



# VARIABLES EN ONCOLOGIA

Jordi Ginés  
Servicio de Farmacia  
Hospital Universitario Son Espases  
Palma, 5 de Mayo 2016



# 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

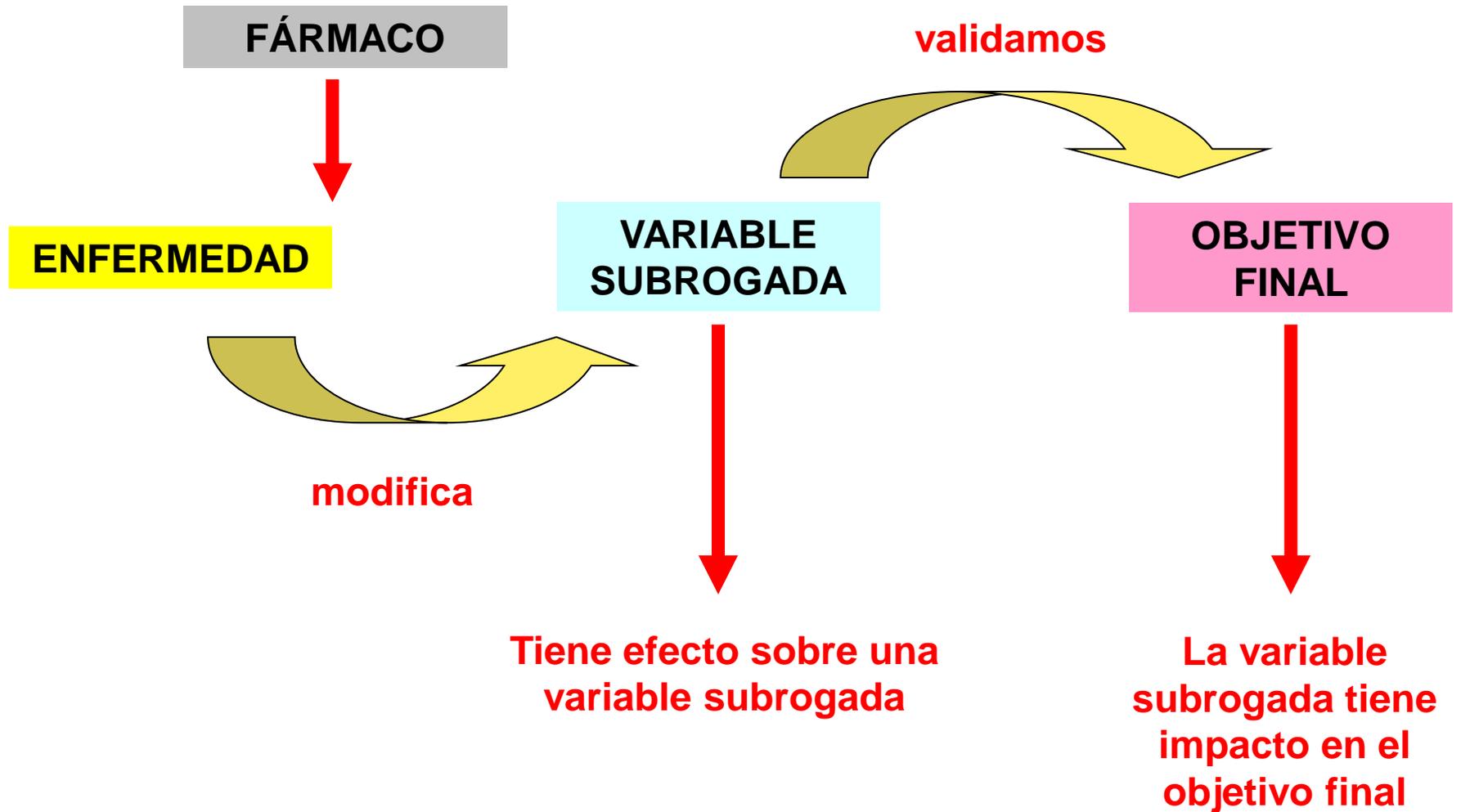
- Respuesta "inmediata" al tratamiento
  - TASA DE RESPUESTAS: Respuesta completa, respuesta parcial
  - Precisan ensayos de corta duración
  - Variable binaria (cualitativa): Riesgo Relativo, Odds Ratio
- Respuesta a "largo plazo": Miden la duración del efecto del tratamiento
  - SLE, SLP, TTP, SG
  - 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 y RM
  - 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

# PRINCIPALES DIFERENCIAS

CRITERIOS	OMS	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Definición de "lesión medible"	Medida en dos dimensiones No tamaño mínimo de lesión	Tamaño mínimo: 10 mm en TC helicoidal o 20 mm en TC convencional	Tamaño mínimo: 10 mm en TC
Método de medida	Suma del producto de las dimensiones máximas	Diámetro mayor	Diámetro mayor
Adenopatías	No especificado	No especificado	Eje corto: -Lesiones diana: >15 mm -Lesiones no diana: 10-15 mm -No patológicas: <10 mm
Número de lesiones diana	No aplicable	No aplicable	Máximo 5 lesiones en total Máximo 2 lesiones por órgano
Nuevas lesiones	No aplicable	No aplicable	Proporciona criterios de actuación cuando aparece una lesión nueva
Pruebas de imagen	No aplicable	TC, RM, Radiografía de tórax	TC, RM, PET

# 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. Leptomeningea, 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

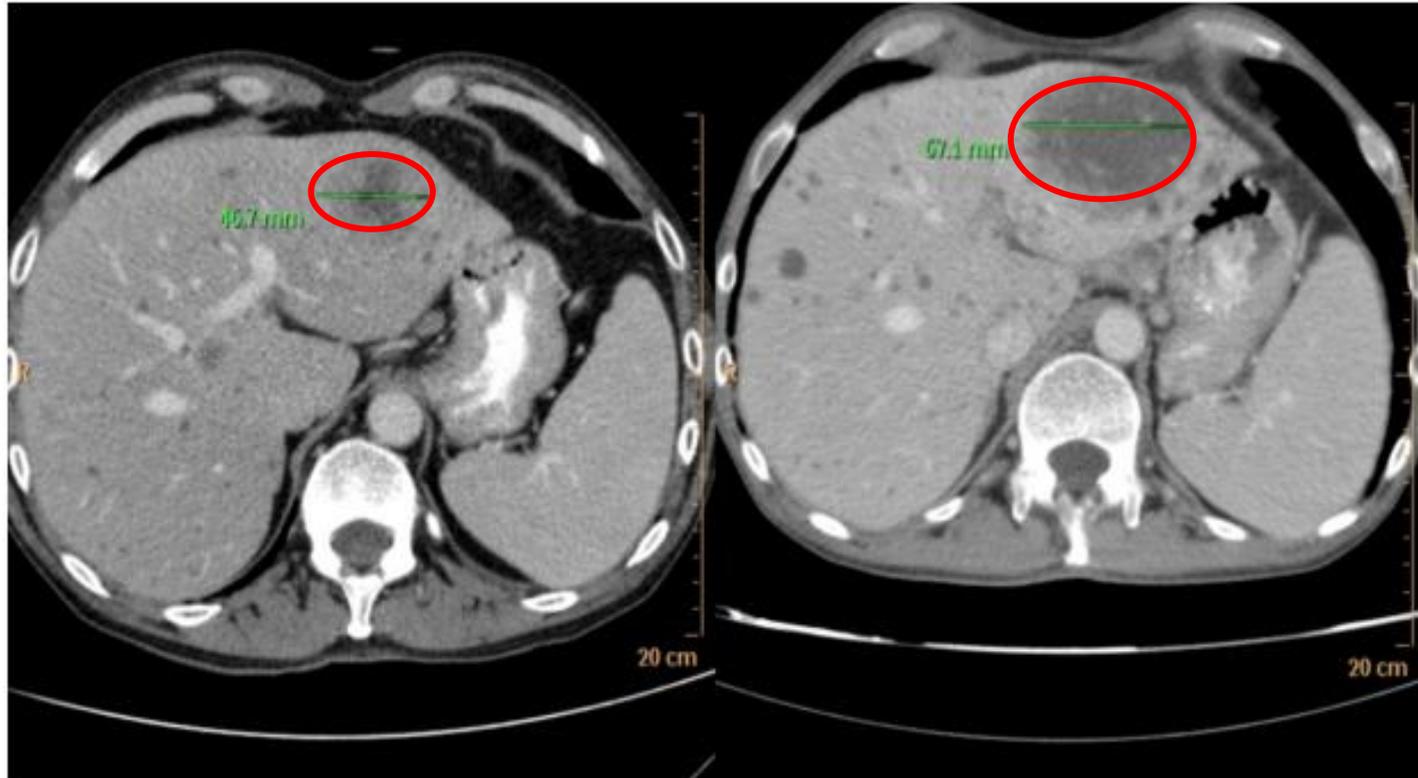
# RECIST 1.1

## 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

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) La suma de los diámetros debe haber aumentado en al menos 5 mm 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

# CATEGORIZACION 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)

# VALORACION 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

# CRITERIOS CHOI

RESPUESTA	DEFINICIÓN CHOI
RC	Desaparición de todas las lesiones No lesiones nuevas
RP	Disminución de al menos el 10% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana o <u>descenso mayor de 15 UH en la densidad tumoral</u> No lesiones nuevas No progresión evidente de lesiones no medibles
PE	Aumento de al menos el 10% en el tamaño de las lesiones diana <u>sin variación en la densidad tumoral</u> Aparición de lesiones nuevas 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

# TASA DE RESPUESTAS

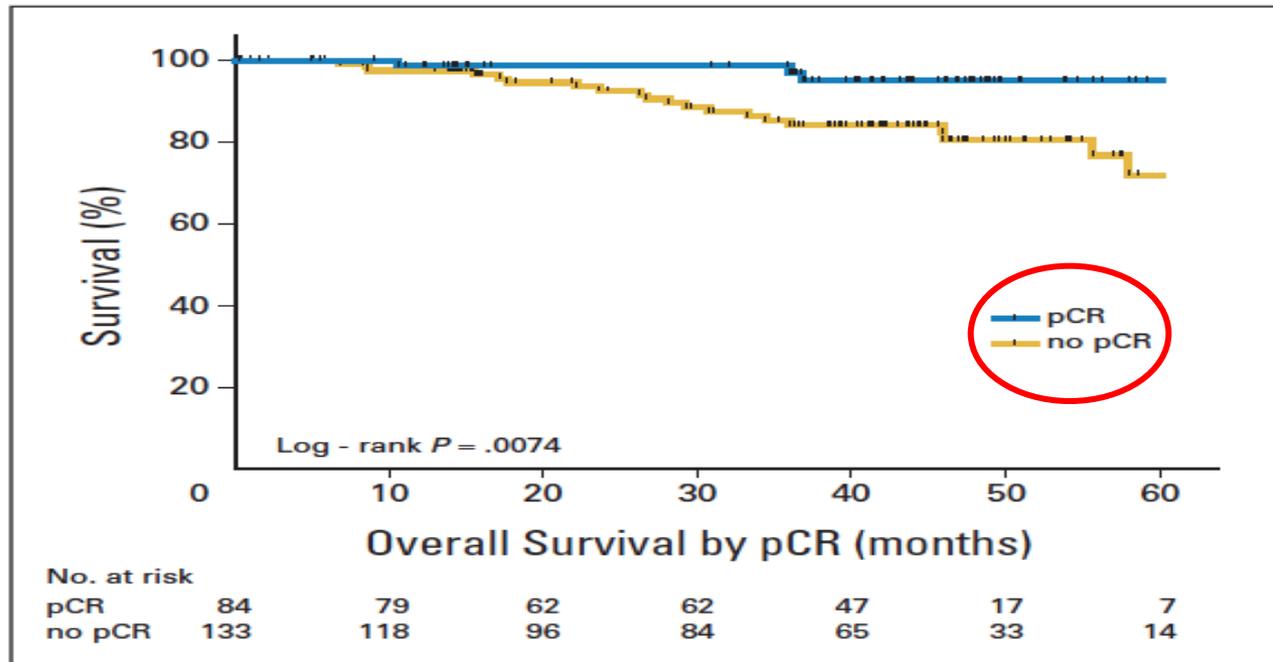
## VENTAJAS

- Fácil de medir
- Permite estimar de forma rápida el beneficio de un tratamiento
- Variable muy útil en:
  - Ensayos Fase II
  - 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 RO (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%



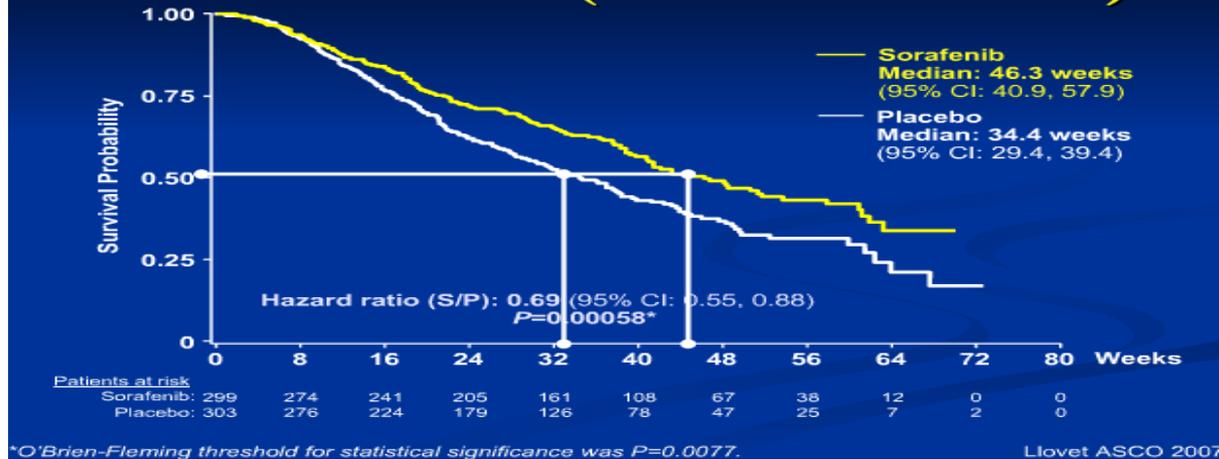
**Fig 3.** Overall survival in patients with pathologic complete response (pCR; blue) and without pCR (gold).

pCR: No residual invasive tumor in breast and lymphatic tissue  
 Neoadjuvant CT: EC x 3 → PH x 3 before surgery → adjuvant H x 1 year

