 2: Toxicity
- **STEP 3: Bonus Points**
  - Tail of the curve
  - Palliation bonus (is an improvement in cancer-related symptoms reported?)
  - QoL bonus (is an improvement in QoL reported?)
  - **TFI bonus (are data related to TFI reported?)**
- STEP 4: Net Health Benefit
- STEP 5: Cost
- STEP 6. Summary

## SWIMMER PLOTS



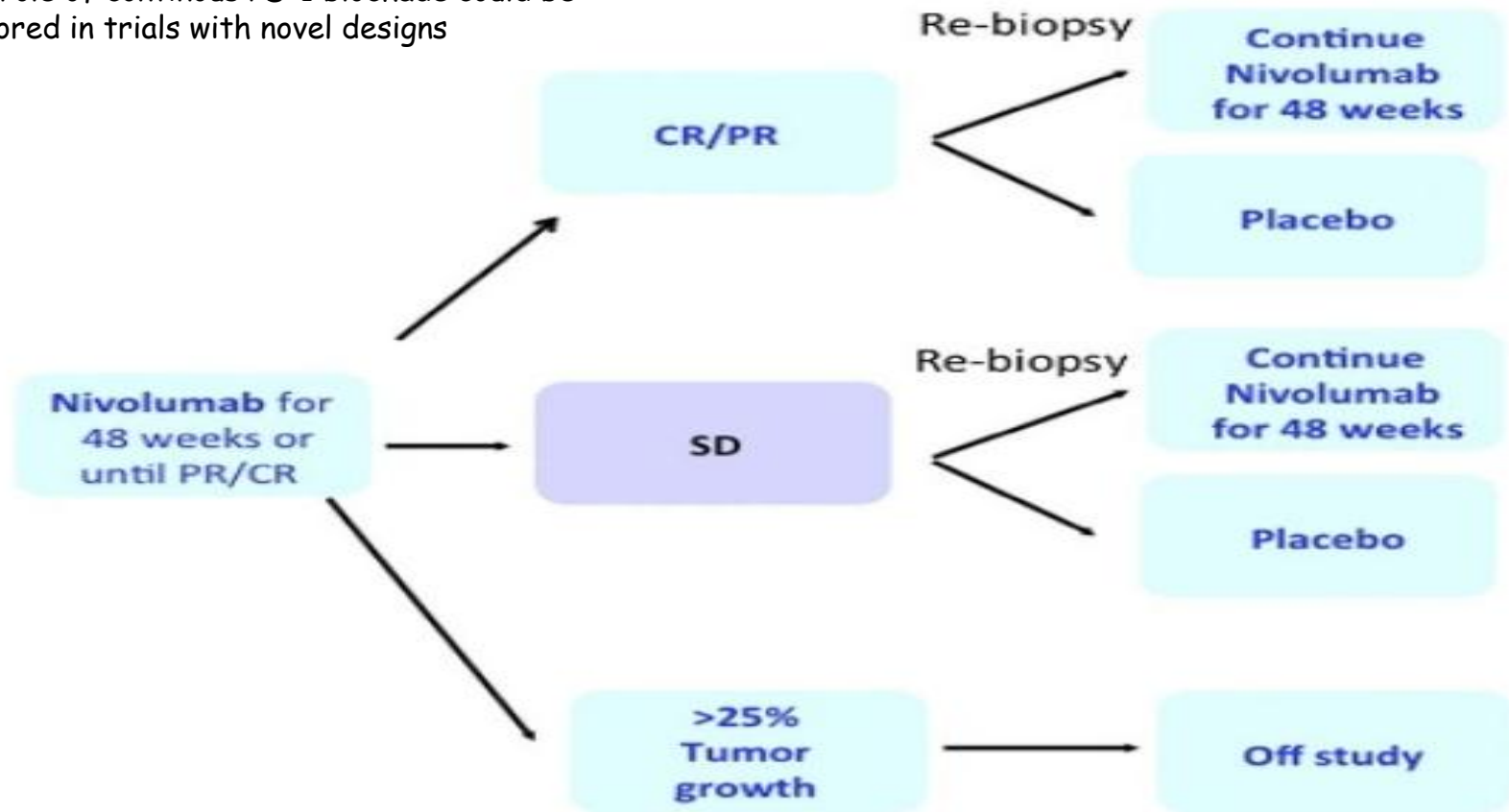
Key information: to ensure that discontinuation of therapy represents a feasible treatment strategy

