

# Il ruolo degli endpoint negli studi clinici: cosa è importante per un paziente con il cancro?

Gennaro Daniele MD PhD

IRCCS Fondazione Policlinico Gemelli

# Qualche definizione: per essere pignoli!

- **Obiettivo:** fine ultimo per cui si intraprende uno studio clinico (*es. confrontare l'efficacia di due trattamenti, X e Y, in pazienti affetti da N*)
- **Outcome:** risultato dello studio inteso come **misura dell'obiettivo** (*es. efficacia=sopravvivenza globale*)
- **Endpoint:** letteralmente il «punto di fine osservazione» per la misura dell'outcome (*es. morte del singolo paziente per la OS*).

Il ruolo degli endpoint negli studi clinici:

Endpoint è parte fondamentale della definizione del quesito di ricerca (suo obiettivo) e, pertanto, ai fini del razionale processo di sviluppo di un farmaco, **DEVE** essere **coerente con esso**.

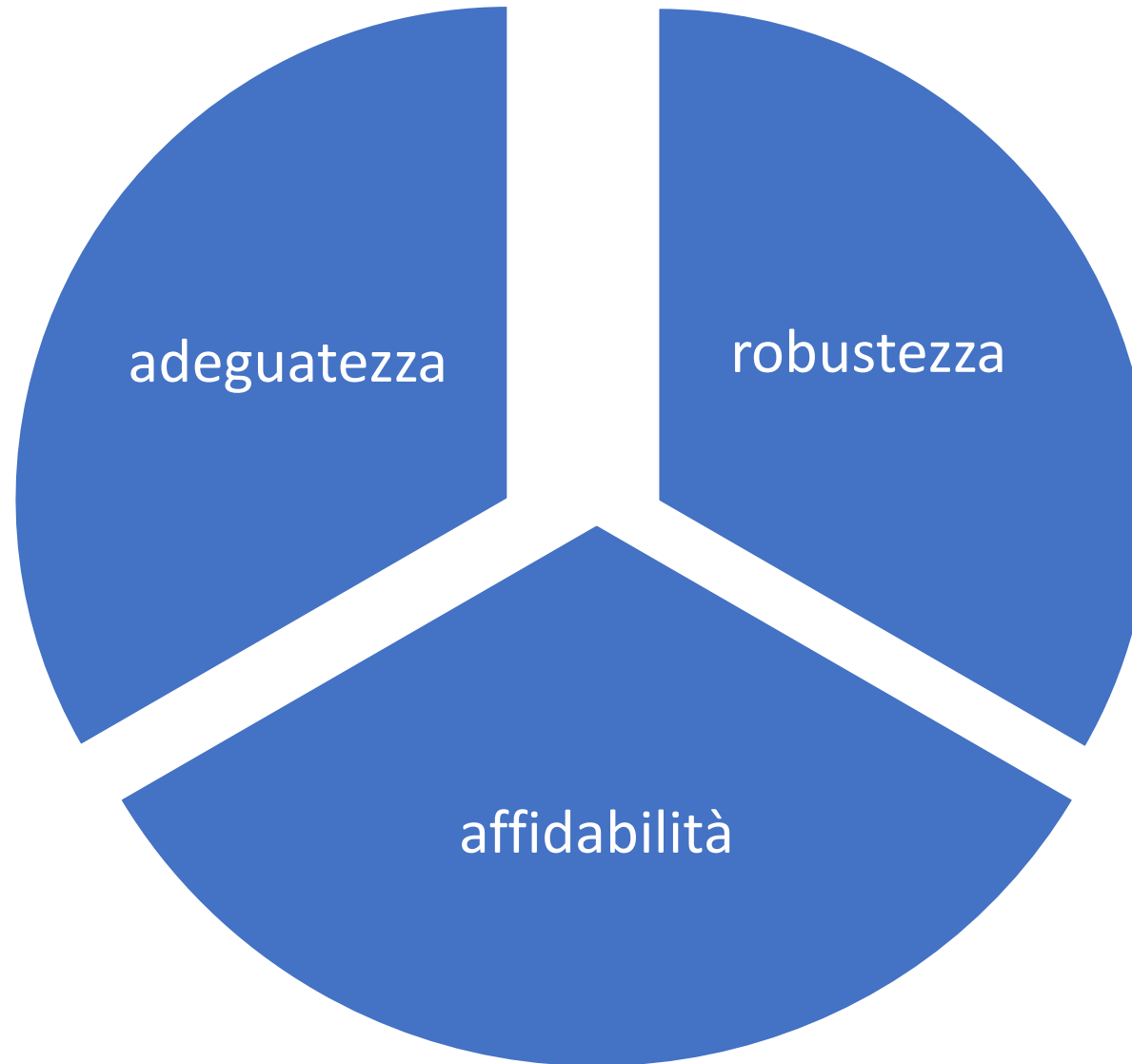
classicamente

Fase di studio	«Soggetto»	Obiettivo	Endpoint (s)
Fase 1	Farmaco	Dose e schedula	MTD/DLT
Fase 2	Tumore	Attività	Response Rate/PFS
Fase 3	Paziente	Efficacia	OS/QoL

# In sintesi dal punto di vista metodologico:

- La rilevanza di un endpoint è da definirsi sostanzialmente in base alla relazione che ha con l'obiettivo dello studio
- In pratica, l'endpoint è tanto più rilevante quanto più rappresenta una misura diretta dell'obiettivo (tossicità, attività, efficacia...)=  
**Adeguatezza**
- Tuttavia l'adeguatezza è solo una porzione del problema tecnico/metodologico

# Rilevanza dell'endpoint...



# In sintesi dal punto di vista metodologico:

- La rilevanza di un endpoint è da definirsi sostanzialmente in base alla relazione che ha con l'obiettivo dello studio
- In pratica, l'endpoint è tanto più rilevante quanto rappresenta una misura diretta dell'obiettivo (tossicità, attività, efficacia...)=**Adeguatezza**
- Tuttavia l'adeguatezza è solo una porzione del problema tecnico/metodologico
- Ad esso contribuiscono almeno altri **due fattori**:
  - L'affidabilità di misurazione («oggettività»): la misurazione dell'endpoint è inequivocabile
  - Indipendenza da fattori estrinseci («robustezza»): fattori esterni, come la cadenza della misurazione, non influenzano il suo valore

# Il ruolo degli endpoint negli studi clinici: cosa è importante per un paziente con il cancro?

Da questo momento in poi mi riferirò essenzialmente agli studi più avanzati (confermatori, Fase 3) perché sono quelli che chiaramente hanno una ricaduta diretta sui pazienti tratti nella pratica clinica



# Il ruolo degli endpoint negli studi clinici

L'endpoint ideale è:

- Clinicamente rilevante (adeguato): misura diretta del beneficio clinico (obiettivo)
- Oggettivamente misurabile (scevro da bias)
- Indipendente da fattori estrinseci

## Nel caso di studi confirmatory (fase 3)

Endpoint	Advantages
<b>Overall survival</b>  <i>Clinical benefit for regular approval</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Universally accepted direct measure of benefit</li><li>•Easily measured</li><li>•Precisely measured</li><li>•Blinding not essential</li></ul>

# La realtà...

**Table 3. Summary of End Points for Regular Approval of Oncology Drug Marketing Applications January 1, 1990 to November 1, 2002**

Total	57
Survival	18
RR	20
RR alone	10
RR + decreased tumor-specific symptoms	9
RR + TTP	7
Decreased tumor-specific symptoms	4
DFS	2
TTP	1
Recurrence of malignant pleural effusion	2
Occurrence of breast cancer	2
Decreased impairment of creatinine clearance	1
Decreased xerostomia	1

Abbreviations: RR, response rate; TTP, time to progression; DFS, disease-free survival.