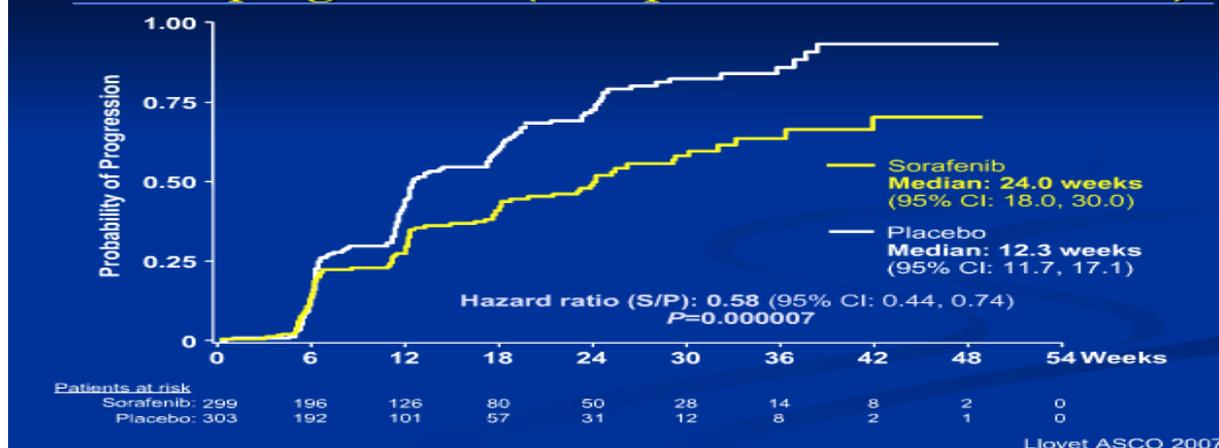
# TASA DE RESPUESTAS INCONVENIENTES-CONTROVERSIAS

- 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)
- Fármacos Inmuno-Oncológicos. Ej. Ipilimumab

## Phase III SHARP Trial Overall survival (Intention-to-treat)



## Phase III SHARP Trial Time to progression (Independent central review)



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
- 4) Respuesta en presencia de nuevas lesiones

**Respuestas No-Convencionales**

# 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

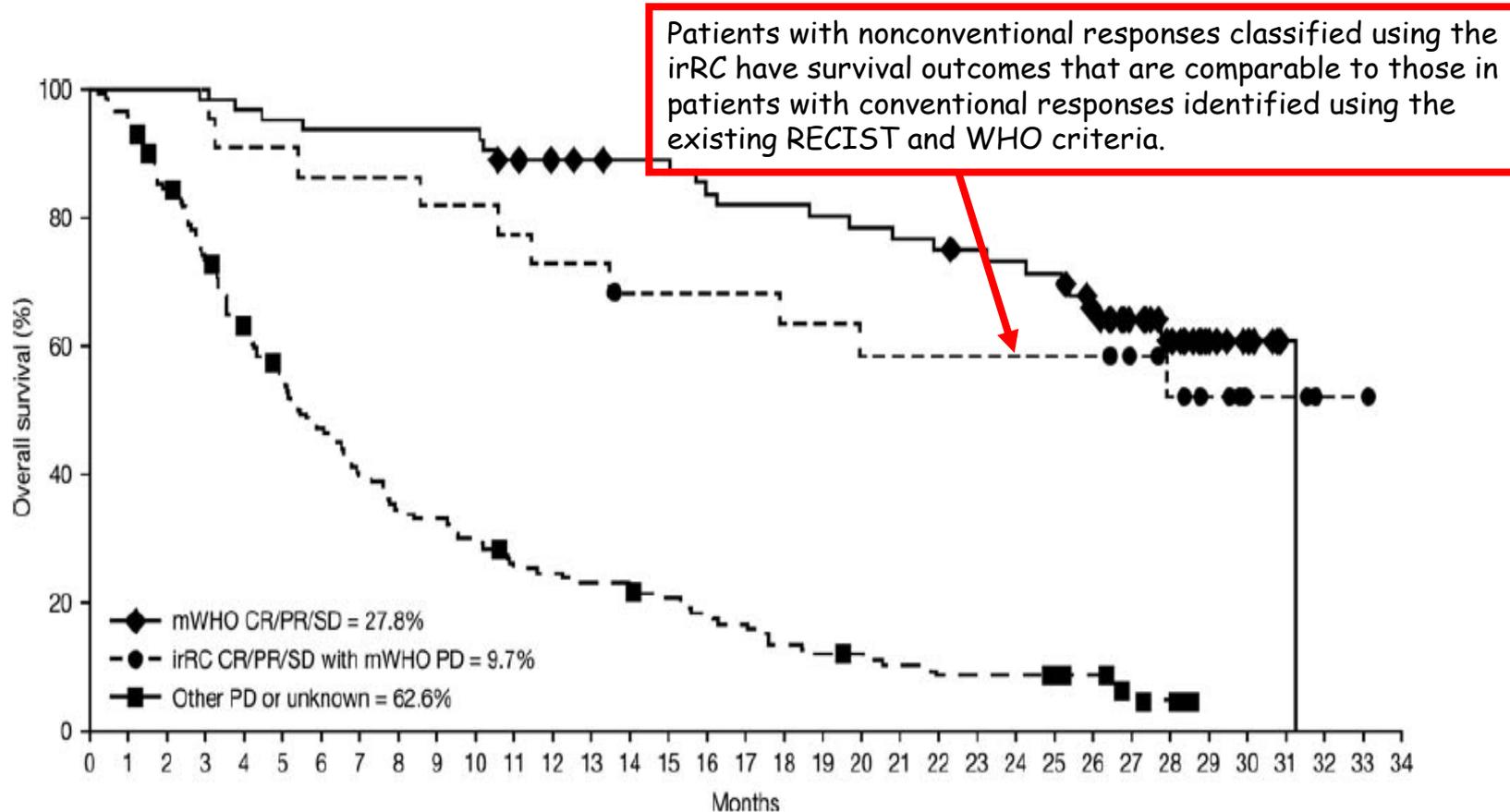
- La inmunoterapia induce un nuevo patrón de respuesta antitumoral que puede no ser detectada por los criterios de la OMS o RECIST
- Variables como la SLP pueden subestimar su efecto si va asociada a una estabilización prolongada de la enfermedad o a la aparición de respuestas no-convencionales
- La 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)

# Diferencias entre RECIST 1.1 y CRri

- “In concept, the irRC enable new lesions to be included in total tumor burden assessment without immediately being considered progressive disease and require confirmation of apparent initial disease progression on a subsequent radiographic assessment”

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

# Supervivencia Global: Criterios OMS/RECIST vs. CRri



**Figure 3.** Immune-related response criteria identify survivors among 227 patients enrolled in phase II studies of ipilimumab 10 mg/kg monotherapy that would have had progressive disease according to modified World Health Organisation criteria [15]. Reprinted by permission from the American Association for Cancer Research: Wolchok et al. [15].

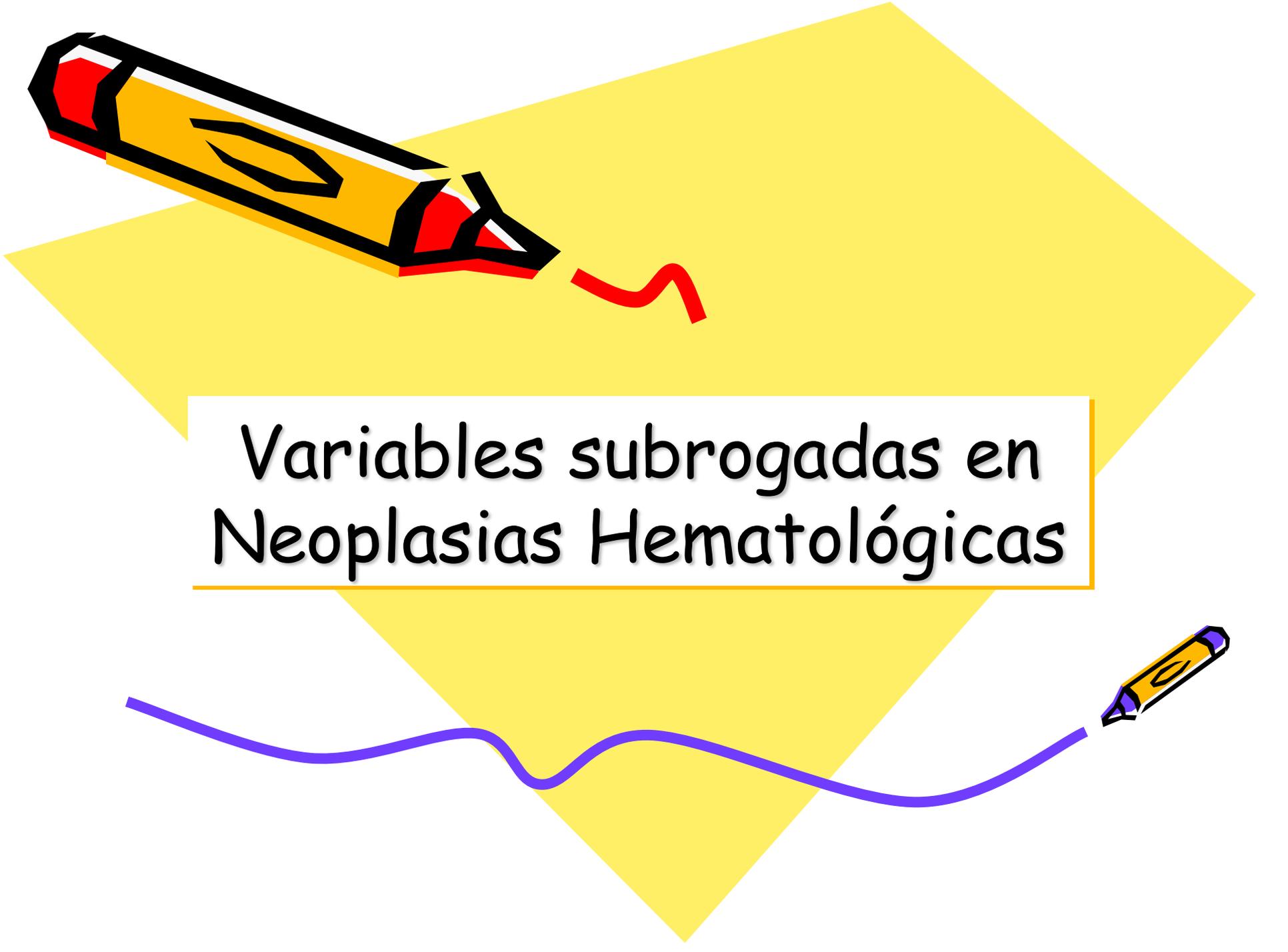
Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial



Expansion cohort phase 1 KEYNOTE-001

	RECIST 1.1 Independent Review		irRC, Investigator Review	
	Pembrolizumab 2 mg/kg	Pembrolizumab 10 mg/kg	Pembrolizumab 2 mg/kg	Pembrolizumab 10 mg/kg
<b>PFS</b>	n = 89	n = 84	n = 89	n = 84
Median, (weeks, CI95%)	22 (12-36)	14 (12-24)	31 (22-48)	35 (24-NR)
At 24 weeks (CI95%)	45% (34-55)	37% (27-48)	57% (46-67)	57% (45-67)

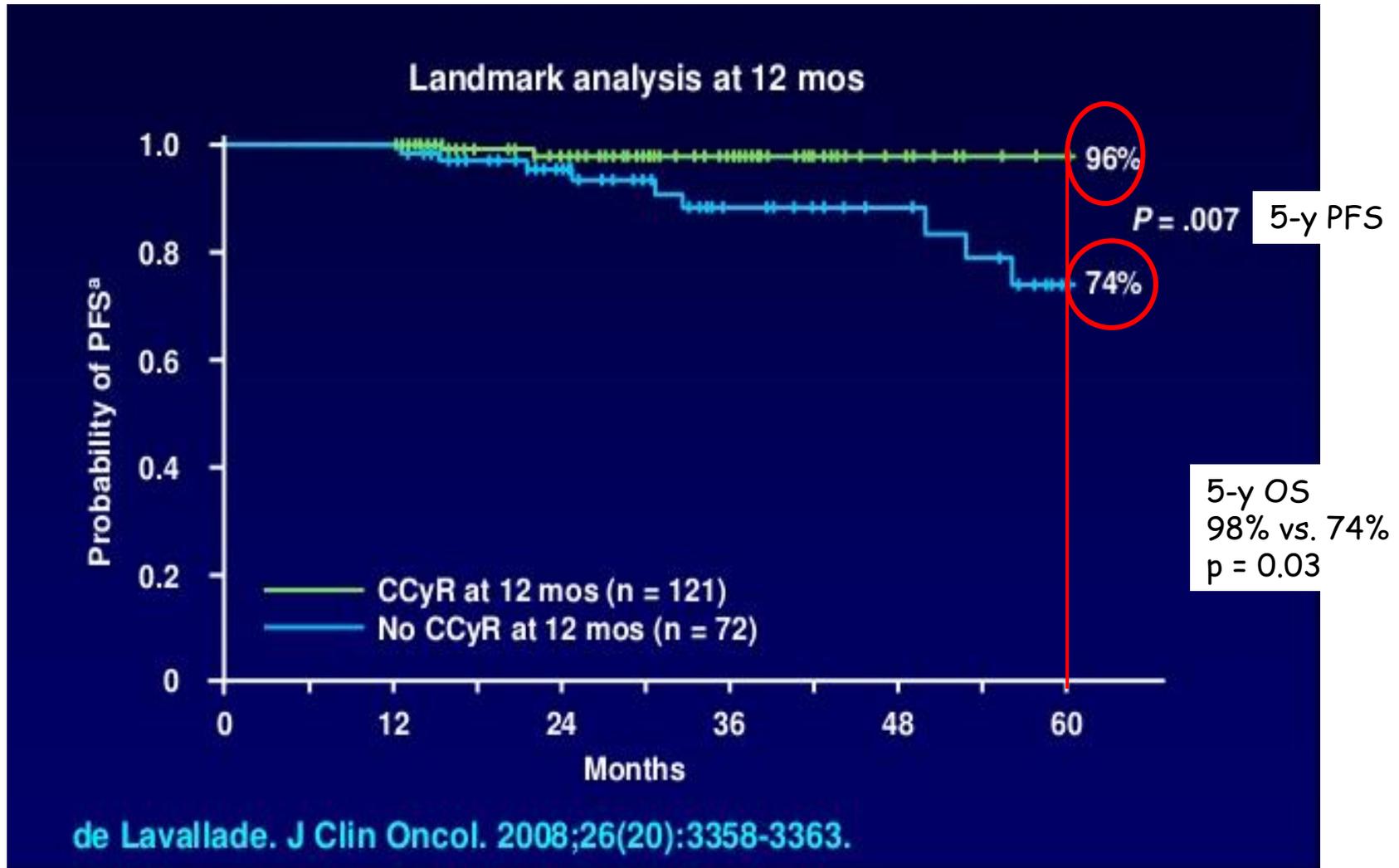
"This study suggests that conventional use of RECIST might underestimate the therapeutic benefit of pembrolizumab"