- Initiation and type of subsequent therapy
- A portion of patients die at the end of a TFI
- Reason for death: disease related, treatment related or unrelated

Izar B et al. *Cancer J.* 2017;23(1):63-7

# CLINICAL TRIAL DESIGN IMPLEMENTING DISCONTINUATION ARMS

The role of continuous PD-1 blockade could be explored in trials with novel designs



Arm 1: discontinuation trial to assess the question whether continued treatment is needed.  
Arm 2: discontinuation trial to assess the question whether patients with SD continue to have disease control/shrinkage and whether TFI can be used as an endpoint in the context of rechallenge with Nivo if PD occurs.  
Arm 3: discontinue and assess for mechanisms of intrinsic resistance to immunotherapy.

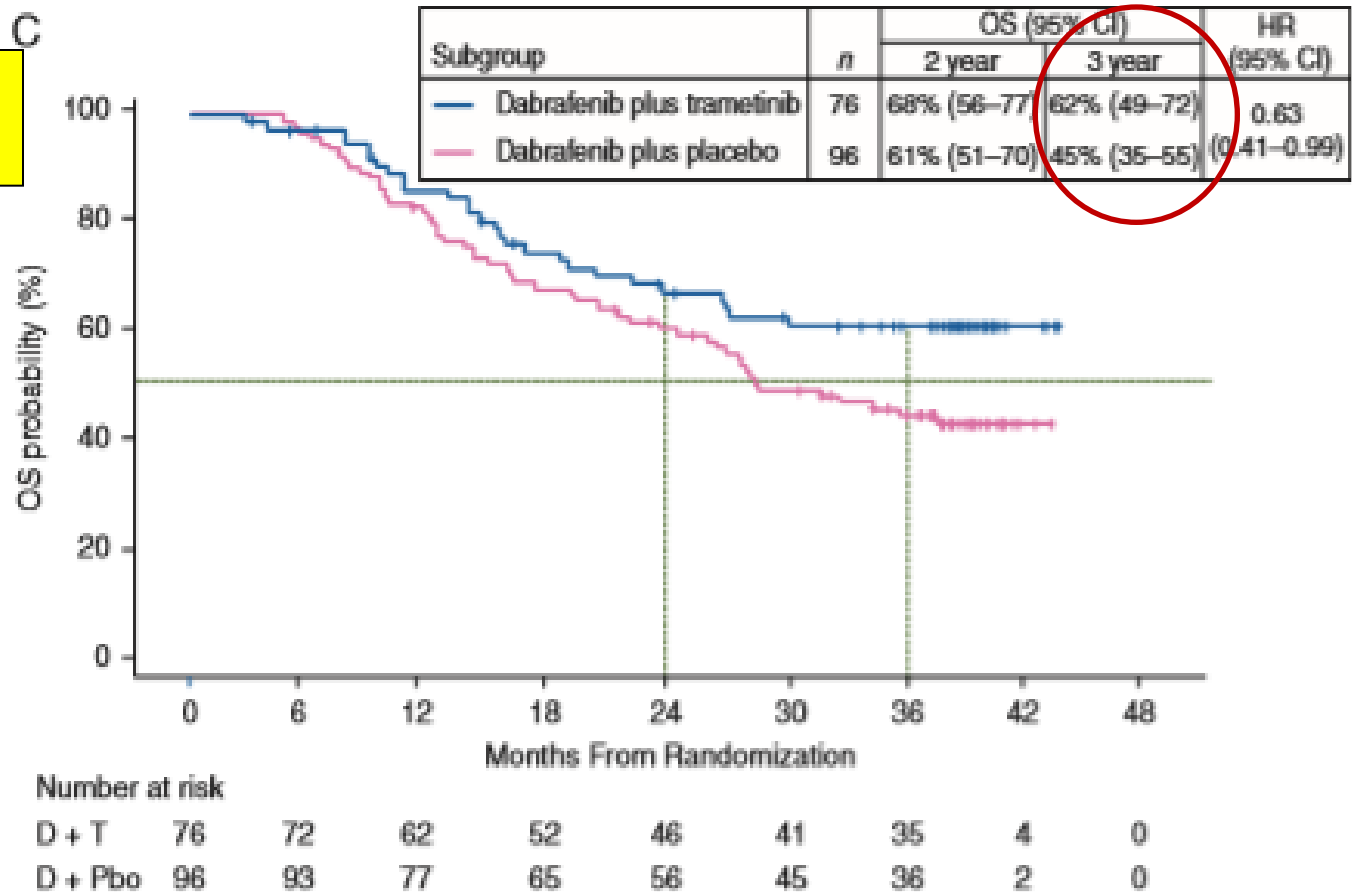
# POTENTIAL CLINICAL DISCONTINUATION TRIALS