**Table 2 | Characteristics of pivotal trials of cancer drugs. Figures are (percentage) unless stated otherwise**

Characteristics	Solid tumours (n=54)
Pivotal trial design:	
Randomised trial	52 (96)
Single arm trial	2 (4)
Comparator:	
Active	15 (28)
Placebo	25 (46)
Add on	12 (22)
None	2 (4)
OS as primary endpoint	18 (33)
OS or QoL as secondary endpoint	47 (87)
Median (range) sample size	696 (96-3222)

OS=overall survival; QoL=quality of life.

## Nel caso di studi confirmatory, fase 3

Endpoints	Advantages	Disadvantages
<b>Overall survival</b>  <i>Clinical benefit for regular approval</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Universally accepted direct measure of benefit</li><li>•Easily measured</li><li>•Precisely measured</li><li>•Blinding not essential</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•<b>May involve larger studies</b></li><li>•May be affected by crossover or sequential therapy</li></ul>

# In sintesi dal punto di vista metodologico:

- La rilevanza di un endpoint è da definirsi sostanzialmente in base alla relazione che ha con l'obiettivo dello studio
- In pratica, l'endpoint è tanto più rilevante quanto rappresenta una misura diretta dell'obiettivo (tossicità, attività, efficacia...)=**Adeguatezza**
- Tuttavia l'adeguatezza è solo una porzione del problema tecnico/metodologico
- Ad esso contribuiscono almeno altri **due fattori**:
  - L'affidabilità di misurazione («oggettività»): la misurazione dell'endpoint è inequivocabile
  - Indipendenza da fattori estrinseci («robustezza»): fattori esterni, come la cadenza della misurazione, non influenzano il suo valore
- In realtà ci sarebbe **un altro fattore** a condizionare il problema: **dimensione dell'effetto**

# La dimensione dell'effetto

- in realtà la dimensione di uno studio dipende tra le varie cose ( $\alpha$ ;  $\beta$ ) dalla differenza attesa in termini di outcome (HR) tra i gruppi a confronto (dimensione dell'effetto)
- Tanto più questa è piccola come purtroppo è accaduto negli anni con la OS dei farmaci anti-tumorali, tanto più uno studio è grande
- Oggi (immunoterapia) questo scenario è cambiato, la OS che rimane l'endpoint più importante di tutti, rivalutato anche dal punto di vista della sua desiderabilità ai fini regolatori...

## Nel caso di studi confirmatory, fase 3

Endpoints	Advantages	Disadvantages
<p data-bbox="420 504 810 604"><b>Progression-free survival</b></p> <p data-bbox="420 708 907 868"><i>Surrogate for accelerated approval or regular approval*</i></p>	<ul data-bbox="980 504 1480 796" style="list-style-type: none"><li>•Smaller sample size and shorter follow-up</li><li>•Not affected by crossover or subsequent therapies</li></ul>	<ul data-bbox="1541 504 2117 1168" style="list-style-type: none"><li>•Not precisely measured; subject to assessment bias, particularly in open label studies</li><li>•Frequent radiological or other assessments, balanced among treatment arms</li><li>•Blinding preferred</li><li>•Blinded review recommended</li></ul>

# Una relazione «pericolosa»...

- Nella realtà la surrogacy non è stata dimostrata (quasi) mai
- Va dimostrata in ogni diverso contesto
- Non basta che vi sia una correlazione statistica tra PFS e OS (cosa che più si vede in giro)
- C'è bisogno che l'effetto (in termini di dimensione) del vantaggio nell'outcome da surrogare sia spiegato tutto o in larga parte da quello del surrogato...