# Variables subrogadas en Neoplasias Hematológicas

# CML: CCyR at 12 months associated with PFS

IMATINIB first-line, 204 patients (2000-2006), UK center, Median follow-up 38 m



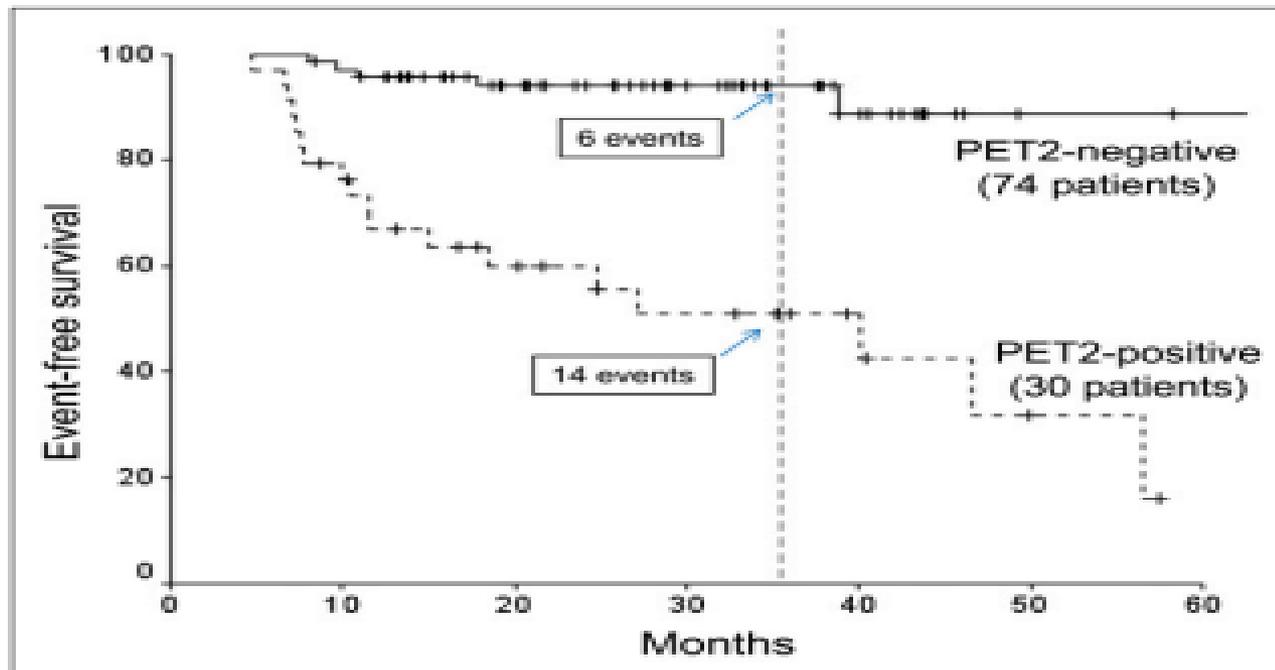
## Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia

**Table 3.** Response Rates.\*

Response	Dasatinib (N=259)		Imatinib (N=260)		P Value
	no.	% (95% CI)	no.	% (95% CI)	
Confirmed complete cytogenetic response by 12 mo	199	77 (71–82)	172	66 (60–72)	0.007†
Complete cytogenetic response by 12 mo	216	83 (78–88)	186	72 (66–77)	0.001‡
Major molecular response at any time	135	52 (46–58)	88	34 (28–40)	<0.0001†
Major molecular response by 12 mo	119	46 (40–52)	73	28 (23–34)	<0.0001‡

Dasatinib y Nilotinib han sido aprobados por FDA y EMA en base a este tipo de variables

# $^{18}\text{F}$ -FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts Event-Free Survival in Early and Advanced Hodgkin Lymphoma



**FIGURE 3.** Kaplan-Meier plot showing EFS for PET2 results.

# En Hematología no solo vale con definir a la variable subrogada

- **Calidad de la respuesta**
  - Mejores técnicas diagnósticas
  - Detección de Enfermedad Mínima Residual
  - Ejemplos:
    - LMC: qPCR BCR/ABL IS
    - MM: Hemos pasado de la IF a la EMR por CMF
- **Precocidad en alcanzar la respuesta**
  - No sólo vale con alcanzar la respuesta completa
  - Importa cuándo se alcanza
  - Ejemplos:
    - LMC: RCyC a los 12 meses
    - Hodgkin: PET negativo tras 2 ciclos de QMT

# ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

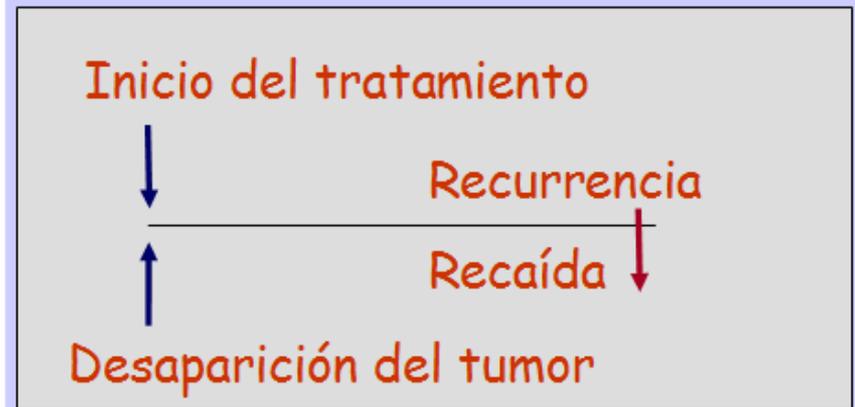
- Supervivencia global (SG) ("gold estandar")
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE)
- Supervivencia libre de progresión (SLP)
- Tiempo hasta la progresión (TTP)
- Tiempo hasta el fallo del tratamiento

# ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

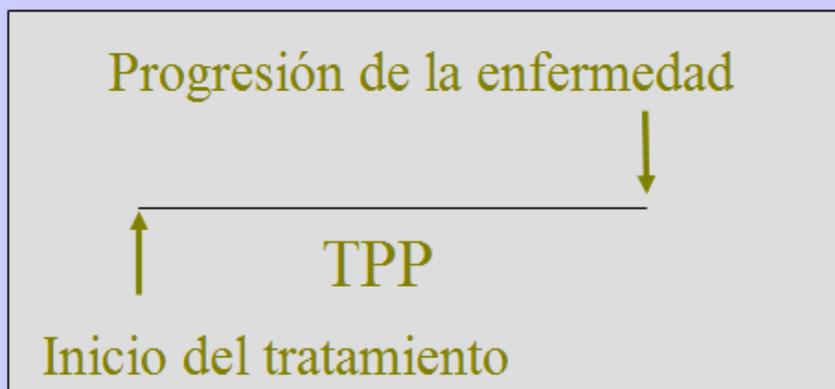
## SUPERVIVENCIA GLOBAL



## SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD



## TIEMPO HASTA LA PROGRESIÓN



## Tº HASTA EL FALLO DEL TRATAMIENTO



# SLE/SLP como "surrogate endpoints"

## • Ventajas

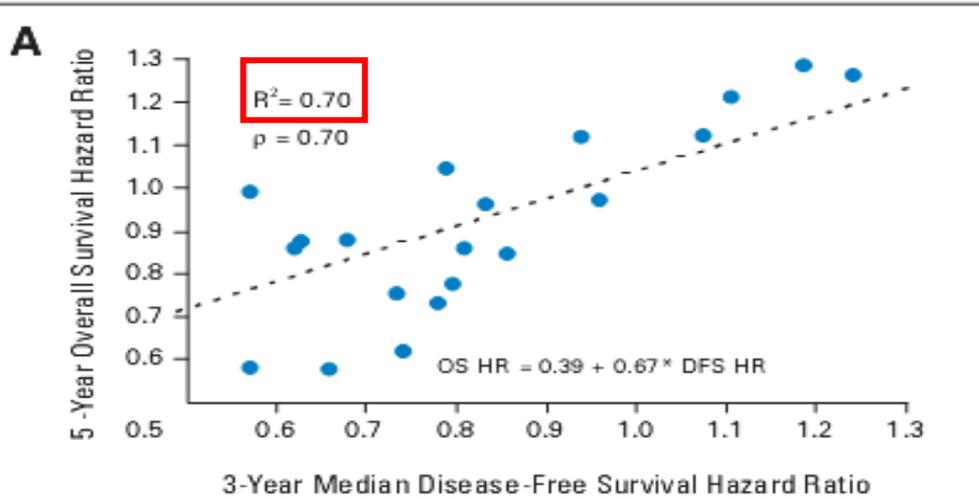
- Requieren menor tamaño de muestra y menor seguimiento para detectar diferencias
- Ahorra costes y permite que el fármaco llegue antes al paciente. Acelera el proceso de aprobación de nuevos fármacos
- No se ven afectadas por el "crossover" o por las terapias de segunda línea

## • Desventajas

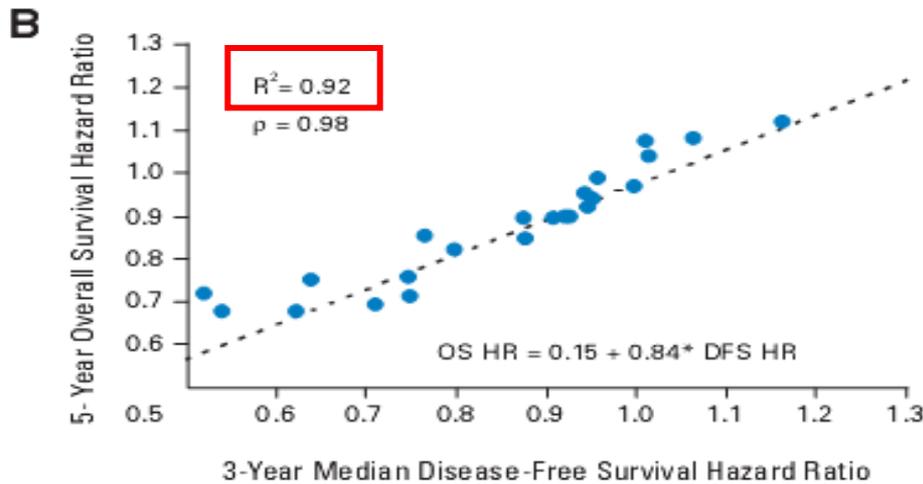
- Sujetas a la interpretación de los investigadores (sesgo)
- Su definición puede variar de un ensayo a otro
- No están suficientemente validadas como sustitutos indirectos de la SG en todas las neoplasias
- Se prefiere el "cegado" y se recomienda la revisión por parte de comités independientes

# 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

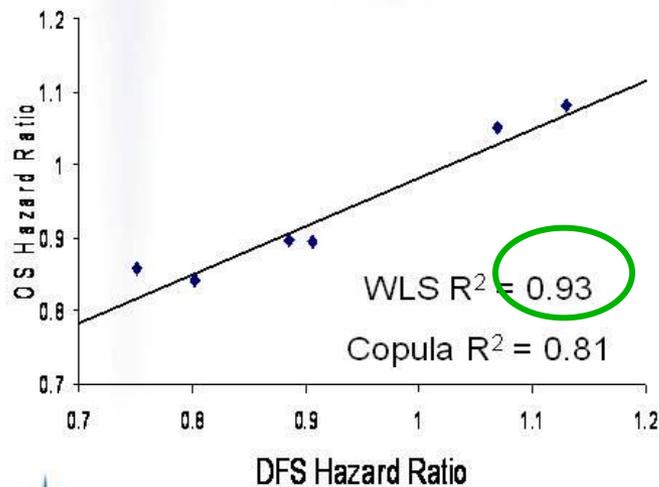
Trial	Accrual Period	# patients	Experimental treatment arm	% stage III
MOSAIC	1998-01	2246	FOLFOX4	60
X-ACT	1998-01	1987	Capecitabine	100
NSABP C-06	1997-99	1557	Uracil/tegafur	53
NSABP C-07	2000-02	2434	FLOX	71
CALGB 89803	1999-01	1264	IFL	100
PETACC-3	2000-02	3188	FOLFIRI	71

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

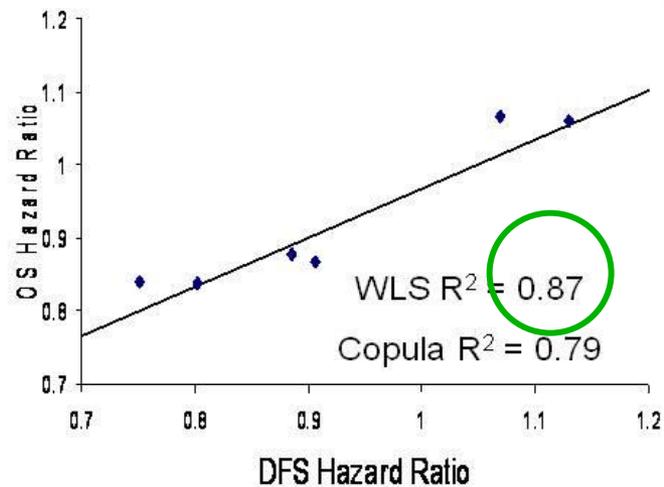


# Stage III within trial HR 3 year DFS v 5 & 6 year OS

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



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



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

	Surrogate Endpoint	Conclusion
<b>Colorectal Cancer</b>	DFS (adjuvant) PFS (advanced/metastatic)	<b>Valid surrogate</b> <b>Valid surrogate</b>
<b>Ovarian Cancer</b>	PFS	<b>Wide acceptance as a suitable surrogate endpoint in Phase III trials for the first-line treatment of metastatic ovarian cancer</b>
<b>Breast Cancer</b>	DFS, ORR, TTP, PFS	<b>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>
<b>Lung Cancer</b>	PFS (SCLC) RR, TTP, PFS (NSCLC)	<b>SCLC: Strong correlation between PFS and OS (caution)</b> <b>NSCL: Low Correlation</b>
<b>Renal cell carcinoma</b>	PFS	<b>Limited evidence</b>
<b>Prostata Cancer</b>	PFS (castrate resistant, advanced)	<b>Low correlation between PFS and OS</b>