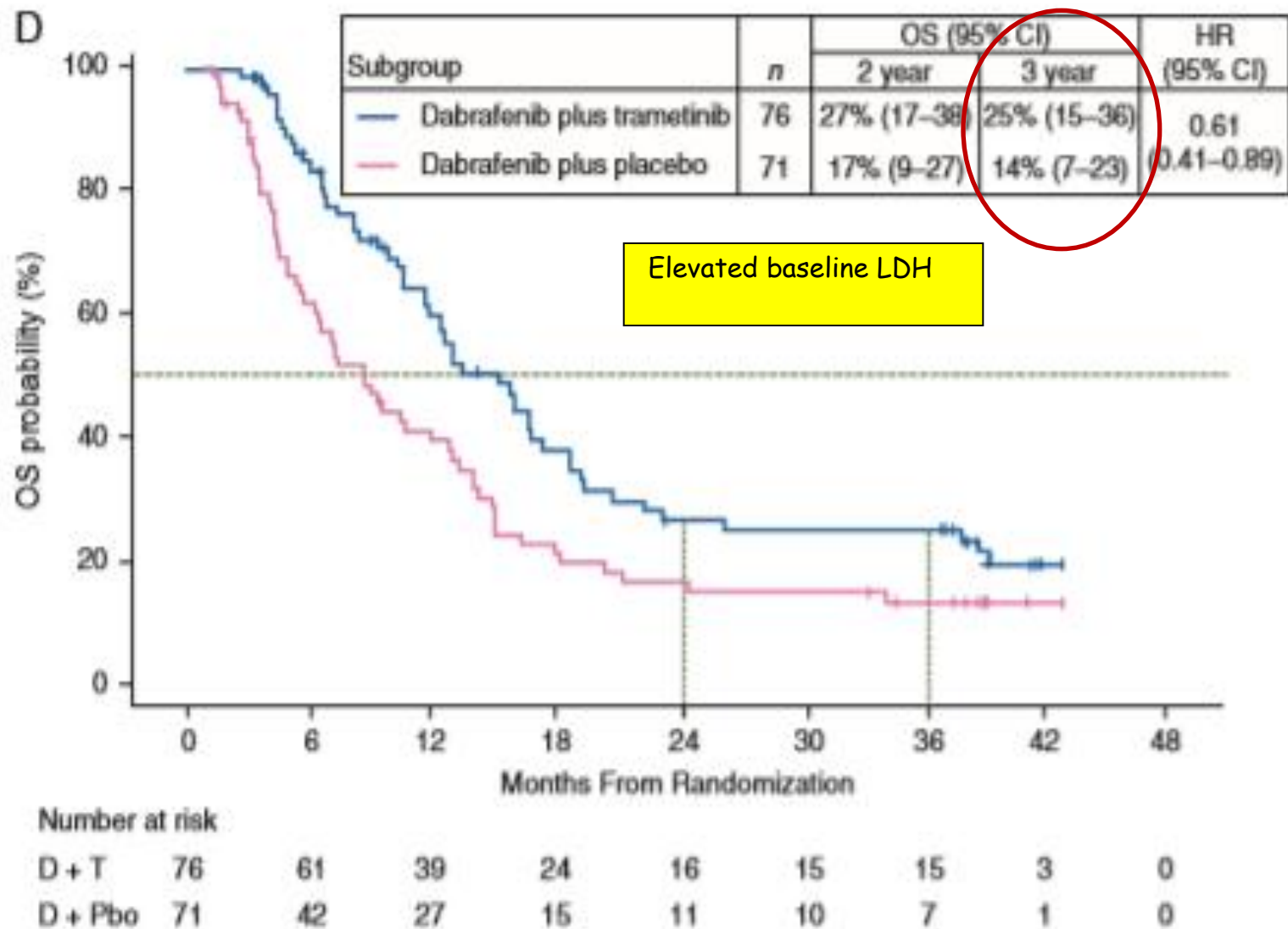
- While some of these concepts may be unique to immunotherapies, carefully selected patients with durable responses to targeted therapies similarly could be considered for discontinuation trials to assess the possibility of TFIs
- Would require *strict selection* of patients with a favourable clinical and laboratory characteristics and a detailed molecular characterization of residual disease

# Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic *BRAF* V600E/ K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study

C

Normal baseline LDH and < 3 organ sites with metastasis





# CALIDAD DE VIDA (CV)

## CONCEPTO

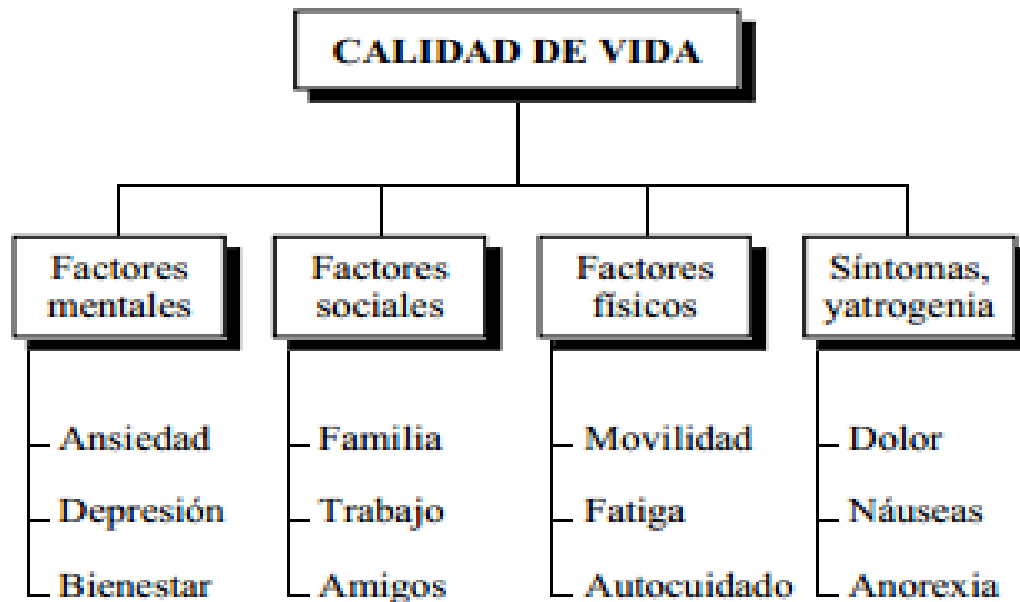
- Séneca (50 años d.C) "Sobre una vida feliz":  
"Qualitas vitae"
- OMS (CV): *"Percepción del individuo de su propia vida en el contexto de la cultura y el sistema de valores en los cuales vive en relación con sus objetivos, expectativas, patrones y preocupaciones"*
- 1960-1970: Evaluación sistemática y científica
- 1980: Study Group of Quality of Life (EORTC\*)
  - Objetivo: Desarrollo de instrumentos fiables para medir la CV de los pacientes con cáncer que participan en EECC