# Why overall survival is NOT the only endpoint for drug approval?

- May involve larger trials
- May require lengthy follow-up
- May be affected by sequential treatments
- May be affected by crossover
- **Other endpoints can have intrinsic value**

*“At least in advanced breast cancer, **an improvement in PFS is beneficial to patients in and of itself.***

*[...] Disease progression is often symptomatic and uncomfortable, so if we can delay that, it’s a benefit to the patient”*



Dr. Jo Anne Zujewski,  
Head of Breast Cancer Therapeutics  
NCI’s Division of Cancer Treatment and Diagnosis

**Progression-Free Survival: Patient Benefit or Lower Standard?**

Eleanor Mayfield, National Cancer Institute

[www.liferaftgroup.org](http://www.liferaftgroup.org)

*“The **magnitude of the benefit** must be sufficient to be confident that it’s not biased [...] and **clinically meaningful**.*

*Second, patients **must not endure a lot of toxicity** as a price for keeping their disease in control longer”*



Dr. Jo Anne Zujewski,  
Head of Breast Cancer Therapeutics  
NCI’s Division of Cancer Treatment and Diagnosis

**Progression-Free Survival: Patient Benefit or Lower Standard?**

Eleanor Mayfield, National Cancer Institute

[www.liferaftgroup.org](http://www.liferaftgroup.org)