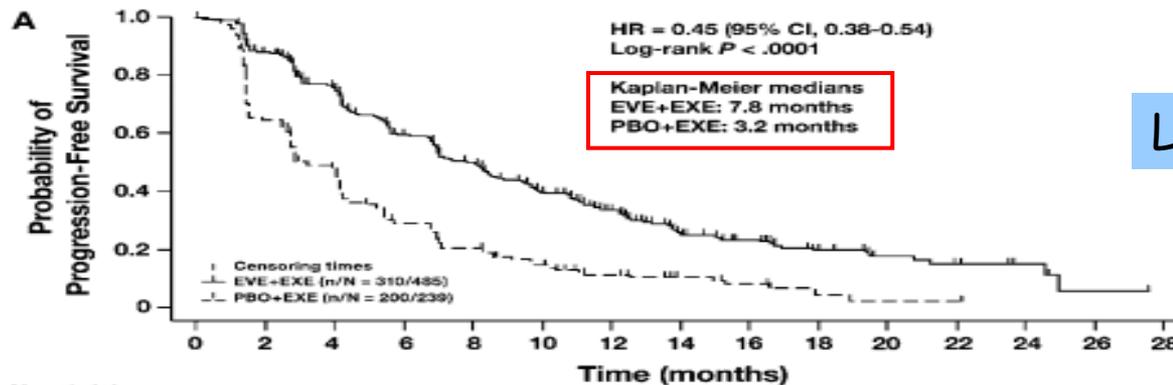
# SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION INCONVENIENTES

- Sesgo de evaluación
  - Subjetividad del evaluador
- 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

# SLP: INCONVENIENTES

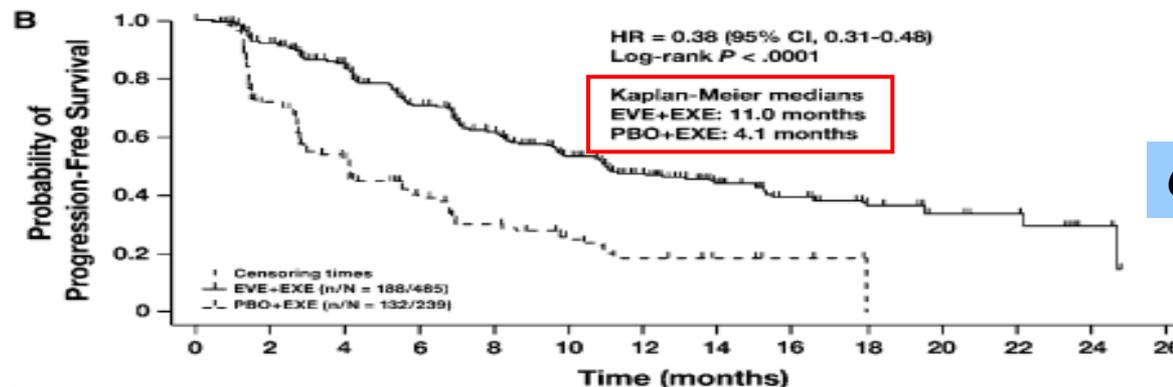
## Sesgo de Evaluación

BOLERO-2 Fase III: Everolimus + Exemestano vs. Placebo + Exemestano  
Mujeres post-menopáusicas, CMA, RH+, HER-2-, previamente tratadas con IA



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
EVE+EXE	485	394	318	236	194	147	99	57	42	23	13	10	4	1	0
PBO+EXE	239	146	103	61	42	27	17	9	6	2	1	1	0	0	0

Local Investigator



No. at risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
EVE+EXE	485	389	309	221	175	130	86	56	37	19	12	10	3	0
PBO+EXE	239	132	82	48	33	21	13	8	5	0	0	0	0	0

Central Review

# Criterios de Respuesta relacionados con la Inmunidad

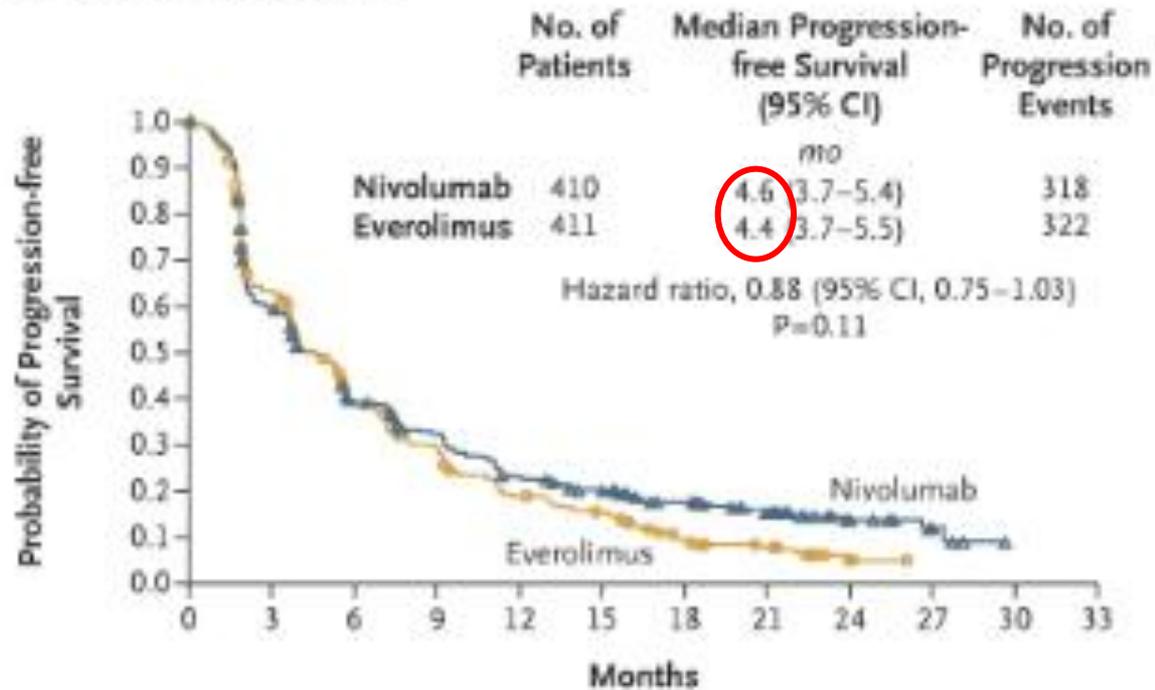
- La inmunoterapia induce un nuevo patrón de respuesta antitumoral que puede no ser detectada por los criterios de la OMS o RECIST

- 
- 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)

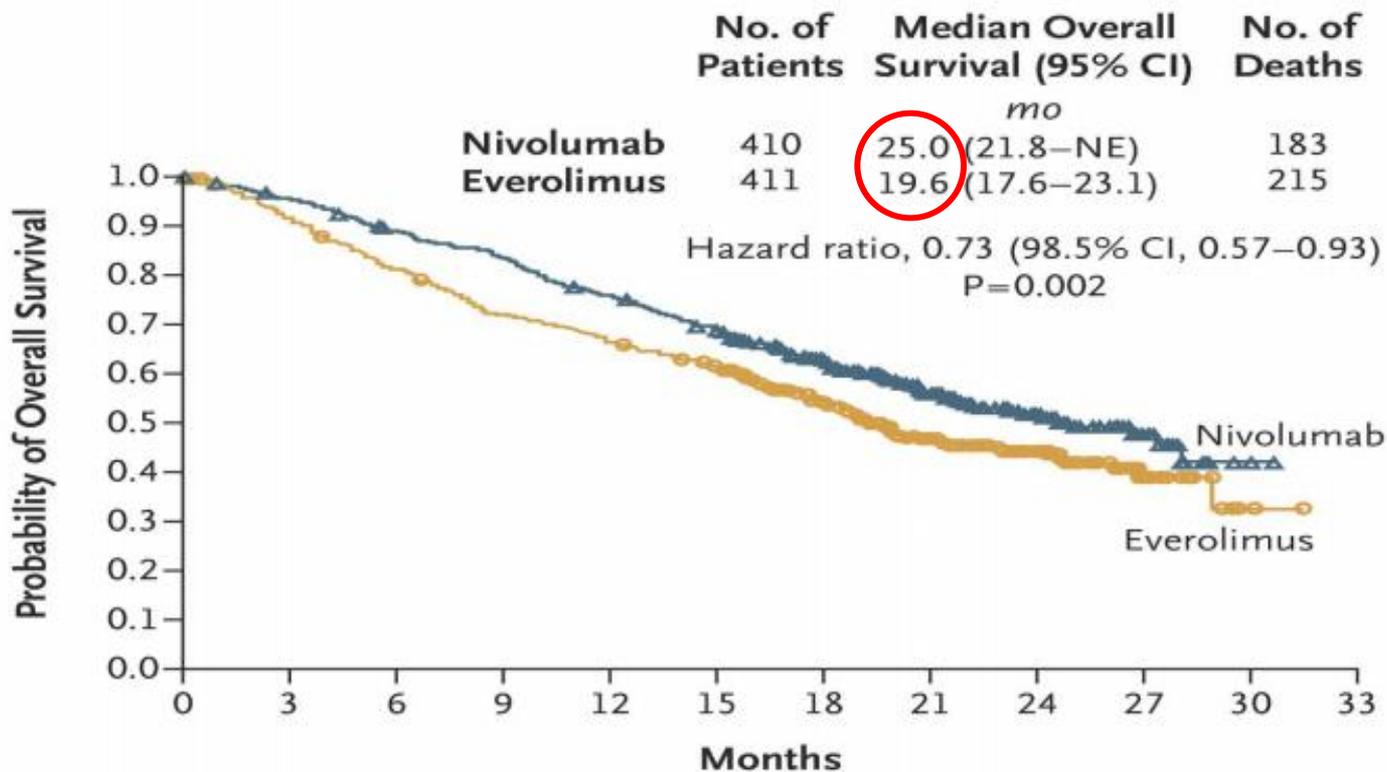
# NIVOLUMAB vs. EVEROLIMUS IN ADVANCED RENAL-CELL CARCINOMA

Kaplan–Meier Curve for Progression-free Survival



“The results suggest that PFS was not a surrogate for OS in this study”

# Kaplan–Meier Curve for Overall Survival



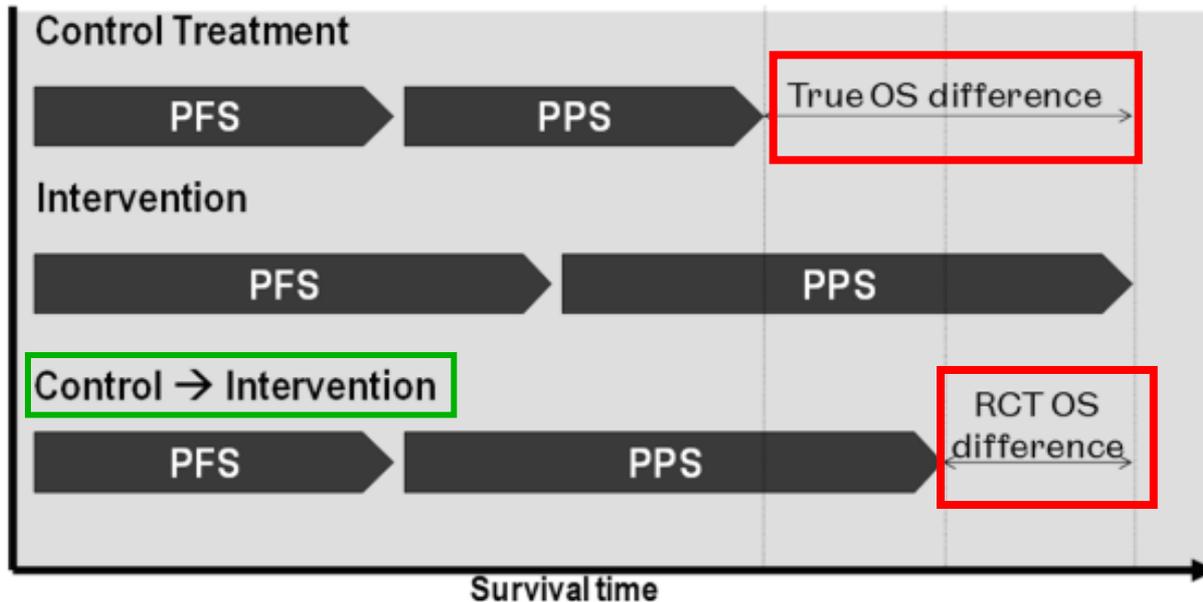
**No. at Risk**

Nivolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Everolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

# 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

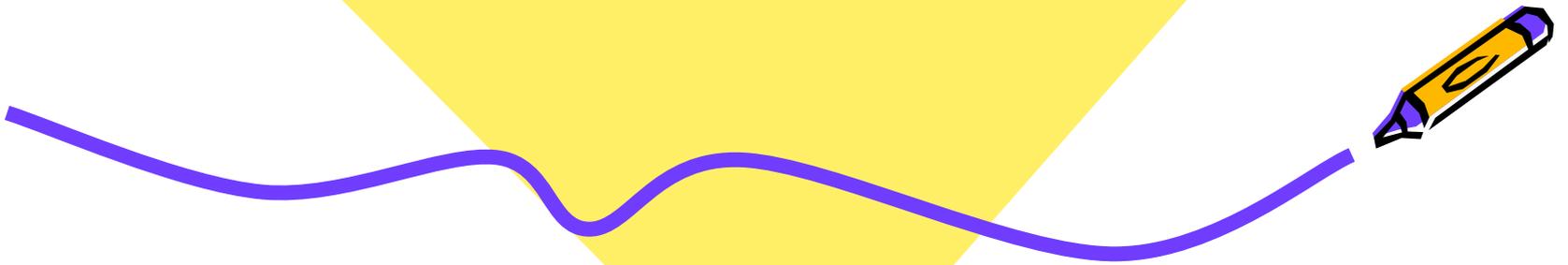
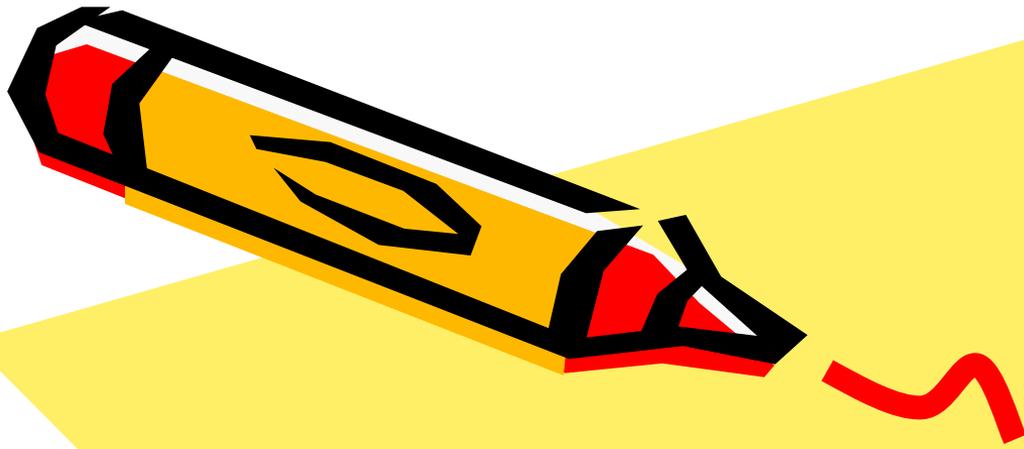


Notes: PFS = Progression Free Survival; PPS = Post Progression Survival; OS = Overall Survival; RCT = Randomised Controlled Trial

Latimer R and Abrams KR (NICE, July 2014)



Sigue la controversia....



