GRASP

APPROFONDIMENTO

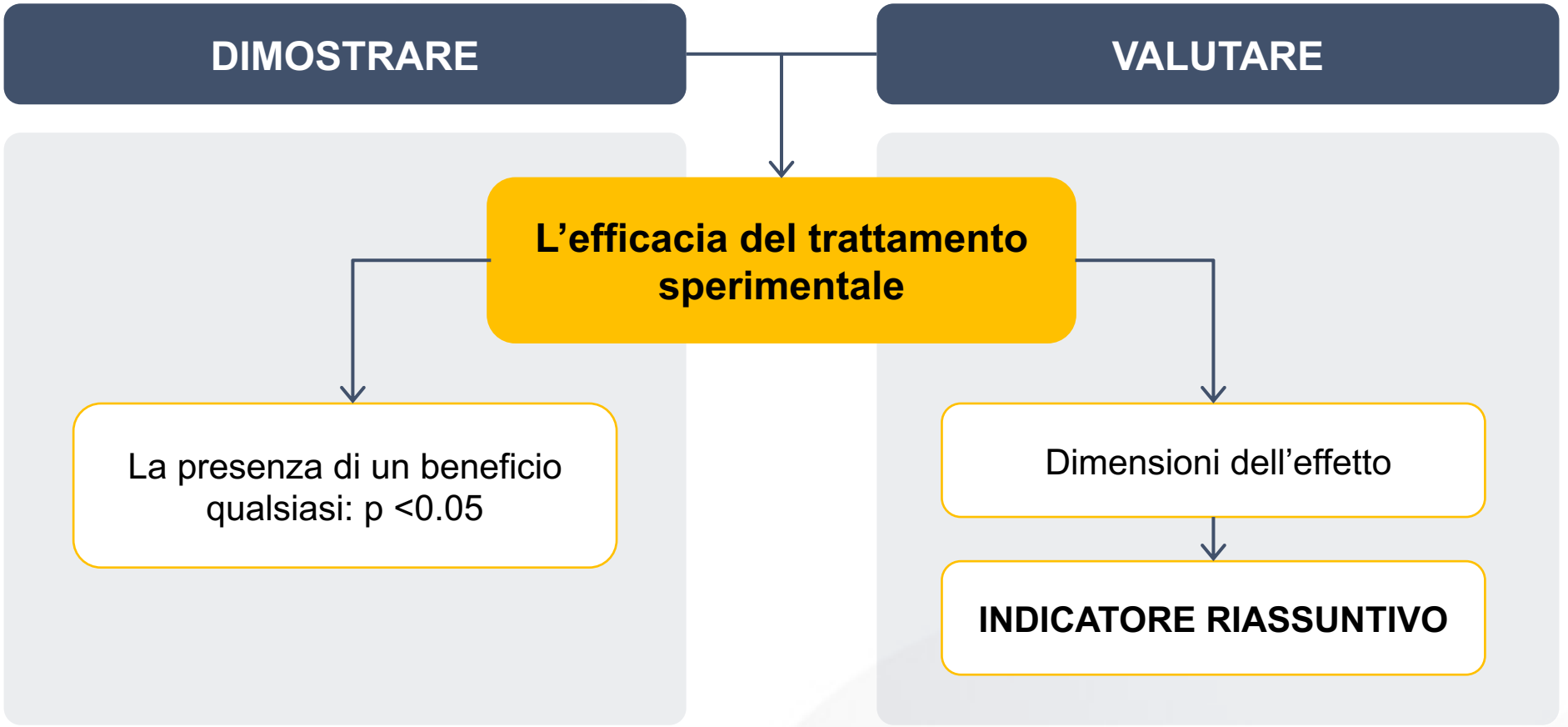
Indicatori riassuntivi

Paolo Bruzzi, Genova

Rilevanza dei risultati di un trial

- **Validità interna**
- **Validità esterna**
- **Rilevanza dell'effetto osservato**
  - tipo di endpoint primario
  - indicatore riassuntivo
  - significatività statistica vs **RILEVANZA CLINICA**
  - endpoint secondari
  - maturità dei risultati
  - analisi per sottogruppi

Scopi di un trial di fase 3



Significatività statistica = presenza di un beneficio

Differenza statisticamente significativa

↓

Rifiuto dell'ipotesi nulla
(si dimostra che il trattamento sperimentale ha un effetto)

↓

NON NECESSARIAMENTE CLINICAMENTE RILEVANTE

Misure di effetto vs test di significatività

- ... l'ormonoterapia nelle pazienti con carcinoma mammario aumenta significativamente la sopravvivenza ($p<0.001$)
- ... il rischio di fratture patologiche non è risultato significativamente aumentato ($p=0.12$) in questa coorte di donne.

