

COME E QUANDO GLI ASPETTI TECNICI DEI
PROTOCOLLI POSSONO-DEVONO ESSERE
OGGETTO-ARGOMENTO DI DECISIONI
“ETICHE”?

Fausto Roila
Oncologia Medica, Terni

NESSUNO STUDIO
METODOLOGICAMENTE
SCORRETTO PUO' ESSERE
CONSIDERATO ETICO

PREMESSA

- Oggetto della relazione: valutazione critica degli studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica
- Studi pianificati al fine di dimostrare in qualche maniera l'efficacia del farmaco (al primo posto il mercato)
- Disegno dello studio sempre concertato con le agenzie regolatorie

ENDPOINT DEGLI STUDI CLINICI IN ONCOLOGIA

Effetti del trattamento sul cancro (attività)

- risposta completa o parziale
- durata della risposta
- tempo alla progressione
- sopravvivenza libera da progressione

Effetti del trattamento sul paziente (efficacia)

- sopravvivenza
- qualità di vita

LA POLITICA DELLA FDA E EMEA

- Fino 15 anni fa la richiesta minima per approvare un farmaco era di dimostrarne l'**efficacia** in uno studio clinico controllato.
- Tali risultati dovevano peraltro essere confermati da almeno un altro studio clinico controllato

LA POLITICA DELLA FDA E EMA

- gli enti regolatori approvano la maggior parte dei farmaci oncologici sulla base di dati di attività (**sopravvivenza libera da progressione**). Pertanto:

- non dati di efficacia
- non dati di tossicità a medio e lungo termine

CONSEGUENZE: immissione nel mercato di farmaci con indice terapeutico non noto

SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE

- Modelli statistici hanno suggerito che la correlazione tra OS e PFS è più debole in malattie con una più lunga sopravvivenza (> 12 mesi) dopo la progressione (SPP), mentre è un buon endpoint quando la SPP è <12 mesi (Broglia KR, JNCI 2011; 101: 1642-1649).
- Questo è stato confermato analizzando la correlazione tra PFS e OS nei bracci di controllo e sperimentali degli RCT eseguiti negli ultimi 10 anni che hanno portato all'approvazione di un nuovo farmaco (Amir E, Eur J Cancer 2011, doi:10.1016/j.ejca.2011.10.028)

SOPRAVVIVENZA LIBERA DA PROGRESSIONE

- Quindi nelle neoplasie con breve SPP (ca polmone e pancreas) la PFS è un buon endpoint surrogato ma ciò è di limitato significato clinico in quanto è fattibile disegnare studi per evidenziare benefici in OS.
- Mentre nelle neoplasie con lunga SPP (ca mammella e ovaio) la PFS non è clinicamente importante a meno che non sia associata con un miglioramento dei PRO come la qualità della vita. In questi casi un endpoint composto dovrebbe essere sviluppato e validato

BEVACIZUMAB E CARCINOMA MAMMELLA AVANZATO (ECOG E2100)

- Studio randomizzato, non in cieco, di fase III in 722 pts che ha confrontato paclitaxel ± bevacizumab come prima linea di chemioterapia
- La differenza in PFS mediana, endpoint primario, era statisticamente significativa (11.8 vs 5.9 mesi) ma simili erano la OS mediana (26.7 vs 25.2 mesi, rispettivamente) e **la qualità di vita**. I pts trattati con solo paclitaxel alla progressione **non ricevevano** il bevacizumab.

Miller K, et al. N Engl J Med 2007; 357: 2666-76

BEVACIZUMAB E CARCINOMA MAMMELLA AVANZATO (AVADO)

- Studio randomizzato doppio cieco di fase III in 736 pts che ha confrontato docetaxel ± bevacizumab (7.5 e 15 mg/kg) come prima linea di chemioterapia
- La differenza in PFS mediana, endpoint primario, era statisticamente significativa con bevacizumab 15mg/kg (10.1 vs 8.2 mesi) ma non 7,5 mg/kg (9.0 vs 8.2). Simile era la OS mediana (31.9 vs 30.8 vs 30.2 mesi, rispettivamente). I pts trattati con docetaxel alla progressione **potavano ricevere** il bevacizumab.

Miles K, et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3239-47

BEVACIZUMAB E CARCINOMA MAMMELLA AVANZATO (RIBBON-1)

- Studio randomizzato doppio cieco di fase III in 1237 pts che ha confrontato chemioterapia (capecitabina o taxani /antracicline) ± bevacizumab (15 mg/kg) come prima linea di chemioterapia

- La differenza in PFS mediana, endpoint primario, era statisticamente significativa con bevacizumab (8.6 vs 5.7 mesi con capecitabina e 9.2 vs 8.0 con taxani/antracicline). Simile era la OS mediana. I pts trattati con sola chemio alla progressione **potevano ricevere** il bevacizumab.