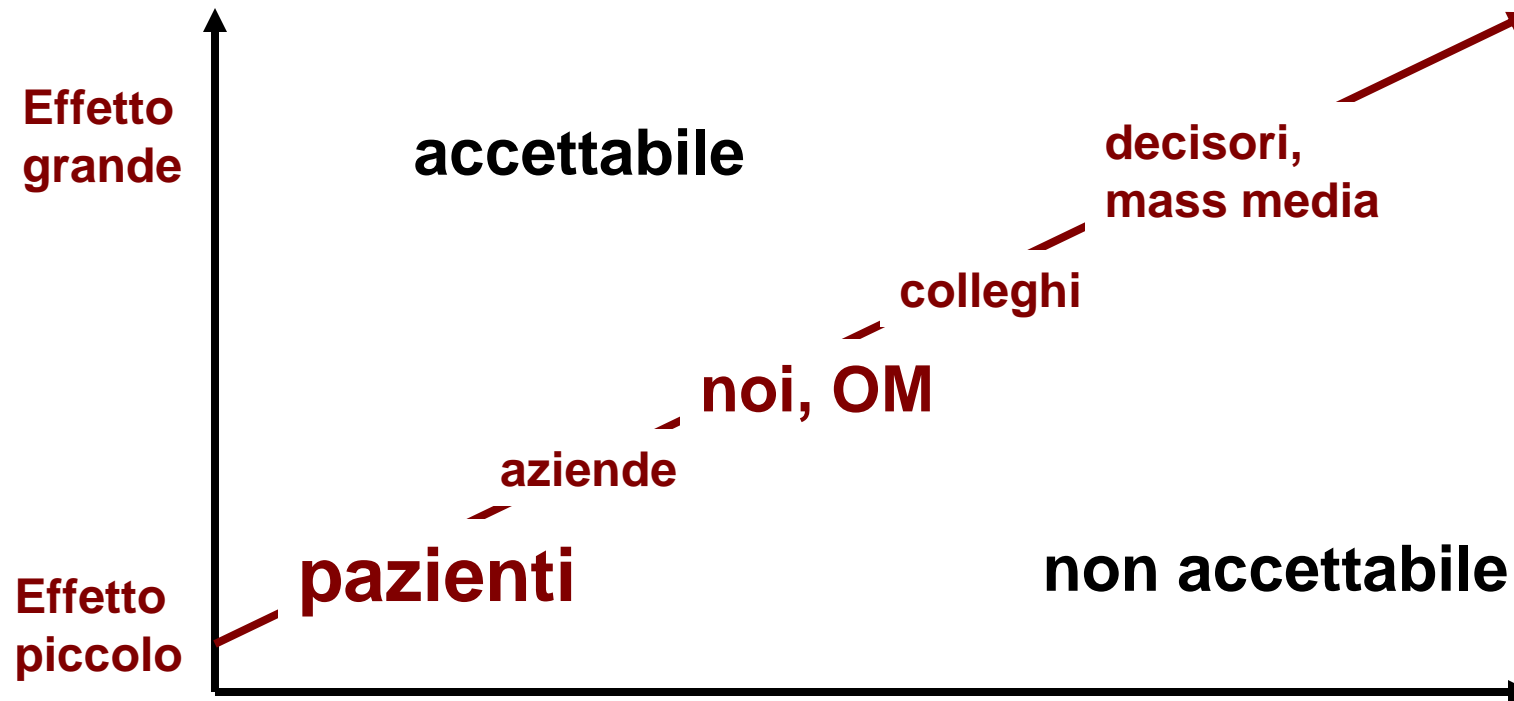
# Conflitti... di interesse

- Quello **della rilevanza degli endpoint** della ricerca clinica è un argomento pronò a:
  - Posizioni di principio (credenze; «effetto scuola»)
  - Interessi funzionali
  - Emozioni
  - Opportunità
- Analiticamente, il problema è molto complesso ed include varie