QUINDI?

Test di significatività vs stime di effetto

Confronto	Mortalità cumulativa
C vs A	
N=600	p=0.06
C vs B	
N=12.000	p=0.0007

Test di significatività vs stime di effetto

Confronto	Mortalità cumulativa
C vs A	**15% vs 10%**
N=600	p=0.06
C vs B	**15% vs 12.5%**
N=12.000	p=0.0007

Incremental advance or seismic shift? The need to raise the bar of efficacy for drug approval

Sobrero A, Bruzzi P.

Sobrero A, Bruzzi P. J Clin Oncol 2009; 27: 5868–5873

ESMO (May 2015) ASCO (Aug 2015)

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)

Cherny NI, et al.

American Society of Clinical Oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options

Schnipper LE, et al.

1. Cherny NI, et al. Ann Oncol 2015; 26: 1547–1573;
2. Schnipper LE, et al. J Clin Oncol 2015; 33: 2563–2577.

Nuova prospettiva nei trial

Enfasi sull'importanza di valutare
le dimensioni dell'effetto clinico

INDICATORI RIASSUNTIVI

Indicatore riassuntivo

Numero (o numeri) che permette di valutare SINTETICAMENTE

- l'outcome in una popolazione di pazienti
- gli effetti di un trattamento

Pianificazione statistica di uno studio clinico

1. **Endpoint primario**

2. **Misura riassuntiva di effetto del trattamento**
   → dipende dall'endpoint utilizzato

Endpoint (variabile di risposta, outcome variable, ecc.)

Variabile che in uno studio clinico è rilevata e misurata in ogni paziente per valutare gli effetti del trattamento

Quali effetti?

Quelli che interessano

- al biologo
- al farmacologo
- allo sponsor
- all'agenzia regolatoria
- all'oncologo
- **al paziente** → **EFFICACY**
- **al SSN** → **EFFECTIVENESS**

Efficacia

BENEFICI ATTESI DAL PAZIENTE per ottenere i quali si sottopone al trattamento

Benefici attesi dal paziente

CLINICAL BENEFIT?

Indicatore riassuntivo

Dovrebbe essere scelto in base a

- tipo di endpoint
- storia della malattia in assenza del trattamento
- effetto atteso dal trattamento

Tipi di endpoint

A **BINARIO**

B **TEMPO A EVENTO**

C **DISCRETO**

D **CONTINUO**

Tipi di endpoint

A **BINARIO**

B TEMPO A EVENTO

C DISCRETO

D CONTINUO

- Guarigione, risposta, evento avverso, ecc.
- Indicatore di outcome: proporzione
- Indicatori riassuntivi di effetto: rischio relativo, risk difference, odds ratio

Tipi di endpoint

A BINARIO

B TEMPO A EVENTO

C **DISCRETO**

D CONTINUO

- Causa di morte, tipo di evento, agente patogeno, quadro radiologico
- Indicatore di outcome: distribuzione proporzionale
- Indicatori riassuntivi: poco usati nei trial terapeutici

Tipi di endpoint

A BINARIO

B TEMPO A EVENTO

C DISCRETO

D **CONTINUO**

- Qualità di vita, parametri ematologici, ecc.
- Indicatore di outcome: media, mediana, distribuzione, ecc.
- Indicatori riassuntivi: differenza, rapporto tra medie, mediane

Tipi di endpoint

A BINARIO

B TEMPO A EVENTO

C DISCRETO

D CONTINUO

- Tempo a decesso, tempo a recidiva, progressione, evento, ecc.
- Indicatori di outcome: OS, PFS, RFS, EFS.
- **Indicatori riassuntivi**
  - Incremento tempo mediano
  - Differenza nella proporzione event-free a un dato tempo
  - Hazard ratio

OS: overall survival; PFS: progression free survival ; RFS: relapse free survival; EFS: event free survival