\*EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

# CALIDAD DE VIDA (CV)

## CONCEPTO

- Concepto multidimensional que incluye aspectos físicos, funcionales, psíquicos y sociales de la enfermedad y su tratamiento.



**Figura 1.**—Esquema multifactorial de la calidad de vida.  
(Adaptado de Tchekmedyian et al.)

# INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE LA CV

- Se exigen cuestionarios que muestren fiabilidad y validez
- Cuestionarios genéricos: Aplicables a todo tipo de enfermedades
- Cuestionarios específicos: Focalizan el estudio en determinadas patologías o síntomas
  - EORTC: QLQ-C30 (versión 3.0)
  - FACT (Functional Assessment of Cancer Treatment)
  - Gastrointestinal Symptom Rating Scale
- Cuestionarios específicos para una neoplasia determinada: Ej: EORTC QLQ-H&N37

# CALIDAD DE VIDA

## Cuestionario específico de cáncer

### ESTRUCTURA DEL QLQ-C30

5 escalas funcionales: Funcionamiento físico, rol, emocional, social y cognitivo

3 escalas de síntomas: fatiga, dolor y náuseas/vómitos

1 escala global de salud/CV

Ítems individuales que evalúan síntomas adicionales: disnea, pérdida de apetito, insomnio, estreñimiento y diarrea, y el impacto financiero

Aaronson NK et al. J Natl Cancer Inst. 1993;85:365-76  
del Barco E et al. Oncologyplus Sept. 2011; nº 3: 10-7

# CALIDAD DE VIDA

Cuestionarios específicos para pacientes con tumores de cabeza y cuello

## CONTENIDO DEL MÓDULO DE CABEZA Y CUELLO EORTC QLQ-H&N37

**Escalas:** Dolor, dificultades para tragar, alteraciones de los sentidos, del habla, problemas para comer delante de otros, alteraciones del contacto social, en la sexualidad

**Ítems individuales:** Problemas dentales, problemas para abrir la boca, sequedad bucal, saliva pegajosa, tos, sentirse enfermo, tomar medicación para el dolor, suplementos nutricionales, utilizar tubo de alimentación, pérdida o ganancia de peso.

Bjordal K et al. Acta Oncol 1994;33:879-85  
del Barco E et al. Oncologyplus Sept.2011; nº 3: 10-7

# CALIDAD DE VIDA

## Problemas relacionados con la medición

- Falta de un instrumento único y global capaz de aglutinar todos los componentes que la definen
- Se han detectado problemas metodológicos (escalas no validadas)
- Dificultad en la cumplimentación de los cuestionarios por parte de los pacientes y poco interés de los propios investigadores
- EORTC, FACT: Muy utilizadas, pero poco útiles en las fases finales de la vida o en las secuelas a largo plazo, donde predominan los problemas laborales, económicos o sociales

# CALIDAD DE VIDA

## ¿En qué situaciones?

- Cuando un fármaco es efectivo pero presenta una toxicidad importante
- Cuando se administra para prevenir complicaciones de enfermedades que son o pueden ser relativamente sintomáticas
- Cuando existen tratamientos o fármacos con la misma efectividad pero con un perfil tóxico totalmente diferente
- En tratamientos con intención paliativa (enf. crónicas)