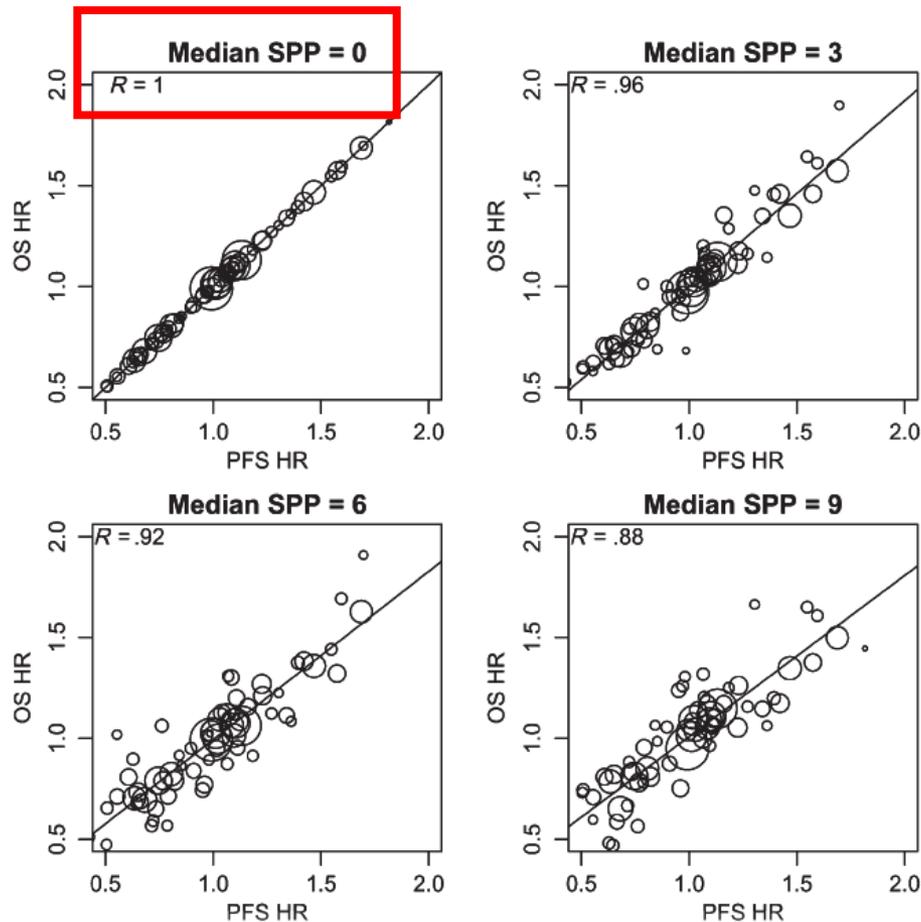
# Detecting an OS Benefit that is Derived from PFS

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

- *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*

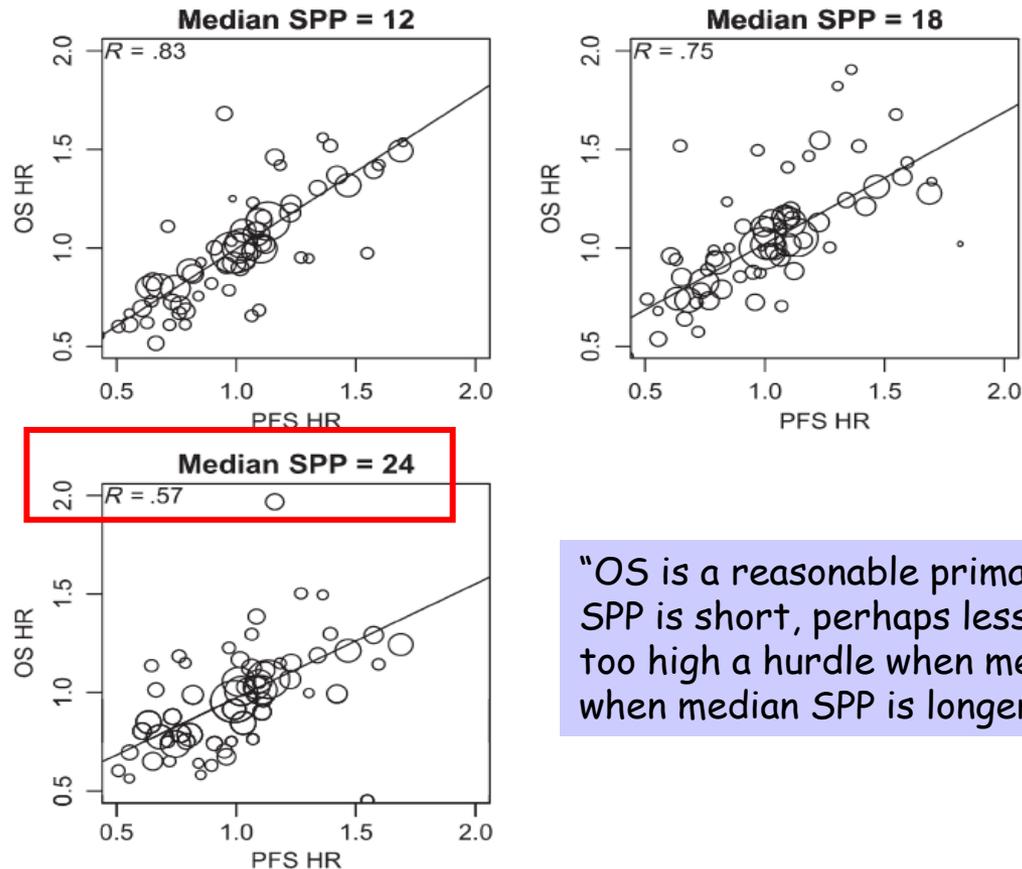
# Association between PFS and OS for a single simulation of 67 trials

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



# 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)



"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 (0.39-0.61)		0.62 (0.48-0.79)		0.69 (0.56-0.84)		0.64 (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

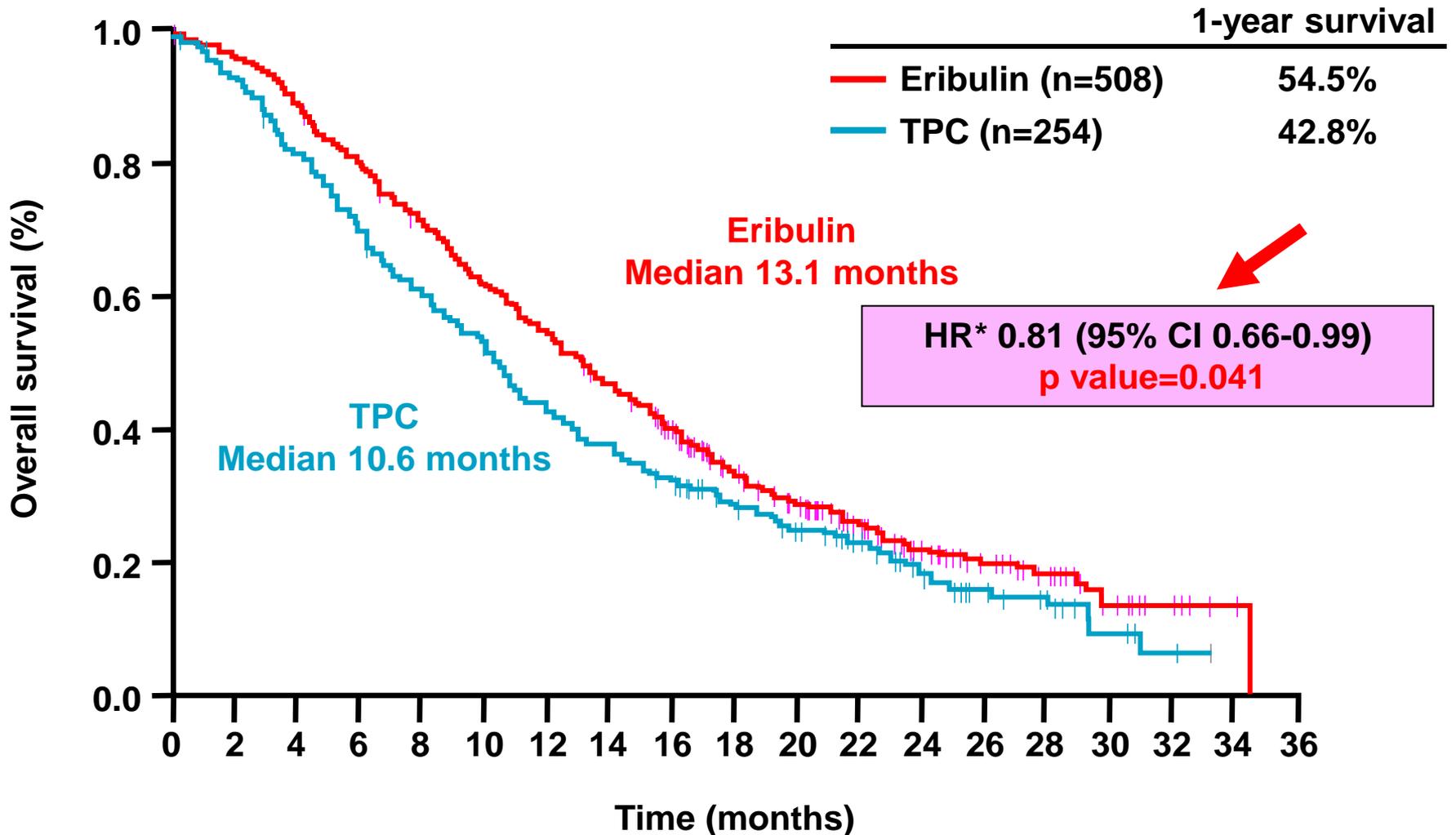
	E2100		AVADO		RIBBON-1 (Cape)		RIBBON-1 (Tax/Anthra)	
	Non-BV	BV	Non-BV	BV*	Non-BV	BV	Non-BV	BV
<b>Median OS, mo</b>	<b>24.8</b>	<b>26.5</b>	<b>31.9</b>	<b>30.2</b>	<b>21.2</b>	<b>29.0</b>	<b>23.8</b>	<b>25.2</b>
<b>Stratified HR (95% CI)</b>	<b>0.87</b>		<b>1.03</b>		<b>0.85</b>		<b>1.03</b>	
<b>p-values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

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

\* 15 mg/kg cohort.

# EMBRACE: OS (ITT Population)

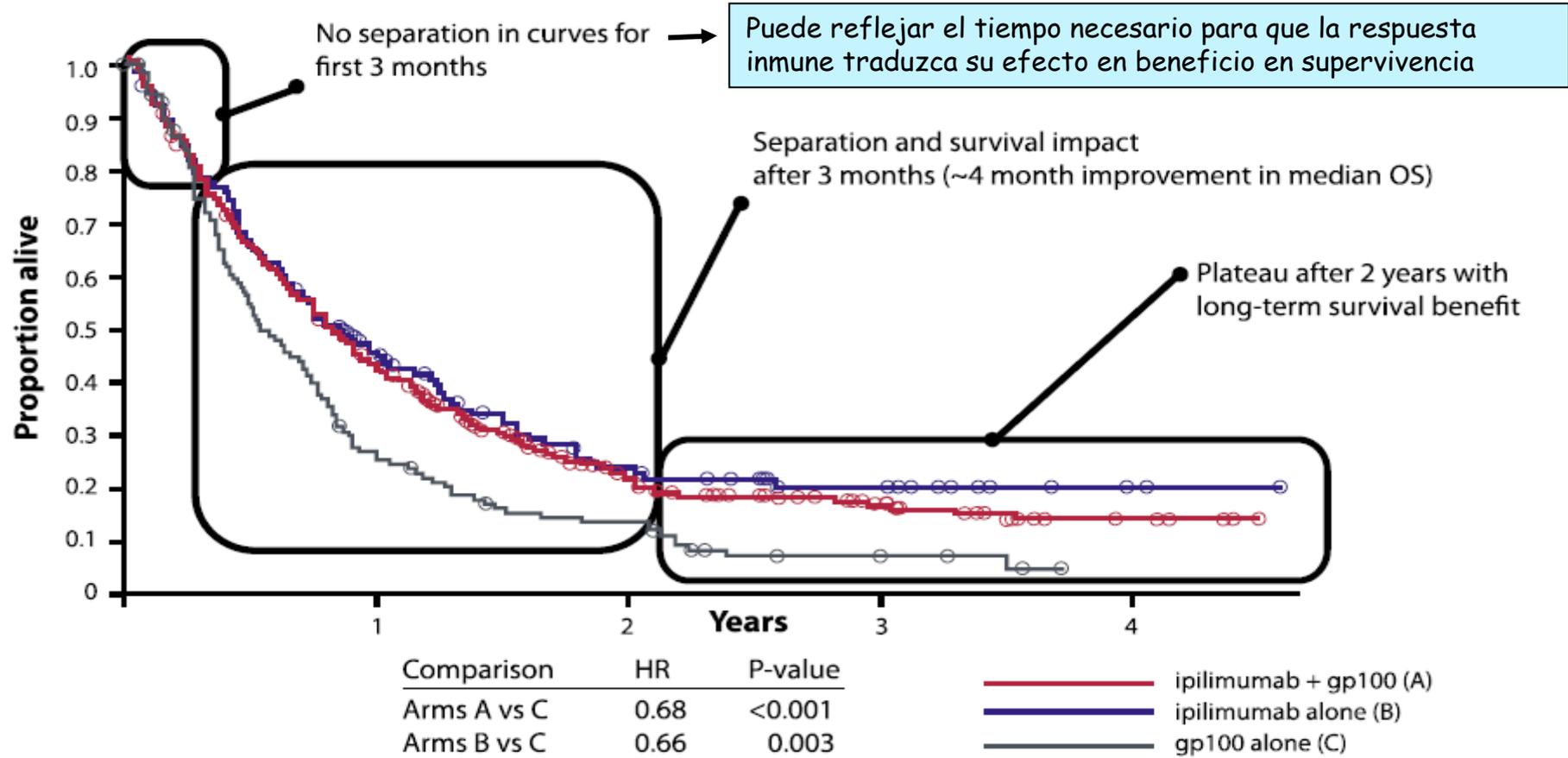
Heavily treated patients with MBC: Median 4 prior CT regimens



# ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Diferencias entre Inmunoterapia y Terapias Convencionales

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

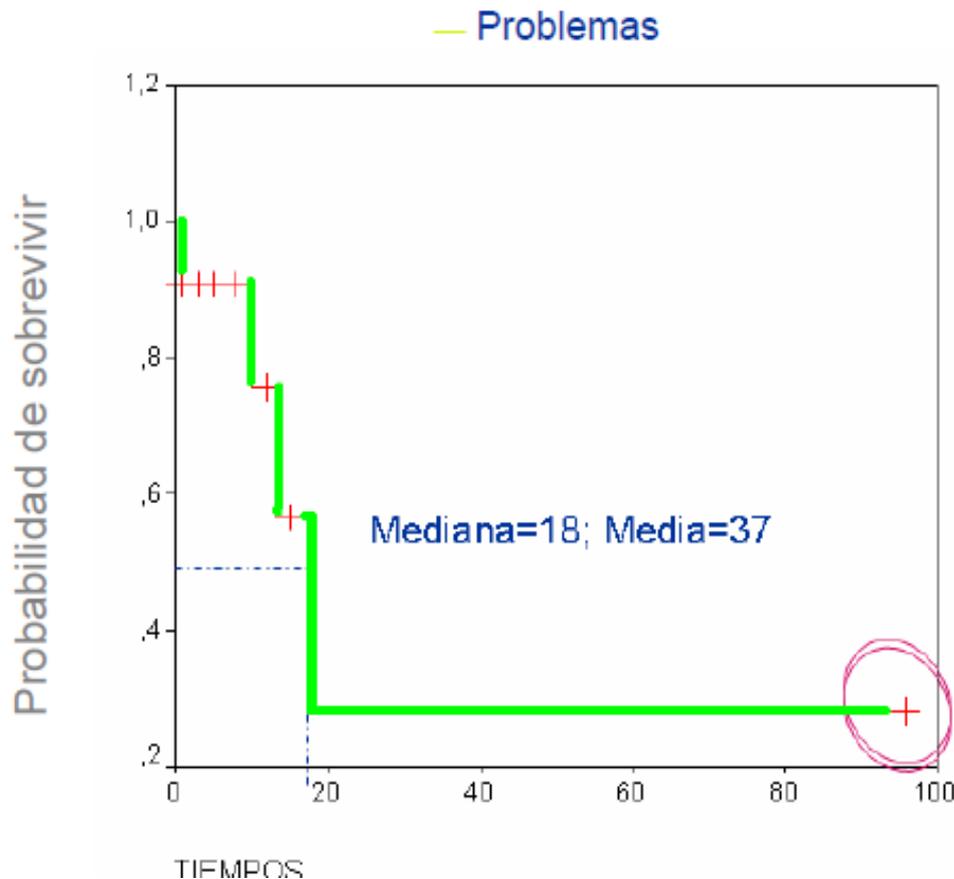


# Diferentes Alternativas Terapéuticas pueden requerir Diferentes Métricas

- 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



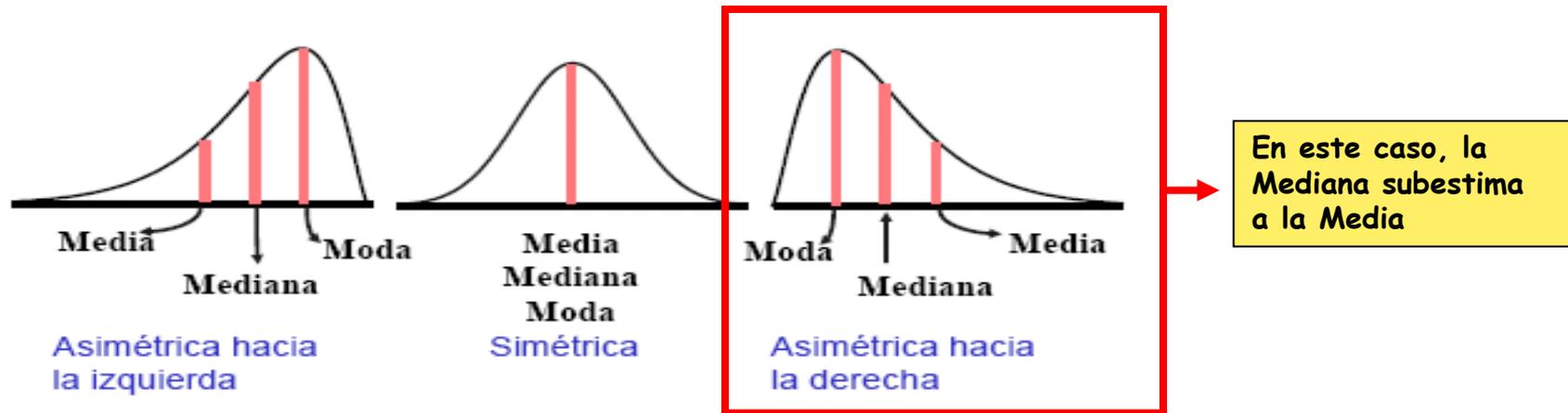
— **Media:** Puede no ser representativa,

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

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

# Medida de Asimetría

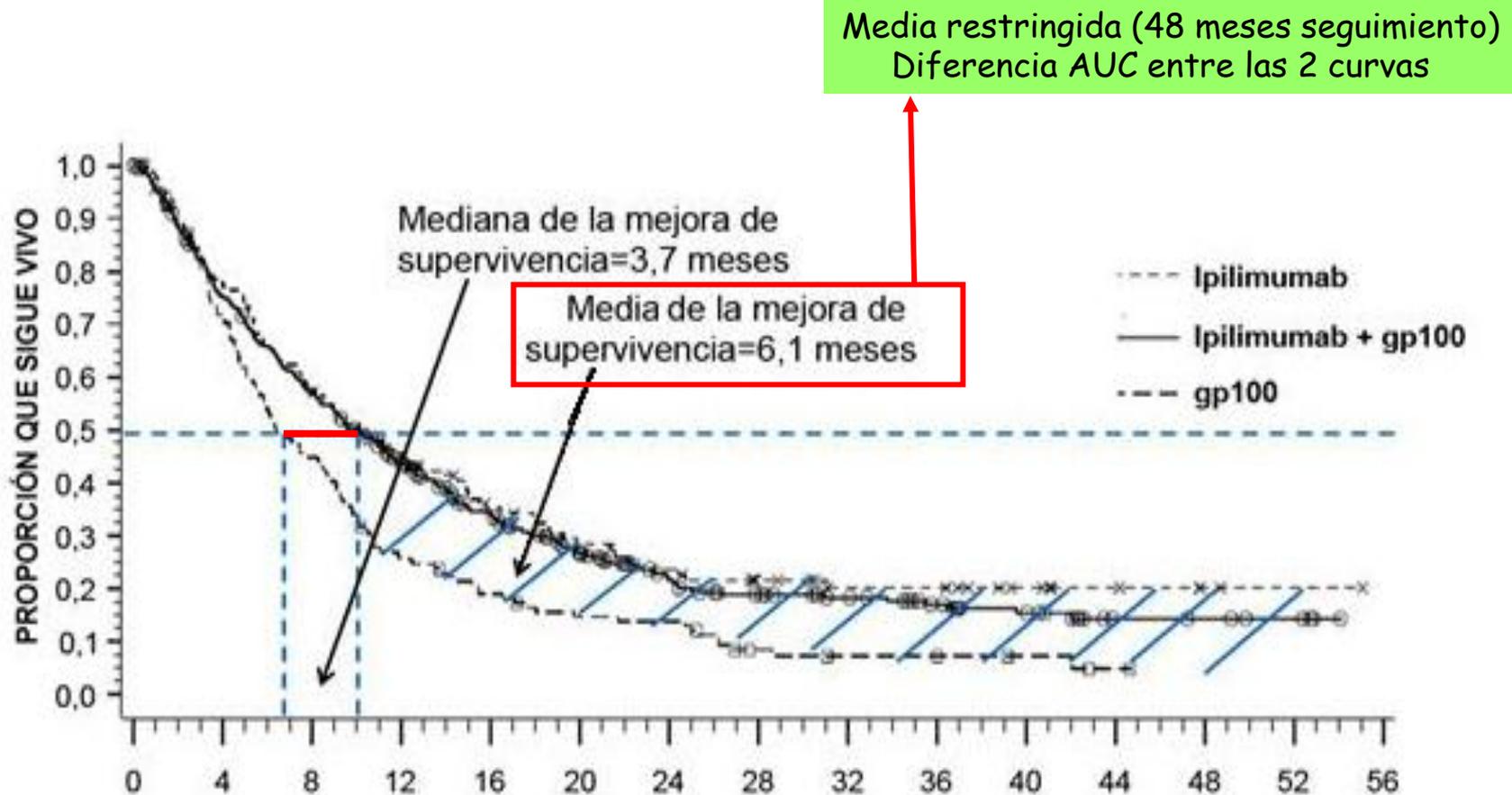
Una distribución es simétrica cuando su mediana, su moda y su media aritmética coinciden