dimensioni (adeguatezza, affidabilità, robustezza e **dimensione dell'effetto**)
- **Indubbiamente, se vi dovessi dire qual è l'endpoint più importante penso alla OS.**
- **Ma c'è un altro problema..**

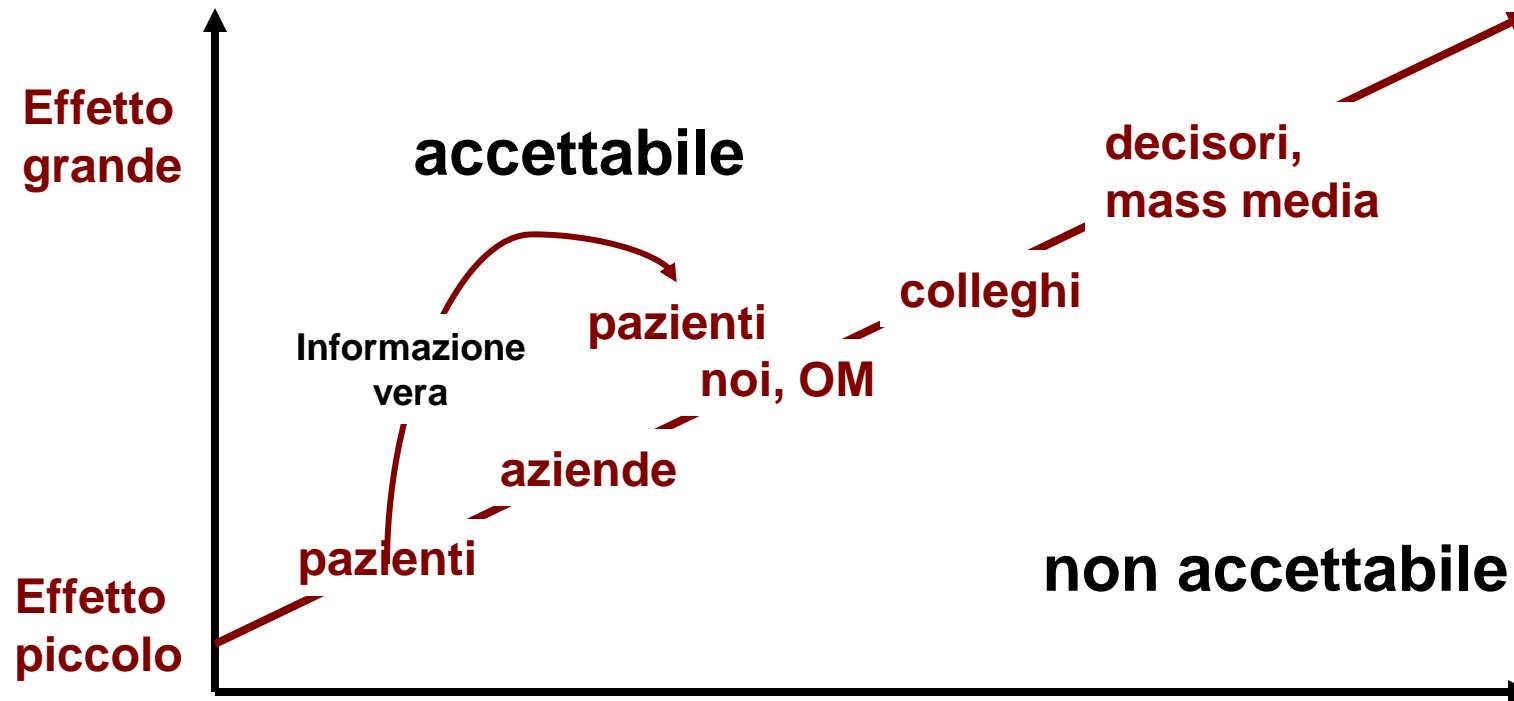
Il ruolo degli endpoint negli studi  
clinici: cosa è importante per un  
paziente con il cancro?