# CONCLUSIONES (I)

- Salvo determinadas excepciones, la TR no es una buena variable subrogada
- Aunque la SG sigue siendo el principal parámetro para evaluar la eficacia de los tratamientos, variables como la SLE/SLP pueden ser útiles en determinadas situaciones clínicas
- Cada vez son más los investigadores que abogan por el desarrollo de EC fase II aleatorizados, con el fin de permitir una selección rápida y más eficaz de tratamientos prometedores

# CONCLUSIONES (II)

- Calidad de vida: Necesaria pero seguimos con problemas en su medición
- La correcta selección de los criterios de eficacia (end points) y un nuevo diseño de los futuros EC acortando su duración, permitirá una evaluación más rápida y eficaz de los nuevos fármacos, y un mayor beneficio para nuestros pacientes

# CONCLUSIONES (III)

- **Inmunoterapia**
  - Necesidad de nuevas variables para su evaluación: ¿CRri?
  - Mediana vs. Media; "Fracción de curación"
  - *"Surrogate End-points":*
    - Débil correlacion SLP/SG
    - La probabilidad acumulada de SG en determinados tiempos puntuales puede ser un "potencial" objetivo primario en futuros EECC. Todavía requiere de amplia validación.
    - Del mismo modo, esta variable subrogada puede acelerar el proceso de desarrollo y acceso al mercado de este tipo de fármacos, caracterizados por su beneficio clínico tardío y el seguimiento a largo plazo
- Empezamos a observar largos supervivientes con terapia dirigida

# CONCLUSIONES (IV)

- **Inmunoterapia y TFI/TFS:** Las respuestas duraderas proporcionan la idea de considerar la realización de ensayos de discontinuación del tratamiento para evitar toxicidades innecesarias, mejorar la CV y disminuir el coste
- Este nuevo concepto puede también ser aplicado a pacientes cuidadosamente seleccionados tratados con terapias dirigidas



**MUCHAS GRACIAS**

## American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes

**Table 1.** Summary of Recommended Targets for Meaningful Clinical Trial Goals

| Cancer Type       | Patient Population                                                                                                 | Current Baseline<br>Median OS (months) | Primary End Point                                                              |              | Secondary End Point                            |                                   |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------|-----------------------------------|
|                   |                                                                                                                    |                                        | Improvement Over Current OS<br>That Would Be Clinically<br>Meaningful (months) | Target HRs   | Improvement in<br>1-Year Survival<br>Rate (%)* | Improvement<br>in PFS<br>(months) |
| Pancreatic cancer | FOLFIRINOX-eligible patients                                                                                       | 10 to 11 <sup>19</sup>                 | 4 to 5                                                                         | 0.67 to 0.69 | 48 → 63                                        | 4 to 5                            |
| Pancreatic cancer | Gemcitabine or gemcitabine/nab-paclitaxel-<br>eligible patients                                                    | 8 to 9 <sup>20,21</sup>                | 3 to 4                                                                         | 0.6 to 0.75  | 35 → 50                                        | 3 to 4                            |
| Lung cancer       | Nonsquamous cell carcinoma                                                                                         | 13 <sup>22</sup>                       | 3.25 to 4                                                                      | 0.76 to 0.8  | 53 → 61                                        | 4                                 |
| Lung cancer       | Squamous cell carcinoma                                                                                            | 10 <sup>23</sup>                       | 2.5 to 3                                                                       | 0.77 to 0.8  | 44 → 53                                        | 3                                 |
| Breast cancer     | Metastatic triple negative, previously<br>untreated for metastatic disease                                         | 18 <sup>24,25</sup>                    | 4.5 to 6                                                                       | 0.75 to 0.8  | 63 → 71                                        | 4                                 |
| Colon cancer      | Disease progression with all prior therapies<br>(or not a candidate for standard second-<br>or third-line options) | 4 to 6 <sup>26</sup>                   | 3 to 5                                                                         | 0.67 to 0.67 | 25 → 35                                        | 3 to 5                            |

Abbreviations: FOLFIRINOX, leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

\*Current → target.