$$A_s = \frac{\bar{X} - M_0}{S}$$

**Coefficiente de asimetría de Pearson**  
=0 Simétrica  
>0 Asimetría a la derecha  
<0 Asimetría a la izquierda

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

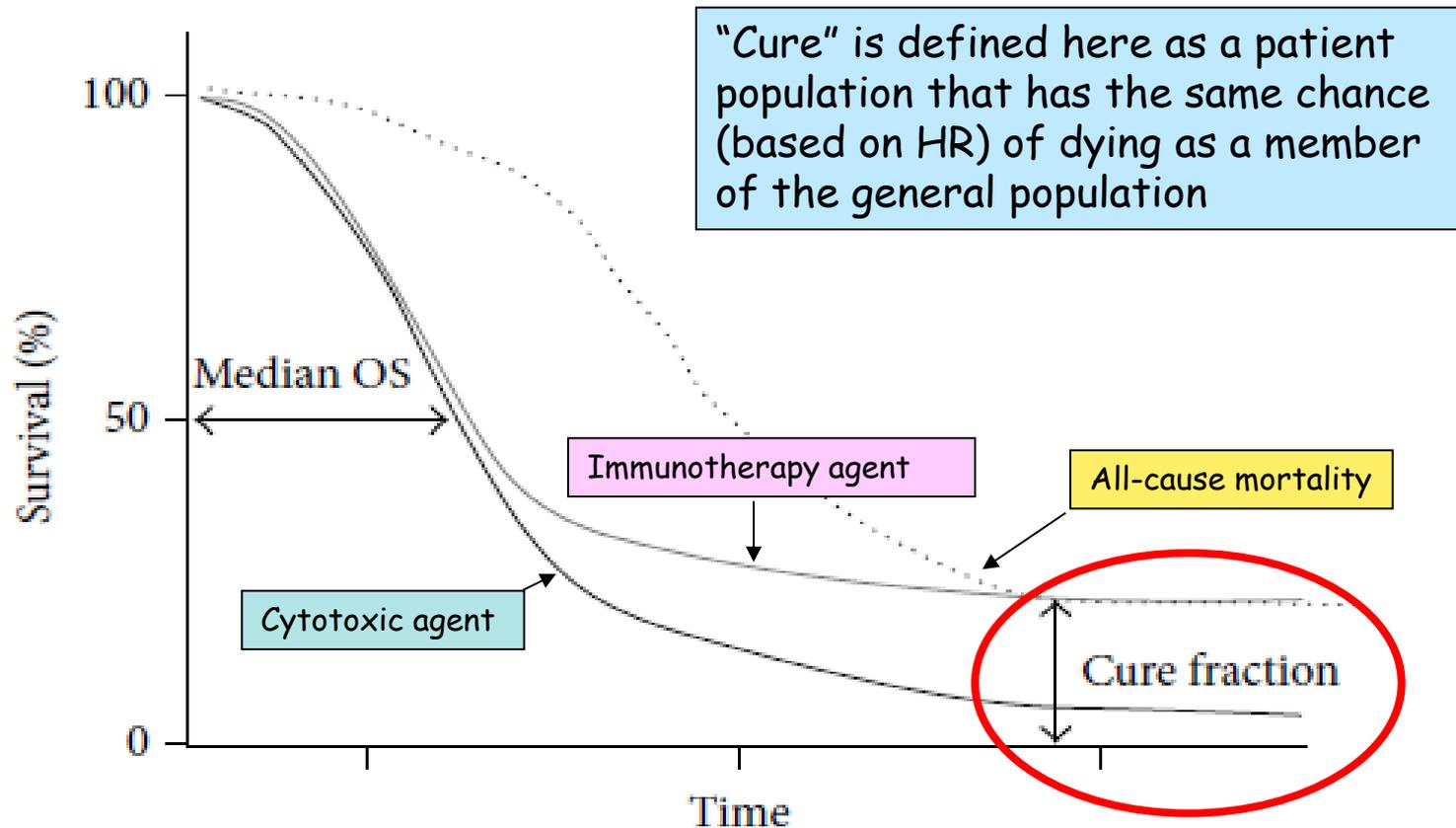


# "FRACCIÓN de CURACIÓN"

## *"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 HIPOTETICAS



# When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive?

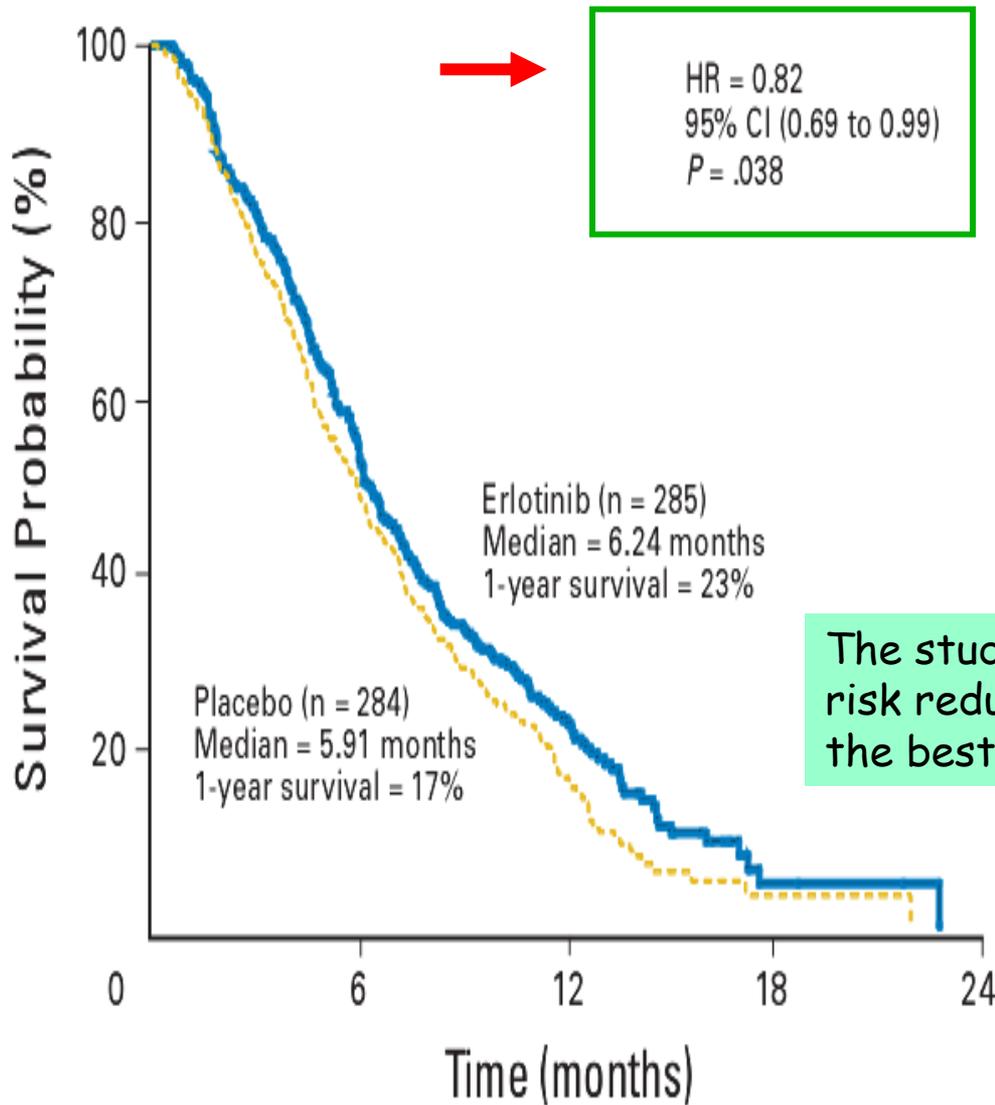
- **BENEFICIO ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO**
  - $p < 0.05$  IC95% HR No atraviesa el valor 1
- **BENEFICIO CLINICO (RELEVANCIA CLINICA)**
  - Valor  $\delta$ : Mínima diferencia observada entre el tratamiento experimental y el control considerada como clínicamente relevante

# Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica

- En los estudios de superioridad, nos puede orientar la estimación de la diferencia de eficacia para la que se ha calculado el tamaño muestral del ensayo
- En los estudios de equivalencia y de no inferioridad, orienta el llamado valor  $\delta(\Delta)$

**Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer:  
A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group**

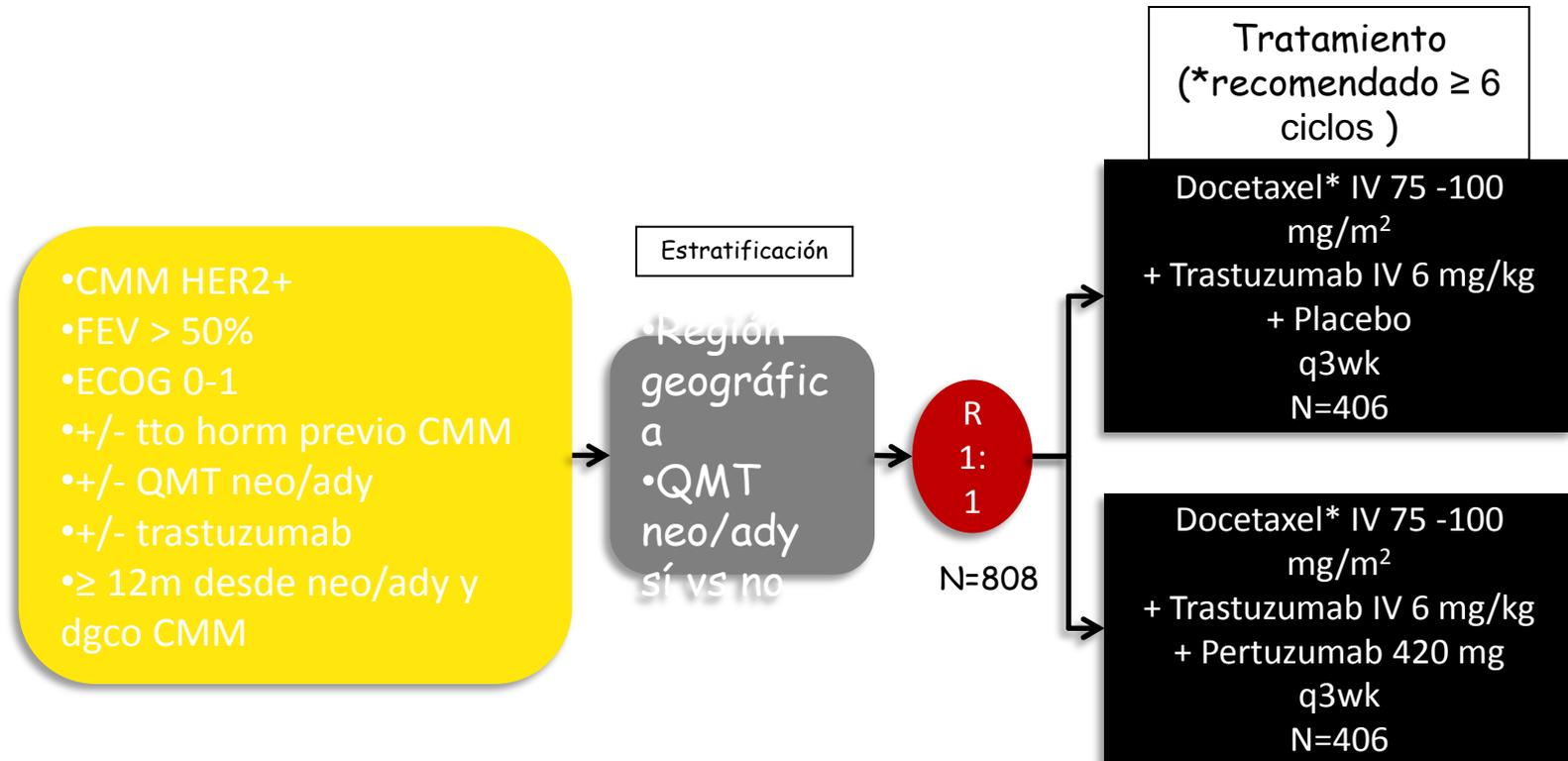
OS



The study was designed to detect a relative risk reduction of 25% ( $HR \leq 0.75$ ), but the the best estimate of HR showed a  $HR = 0,82$

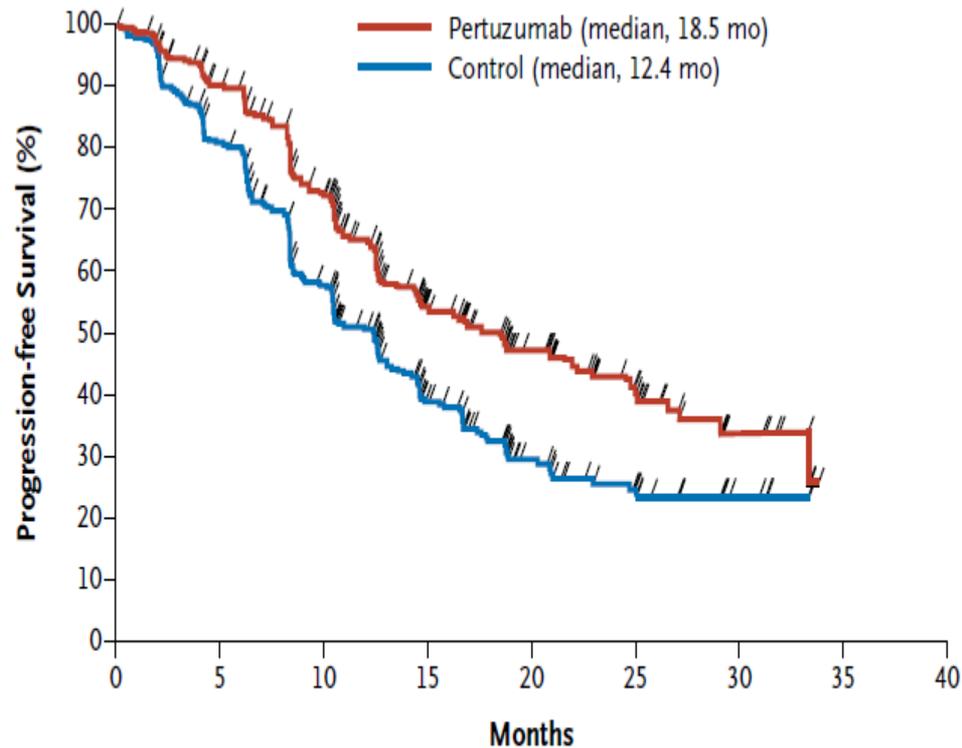
# Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer

# CLEOPATR A



- Objetivo Primario: PFS (independiente)
- Objetivos secundarios: OS, PFS (investigador), seguridad

# Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer



## No. at Risk

Pertuzumab	402	345	267	139	83	32	10	0	0
Control	406	311	209	93	42	17	7	0	0

median follow-up period in both groups was 19.3 months

# CLEOPATRA: Progression-Free Survival

Independently assessed	Pertuzumab (n = 402)	Control (n = 406)	HR	p-value
Median PFS	18.5 mo	12.4 mo	0.62	<0.001

800 patients

Primary analysis PFS: 381 events

80% power to detect 33% improvement in median PFS in the pertuzumab group (HR = 0,75)

	HIPÓTESIS NULA $H_0$	HIPÓTESIS ALTERNATIVA $H_a$
<b>SUPERIORIDAD</b>	$C=E$ No hay diferencia	$E \neq C$ Son diferentes

	HIPÓTESIS NULA $H_0$	HIPÓTESIS ALTERNATIVA $H_a$
<b>NO- INFERIORIDAD</b>	$C - E > \delta$ La diferencia es mayor de lo aceptado	$C - E \leq \delta$ <b>La diferencia está en el margen de NI</b>

El contraste de hipótesis para el HR no se hace frente al valor de la hipótesis nula ( $HR=1$ ), sino que se realiza frente a un valor predeterminado a priori en el protocolo, denominado Límite de no inferioridad (LNI)=  $\delta$

LNI: Máxima diferencia entre los tratamientos a comparar que vamos a considerar como clínicamente irrelevante

# Randomized, Open Label, Phase III Trial of Pazopanib versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): Results of the COMPARZ Trial

Robert Motzer<sup>1</sup>, T. E. Hutson<sup>2</sup>, James Reeves<sup>3</sup>, Robert Hawkins<sup>4</sup>, Jun Guo<sup>5</sup>, Paul Nathan<sup>6</sup>, Michael Staehler<sup>7</sup>, Paul de Souza<sup>8</sup>, Jaime R. Merchan<sup>9</sup>, Kate Fife<sup>10</sup>, Jie Jin<sup>11</sup>, Robert Jones<sup>12</sup>, Hirotsugu Uemura<sup>13</sup>, Ugo De Giorgi<sup>14</sup>, Ulrika Harmenberg<sup>15</sup>, Jinwan Wang<sup>16</sup>, David Cella<sup>17</sup>, Lauren McCann<sup>18</sup>, Keith Deen<sup>18</sup>, and Toni K. Choueiri<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY, NY, USA; <sup>2</sup>Baylor Sammons Cancer Center/Texas Oncology, Dallas, TX, USA; <sup>3</sup>Florida Cancer Specialists, Fort Myers, FL, USA; <sup>4</sup>University of Manchester and The Christie Hospital, NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom; <sup>5</sup>Renal Cancer and Melanoma Unit, Peking University Cancer Hospital, Beijing, China; <sup>6</sup>Mount Vernon Hospital, Middlesex, United Kingdom; <sup>7</sup>Department of Urology, Interdisciplinary Centre on Renal Tumors, University of Munich, Munich, Germany; <sup>8</sup>University of Western Sydney School of Medicine, MMRG, CRG, Sydney, Australia; <sup>9</sup>University of Miami, Sylvester Cancer Center, Miami, FL, USA; <sup>10</sup>Oncology Centre, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, United Kingdom; <sup>11</sup>Peking University First Hospital, Beijing, China; <sup>12</sup>Institute of Cancer Sciences University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; <sup>13</sup>Department of Urology, Kinki University Faculty of Medicine, Osaka, Japan; <sup>14</sup>IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola, Italy; <sup>15</sup>Department of Oncology, Radiumhemmet Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>16</sup>Cancer Hospital, CAMS & PUMC, Beijing, China; <sup>17</sup>Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center of Northwestern University, Chicago, IL, USA; <sup>18</sup>GlaxoSmithKline, Inc., Collegeville, PA, USA; <sup>19</sup>Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA

# Study Design

## Key Eligibility Criteria

- Advanced/metastatic RCC
- Clear-cell histology
- No prior systemic therapy
- Measurable disease (RECIST 1.0)
- KPS  $\geq$  70
- Adequate organ function