Robert NJ, et al. J Clin Oncol 2011; 29: 1252-60

ENDPOINT SURROGATI: raccomandazione

- Gli studi sui nuovi farmaci dovrebbero avere come endpoint primario la sopravvivenza e/o la qualità di vita, mentre gli endpoint surrogati dovrebbero essere analizzati come endpoint secondari

LE ANALISI AD INTERIM (con un endpoint surrogato)

ANALISI AD INTERIM

- Sono correttamente pianificate solo a condizione di diminuire il livello di significatività del test statistico in funzione del numero delle analisi condotte

ANALISI AD INTERIM

- In uno studio sul ca renale metastatico in progressione dopo citochine che confrontava sorafenib vs placebo la OS era l' endpoint primario (Escudier B et al, NEJM 2007; 356:125-134).
- Alla prima analisi ad interim la OS era superiore con sorafenib ($p < 0.02$) ma tale risultato non fu significativo perché era un'analisi ad interim.
- La PFS era invece significativamente aumentata e, per motivi etici, si decise di consentire ai pts ricevuti placebo di assumere sorafenib. Risultato: non sapremo mai se il sorafenib aumenta la OS
- Lo stesso è avvenuto con il sunitinib in prima linea vs interferon α (Motzer RJ et al. NEJM 2007; 356:115-124)

ANALISI AD INTERIM

raccomandazione

- Non condurre analisi ad interim, o comunque, pianificarle correttamente. In ogni caso mai dovrebbero essere eseguite su un endpoint diverso da quello di efficacia, che è la OS

I FARMACI DI CONFRONTO

STUDI VERSO PLACEBO

FARMACI APPROVATI CON STUDI VS PLACEBO

- erlotinib come II-III linea nel NSCLC
- pazopanib nel ca renale metastatico
- difosfonati
- fattori di crescita eritrocitari
- fattori di crescita granulocitari
- analgesici
- farmaci per stipsi da oppiacei

FARMACI DI CONFRONTO: raccomandazione

- E' necessario porre molta attenzione nel valutare l'appropriatezza della scelta del trattamento di confronto.
- Gli studi vs placebo quando esistono trattamenti alternativi nella pratica clinica sono non etici

STUDI DI NON INFERIORITA'

STUDI DI NON INFERIORITA'

- Sono discutibili sotto molti profili, in quanto già in fase di pianificazione stabiliscono di non voler dimostrare una maggiore efficacia del nuovo farmaco, ma solo di verificare che non sono inferiori rispetto ad una terapia standard

PEMETREXED E NSCLC

- Studio di non inferiorità di fase III, eseguito in 1725 pts con NSCLC metastatico, di confronto tra cisplatino e gemcitabina (standard) e cisplatino e pemetrexed come prima linea di CT.

- La OS (endpoint primario) era non inferiore (10.3 vs 10.3 mesi). Da un'analisi per sottogruppi sembra che:
pemetrexed > nei cr. non squamosi (OS: 12.6 vs 10.9 mesi)
e gemcitabina > nei cr. squamosi (OS: 10.8 vs 9.4 mesi).

EMEA e FDA approvano solo per NSCLC ≠ squamosi

Scagliotti GV, J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51

STUDI DI NON INFERIORITA': raccomandazione

- Non eseguire studi di non inferiorità a meno che non vi siano serie ragioni per verificare solo una differente tossicità tra due diversi trattamenti.
- Inoltre è discutibile che i risultati di tali studi possano realmente dimostrare la superiorità di un trattamento sull'altro e per quanto riguarda l'analisi per sottogruppi.....

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI
DEGLI STUDI:

LE ANALISI PER SOTTOGRUPPI

CETUXIMAB E PANITUMUMAB:
% KRAS / TOTALE PTS studio

CETUXIMAB:

CRISTAL	540 / 1198	(45%)
MCR COIN	1316 / 1630	(81%)
EPIC	300 / 1298	(23%)
NCIC-017	394 / 572	(69%)

PANITUMUMAB

PRIME	1100 / 1183	(93%)
PETERS	1083 / 1186	(91%)
20020408	427 / 463	(92%)

CETUXIMAB IN RAPPORTO A KRAS

STUDIO	Variabile	KRAS WT		KRAS MT	
		CET	CTL	CET	CTL
CRYSTAL	n° pts	172	126	105	87
	PFS (mesi)	9.9	8.7	7.6	8.1
	OS (mesi)	24.9	21.0	17.5	17.7
MCR COIN*	n° pts	729		587	
	PFS (mesi)	8.6	8.6	-	-
	OS (mesi)	17.0	17.9	-	-

*Maughan TS, et al. Proc ASCO 2010; 28: 261s (abstr. 3502)

CETUXIMAB IN RAPPORTO A KRAS

STUDIO	Variabile	KRAS WT		KRAS MT	
		CET	CTL	CET	CTL
EPIC	n° pts	97	95	49	59
	PFS (mesi)	4.0	2.8	2.6	2.7
	OS (mesi)	10.9	11.6	8.4	10.7
NCIC-017	n° pts	117	113	81	83
	PFR (mesi)	3.7	1.9	1.8	1.8
	OS (mesi)	9.5	4.8	4.5	4.6