# A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)

**Table 2.** Maximal preliminary scores

## Treatments with curative intent (form 1)

>5% improvement of survival at  $\geq 3$ -year follow-up

Improvements in DFS alone HR  $< 0.60$  (primary end point) in studies without mature survival data

## Treatments with non-curative intent (form 2)

### Primary outcome OS (form 2a)

Control  $\leq 12$  months

HR  $\leq 0.65$  AND gain  $\geq 3$  months OR

Increase in 2-year survival alone  $\geq 10\%$

Control  $> 12$  months

HR  $\leq 0.70$  AND gain  $\geq 5$  months OR

Increase in 3-year survival alone  $> 10\%$

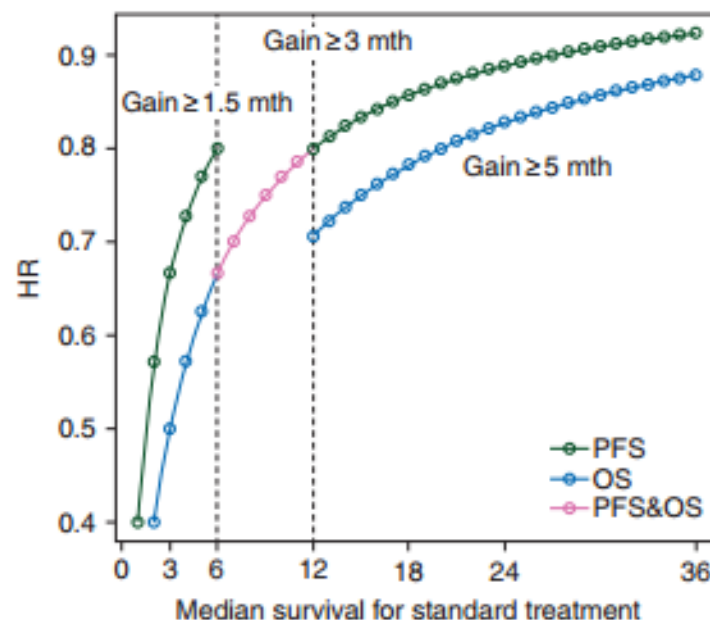
### Primary outcome PFS (form 2b)

Control  $\leq 6$  months

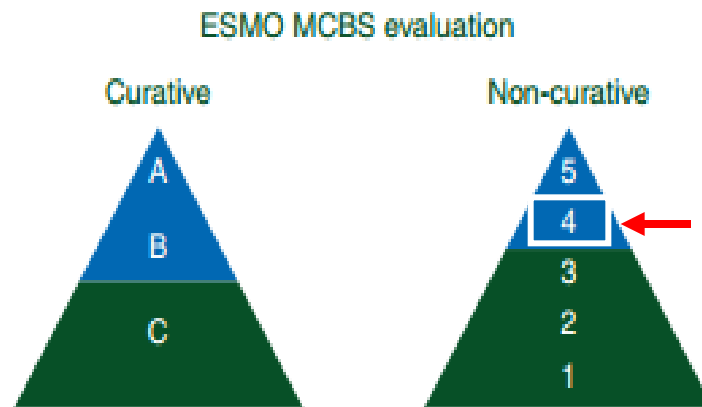
HR  $\leq 0.65$  AND gain  $\geq 1.5$  months

Control  $> 6$  months

HR  $\leq 0.65$  AND gain  $\geq 3$  months



# A standardised, generic, validated approach to stratify the **magnitude of clinical benefit** that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)



## ESMO-MCB scores

Curative: A & B

Non-Curative: 5 and 4

Represent the grades with substantial improvement

Curative-Evaluation form 1: for new approaches to adjuvant therapy or new potentially curative therapies

Non-curative-Evaluation forms 2a, b or c: for therapies that are not likely to be curative