N=1110

**Randomized  
1:1**

**Pazopanib  
800 mg qd  
continuous dosing**

Dose reductions to  
600 mg or 400 mg

**Sunitinib  
50 mg qd  
4 wk on/2 wk off**

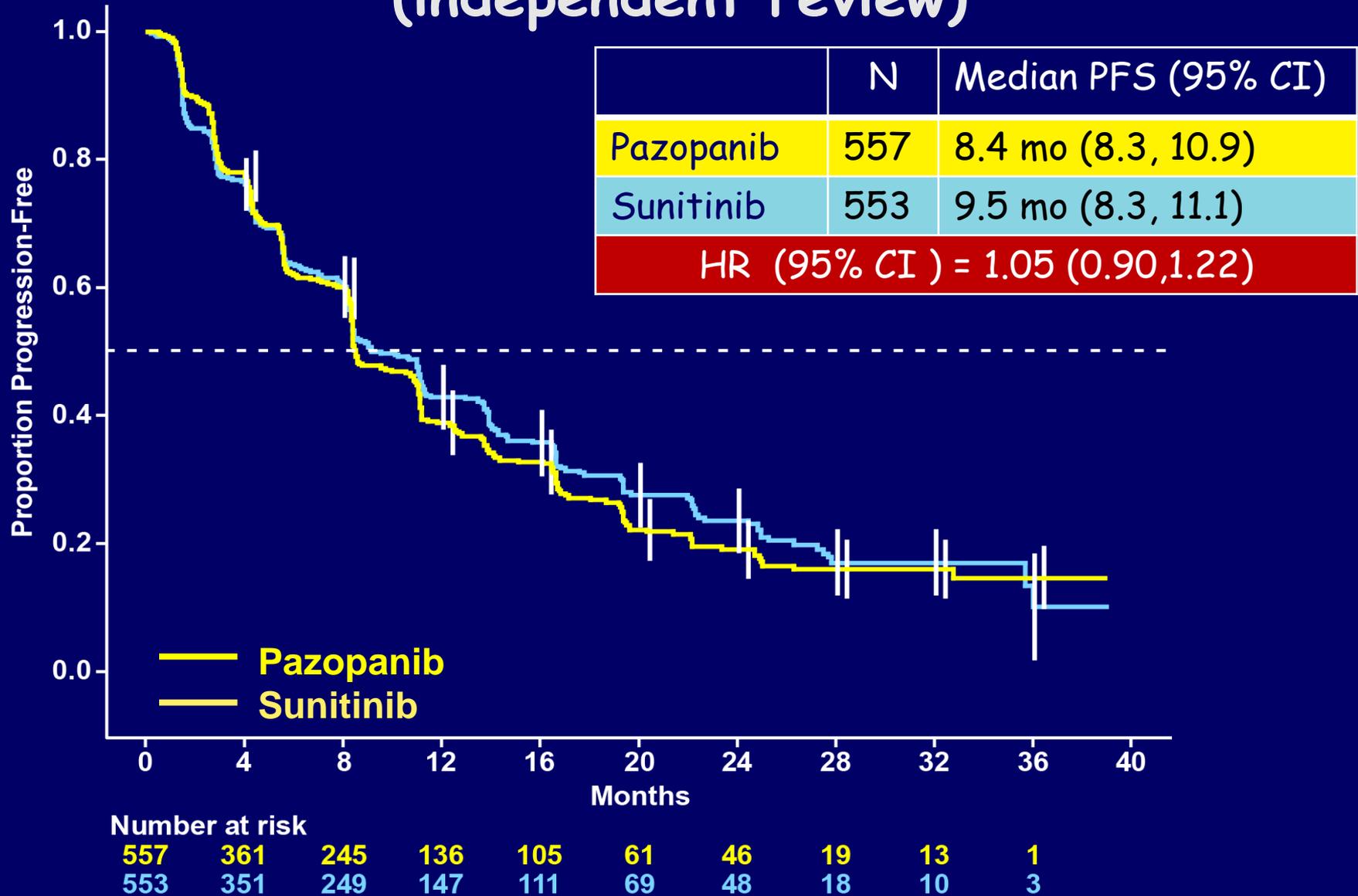
Dose reductions to  
37.5 mg or 25 mg

## Stratification Factors

- KPS 70/80 vs 90/100
- Prior nephrectomy
- Baseline LDH  $>1.5$  vs  $\leq 1.5 \times$ ULN

# Primary Endpoint: Progression-free Survival

(independent review)



# Pazopanib vs Sunitinib

## Diseño de no inferioridad

- 631 eventos SLP (n=1100) : Potencia del 80% para rechazar la (Ho)
- Ho: Pazopanib incrementa la tasa instantánea de Progresión de la Enfermedad  $\geq 25\%$  con respecto Sunitinib:  $HR \geq 1,25$
- H1: Margen superior del IC 95%  $HR < 1,25$  (LNI)



Como el IC obtenido en el ensayo (0,90-1,22) deja fuera al LNI (1,25), se rechaza la Ho, quedando demostrada la no-inferioridad de Pazopanib con respecto a Sunitinib

## Incremental Advance or Seismic Shift? The Need to Raise the Bar of Efficacy for Drug Approval

AUMENTAR EL VALOR DE  $\delta$  PARA CONSEGUIR UN CAMBIO IMPORTANTE



For diseases where the median survival time (MST) is shorter than 1 year and the PFS is 2 to 4 months (eg, pancreatic, gastric, NSCLC), a paradigm changing agent should have at least a 50% increment in MST or 2-year survival rates and a doubling in PFS.

For diseases where the MST is in the order of 2 years or longer and the PFS is 5 to 10 months (eg, breast, colorectal, ovarian cancer), a 30% increment in MST or 2- to 3-year survival rates and a 50% increase in PFS should also be considered paradigm changing.

# Minimum difference in OS or PFS and Clinical Benefit to Patients

Consistent with a recent commentary suggesting the need to increase the value of  $\delta$  in future clinical trials (1), we provide an estimate of  $\delta$  that would be generally accepted as representing a minimum clinically important difference in the primary endpoint: approximately 3 months increase in median OS for patients with advanced metastatic solid tumors (usually corresponding to an hazard ratio of approximately 0.75). A discussion on whether PFS is an appropriate primary endpoint for drug registration in any particular trial is beyond the scope of this commentary, but for trials in which PFS was the primary endpoint, we have suggested a more conservative minimal clinically important difference (4–6 months or an HR of approximately 0.5) for PFS. We also recognize that what are regarded as clinically significant treatment differences may differ among investigators and clinicians, and can also change over time.

# PARADIGM CHANGING DRUG

## • VENTAJAS

- EECC con menor nº pacientes
- Mejor selección de pacientes
- Desarrollo de biomarcadores
- Fármacos con beneficios marginales no entrarían en el mercado farmacéutico
- Desarrollo más rápido de fármacos eficaces

## • INCONVENIENTES

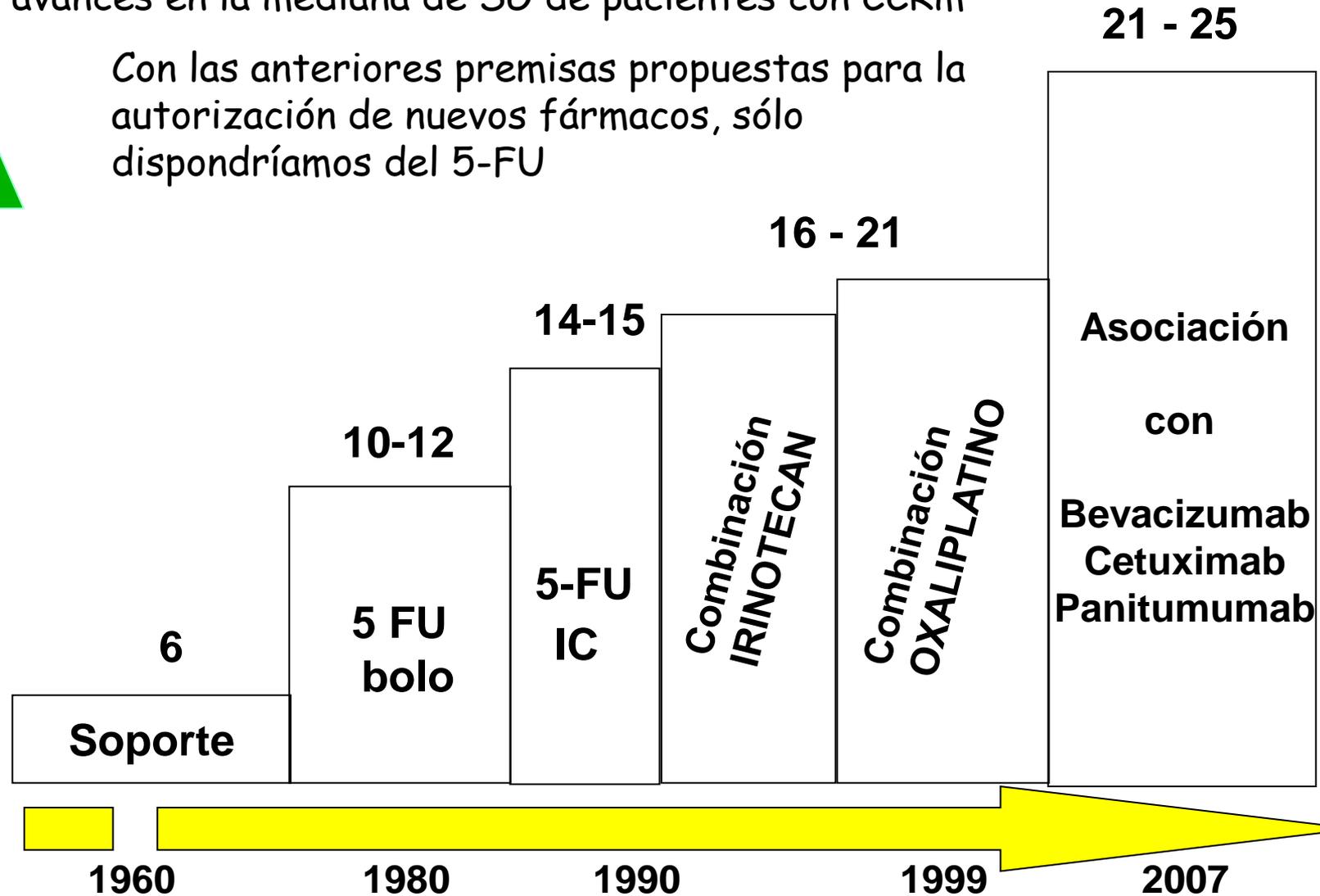
- Amplio margen IC95%
- Pérdida del efecto aditivo de pequeños beneficios
- Reducción de nuevos fármacos
- Pérdida de beneficios para las compañías farmacéuticas
- Menor presupuesto para investigación

# PÉRDIDA DEL EFECTO ADITIVO

## Evolución de la supervivencia (meses) en el CCRm

Con moderados incrementos (HR 0,75-0,80) se han conseguido avances en la mediana de SG de pacientes con CCRm

Con las anteriores premisas propuestas para la autorización de nuevos fármacos, sólo dispondríamos del 5-FU



## 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 Median OS (months)	Primary End Point		Secondary End Point	
			Improvement Over Current OS That Would Be Clinically Meaningful (months)	Target HRs	Improvement in 1-Year Survival Rate (%)*	Improvement in PFS (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-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 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 (or not a candidate for standard second- 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  $> 10\%$

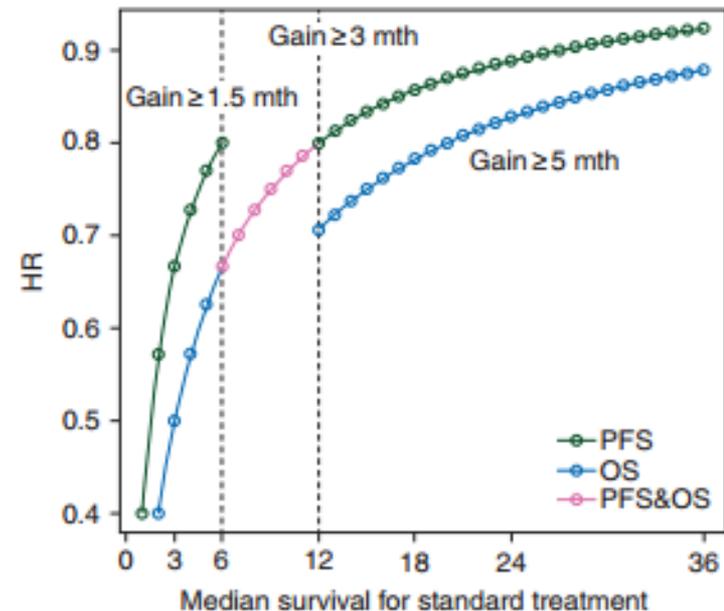
### Primary outcome PFS (form 2b)

Control  $\leq 6$  months

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

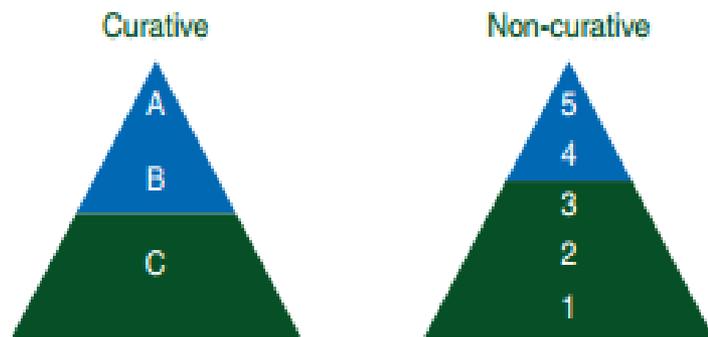
Control  $> 6$  months

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 MCBS evaluation



## 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

# ONCOLOGIA

## El valor de las terapias a debate

- ¿Hay que dar una ponderación adicional a los AVAC ganados?
  - Mayor valoración de un año de vida conforme queda menos tiempo por vivir
  - Asignación de un peso superior a las ganancias en salud obtenidas en la proximidad de la muerte (cáncer en estadios avanzados)
- NICE: Las limitaciones del umbral fijo de financiación de 30.000 £/AVAC han supuesto:
  - Creación de los criterios "End of Life Treatments"
  - Promoción del fondo CDF para financiar medicamentos oncológicos

# NICE 2009



## Criteria EoL ("End of Life Treatment")

- 1) Esperanza de vida de los pacientes a tratar < 24 meses
  - 2) Aumento de la supervivencia > 3 meses (respecto al tratamiento del NHS actual)
  - 3) Inexistencia de tratamientos alternativos, con beneficios comparables, y disponibles en el NHS
  - 4) Grupo de pacientes a tratar reducido (< 7.000 pacientes nuevos por año)
- 
- *Objetivo: Flexibilizar el proceso de evaluación de fármacos con una ratio superior a 30.000 £/AVAC*
  - *Incremento del RCEI: 40.000-50.000 £/AVAC (aprox. 50.400-63.000 €/AVAC)*
  - *Cancer Drug Found (2011): Fondo complementario de 340 millones £/año (prorrogado hasta 2016)*

# 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 MEDICION 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 con los dientes, 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**
- **Aplicar el sentido común: Distinguir entre beneficio estadísticamente significativo y beneficio clínicamente relevante**

# CONCLUSIONES (III)

## Fármacos Inmuno-Oncológicos

- **Inmunoterapia**

- Necesidad de nuevas variables para su evaluación
  - ¿CRri?
- La Mediana de SG, SLP, SLE puede no capturar el potencial beneficio a largo plazo de este tipo de terapias
- “Endp-points” más apropiados:
  - Media SG
  - “Fracción de curación”
  - Probabilidad condicional acumulada de SG en determinados tiempos puntuales

A photograph of a sunset or sunrise over a body of water. The sun is a bright yellow-orange orb in the center of the frame, casting a long, shimmering reflection across the dark water. The sky transitions from a deep orange near the horizon to a dark, almost black, blue at the top. The overall mood is serene and peaceful.

**MUCHAS GRACIAS**