**Chi decide cosa è importante??**

# L'acceptabilità dipende...



# L'acceptabilità dipende...



# Chi sceglie 1:

- When offered **the choice between supportive care and chemotherapy**, only 18 (22%) patients (NSCLC) chose chemotherapy.
- Although only 18 (**22%**) subjects chose chemotherapy for 3 months' improvement in survival the majority (n = 55, **68%**) would choose chemotherapy **if it substantially reduced symptoms, even without prolonging life.**



# Chi sceglie 2:

- Su 1413 pazienti con tumore ovarico avanzato in prima linea: **il 77% e l'85%** ha dichiarato di considerare accettabile un vantaggio in termini di PFS e OS (rispettivamente) di 5 mesi accettando anche una tossicità maggiore (neurotossicità 3 X) **rispetto ad un vantaggio di soli 3-4 mesi senza tossicità**. (Minon LE, Gynec Oncol 2016 Feb;140(2):193-8.)
- Su 434 pazienti con tumore ovarico ricorrente, il **45% ha dichiarato che l'endpoint più importante è l'OS mentre il 44% ha dichiarato la QoL**. La maggior parte di esse si è dichiarata disponibile ad accettare tossicità in cambio della cura (Frey, M Gynec Oncol 2017 Aug;146(2):386-391).