PANITUMUMAB IN RAPPORTO A KRAS

STUDIO	Variabile	KRAS WT		KRAS MT	
		PAN	CTL	PAN	CTL
PRIME*	n° pts	325	331	221	219
	PFS (mesi)	9.6	8.0	7.3	8.8
	OS (mesi)	23.9	19.7	15.5	19.3
Peters**	n° pts	303	294	238	248
	PFS (mesi)	5.9	3.9	5.0	4.9
	OS (mesi)	14.5	12.5	11.8	11.1

* Douillard J-Y, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-705
 ** Peters M, et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706-13

PANITUMUMAB IN RAPPORTO A KRAS

STUDIO	Variabile	KRAS WT		KRAS MT	
		PAN	CTL	PAN	CTL
20020408	n° pts	124	119	84	100
	PFS (settimane)	12.3	7.3	7.4	7.3

ANALISI PER SOTTOGRUPPI: raccomandazione

- Restano generatori di ipotesi
- Non si dovrebbe mutare la pratica clinica sulla base di analisi per sottogruppi

INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI
DEGLI STUDI:
STUDI STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVI
MA CLINICAMENTE IRRILEVANTI

ERLOTINIB E CARCINOMA PANCREATICO AVANZATO

- Studio doppio-cieco in 569 pts di confronto tra gemcitabina da sola vs gemcitabina + erlotinib
- La differenza in OS mediana, endpoint primario, (5.9 vs 6.2 mesi) e in sopravvivenza a 1 anno (17% vs 23% rispettivamente) era statisticamente significativa.
- Tossicità modesta anche se superiore con erlotinib

Moore MJ, J Clin Oncol 2007; 25: 1960-66

CR. COLONRETTO: CETUXIMAB

- Lo studio di fase III (CRYSTAL) è stato eseguito in 1198 pts e ha confrontato FOLFIRI + cetuximab vs FOLFIRI come **prima linea** di chemioterapia.
- Il cetuximab ha determinato un aumento della **PFS** (endpoint primario) statisticamente significativo (8.9 vs 8.0 mesi) rispetto al trattamento di controllo.

Van Cutsem E, N Engl J Med 2009; 360: 1408-17

CR. COLONRETTO: CETUXIMAB

- Lo studio di fase III (EPIC) eseguito in 1298 pts già trattati con fluoropirimidine + oxaliplatino ha confrontato irinotecan + cetuximab vs irinotecan come **seconda linea** di chemioterapia.

- La OS (endpoint primario) era 10.7 vs 10.0 mesi (n.s.). La PFS era significativamente superiore con cetuximab (4.0 vs 2.6 mesi).

Sobrero A, J Clin Oncol 2008; 26: 2311-2319

CR. COLONRETTO: CETUXIMAB

- Lo studio di fase III (NCIC-017) eseguito in 572 pts dopo CT con oxaliplatino, irinotecan e fluoropirimidine ha confrontato cetuximab vs BSC come **terza linea** di chemioterapia

- La sopravvivenza a 1 anno (endpoint primario su cui era stato calcolato il campione considerando una \neq di almeno il 10%) era 21% vs 16% e la OS mediana era 6.1 vs 4.6 mesi, differenze ambedue statisticamente significative

Jonker DJ, et al. N Engl J Med 2007; 357: 2040-8

CR. COLONRETTO: PANITUMUMAB

-Studio di fase III (20020408) in 463 pts in 3-4 linea di CT che ha confrontato panitumumab (6 mg/kg ev ogni 14 giorni) + BSC vs BSC

- La PFS mediana (endpoint primario dello studio) era significativamente superiore con panitumumab (8 vs 7.3 settimane). La OS mediana era simile

Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-64

STUDI STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVI MA CLINICAMENTE IRRILEVANTI: raccomandazione

- Gli studi di fase III dovrebbero essere disegnati per dimostrare differenze clinicamente importanti tra il trattamento standard e quello sperimentale
- Lo studio dovrebbe essere dichiarato positivo non basandosi solo sul valore significativo della P ma dovrebbe dimostrare una differenza in sopravvivenza \geq un valore clinicamente importante specificato nel protocollo di ricerca (Ocana A, et al. JNCI 2010; 103; 1-5)

CONCLUSIONI

- Gli aspetti tecnici dei protocolli dovrebbero essere oggetto di decisioni etiche
- Affinchè ogni ricerca garantisca la possibilità di un beneficio reale a chi vi partecipa è necessario rendere possibili solo studi metodologicamente corretti (corretti endpoint, analisi ad interim solo per proteggere i pts, non controllo placebo a meno di mancanza di trattamenti efficaci, quasi mai studi di inferiorità e studi con risultati clinicamente rilevanti)

CONCLUSIONI

- ma affinché si realizzi questa rivoluzione.....