# Una cosa è chiara:

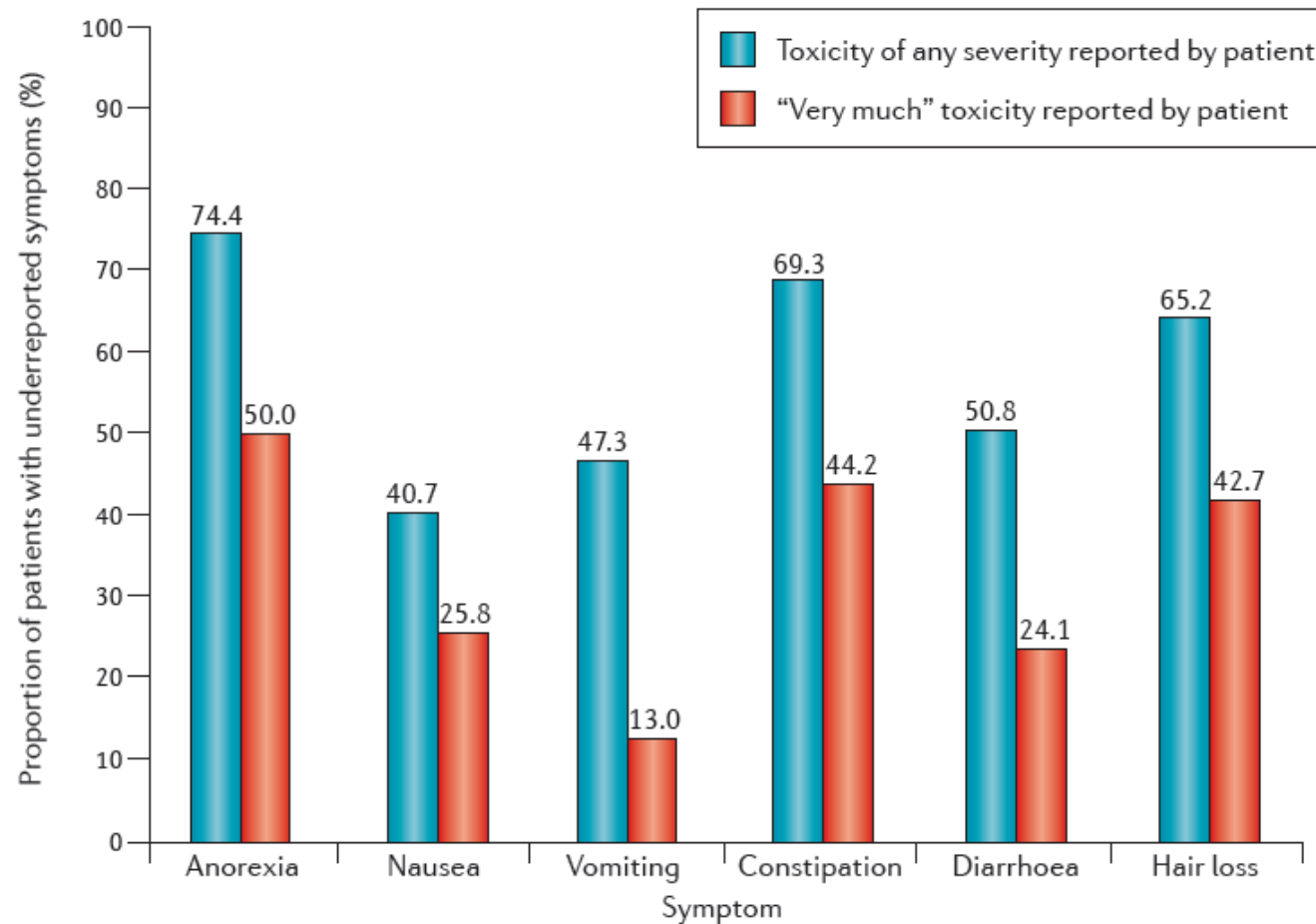


Figure 1 | **Underreporting of treatment-related toxicities by physicians, relative to patients with either advanced-stage lung cancer, or early-stage breast cancer.** Underreporting of toxicities is defined as the proportion of patients with self-reported treatment-associated toxicities in any of the treatment cycles that were not reported at all by their physician. Data are from three randomized controlled trials<sup>25</sup>.

# La soluzione

- A PRO (*patient-reported outcome*) is a **direct report of a patient's condition**, not interpreted nor modified from a clinician.
- PROs are considered the gold standard for the assessment of **subjective symptoms**, both in clinical practice and clinical trials.



Di Maio M, Basch E et al. Nat Rev Clin Oncol. 2016 May;13(5):319-25.

U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims.

European Medicines Agency. Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.

# Methodological issues in QoL evaluation in clinical trials

- Choice of the questionnaire
- Management of missing data
- Multiplicity of items
- Choice of timing of administration
- Definition of «clinically relevant» differences

# Conclusioni

- La scelta dell'endpoint più rilevante è questione complicata che riguarda diverse dimensioni (tecniche/emozionali)
- Vi ricordo lo scopo per cui facciamo ricerca: trovare una cura o far vivere di più e meglio i nostri pazienti...l'endpoint più importante deve considerare questo
- Dopo anni in cui la rilevanza regolatoria dei PRO è stata vicino allo zero, ora non possiamo più ignorare la voce dei pazienti nella ricerca