Indicatori riassuntivi = misure di associazione

- Confronto tra proporzioni
- Confronto tra medie
- Confronto tra incidenze
- **Confronto tra tempi**

Indicatore riassuntivo

Dovrebbe essere scelto in base a

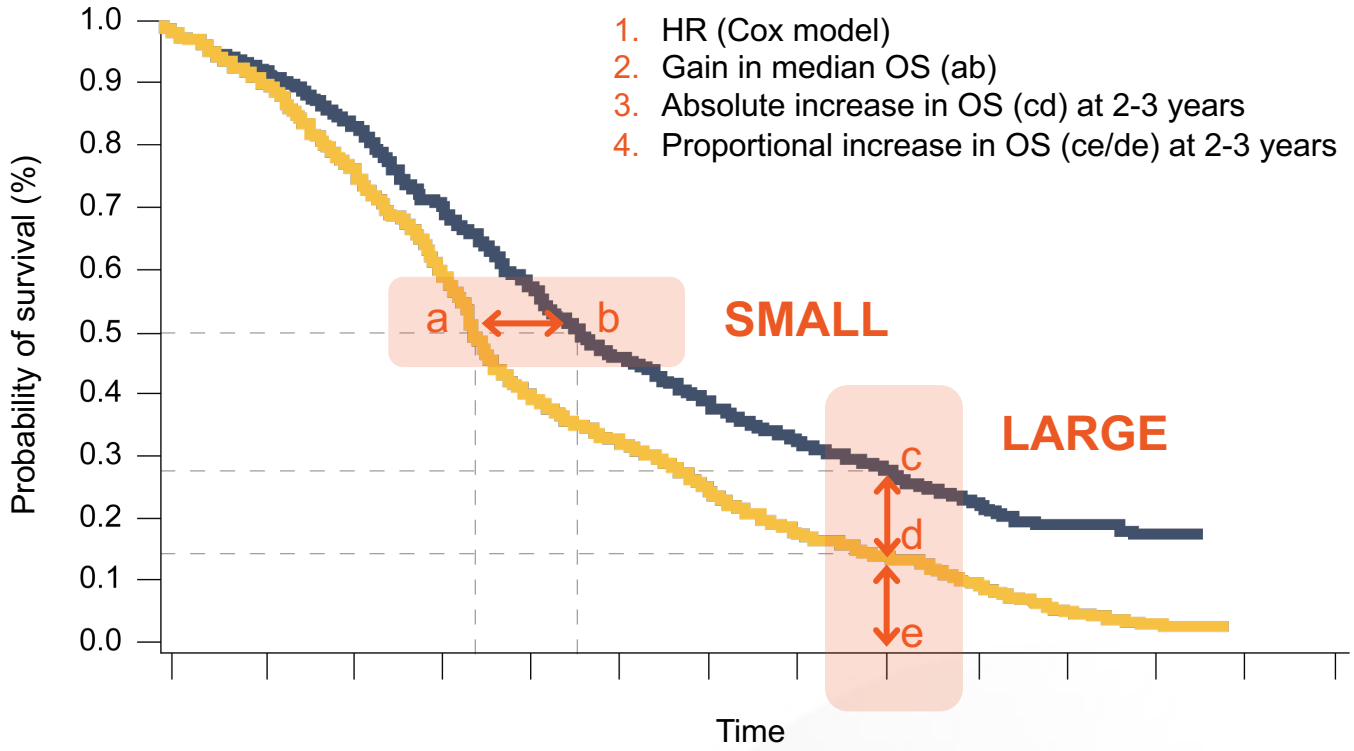
- storia della malattia in assenza del trattamento (curva di sopravvivenza)
- effetto atteso dal trattamento

Indicatori riassuntivi di effetto

Indicatori

- assoluti *vs* relativi
- effetto diffuso o limitato a un subset di pazienti

Indicatori assoluti e relativi



Mod. da Sobrero A, et al. Clin Cancer Res 2015; 21: 1036–1043

Indicatori riassuntivi più utilizzati in oncologia

- ~~p value~~
- Differenza nella sopravvivenza mediana
- Differenza in restricted mean survival time
- Hazard ratio (modello di Cox)
- Differenza nella percentuale di pazienti vivi al tempo x (es. 3 anni)
- MRR (mortality rate ratio)
- Modelli statistici piú complessi (?)

Indicatori riassuntivi più utilizzati in oncologia

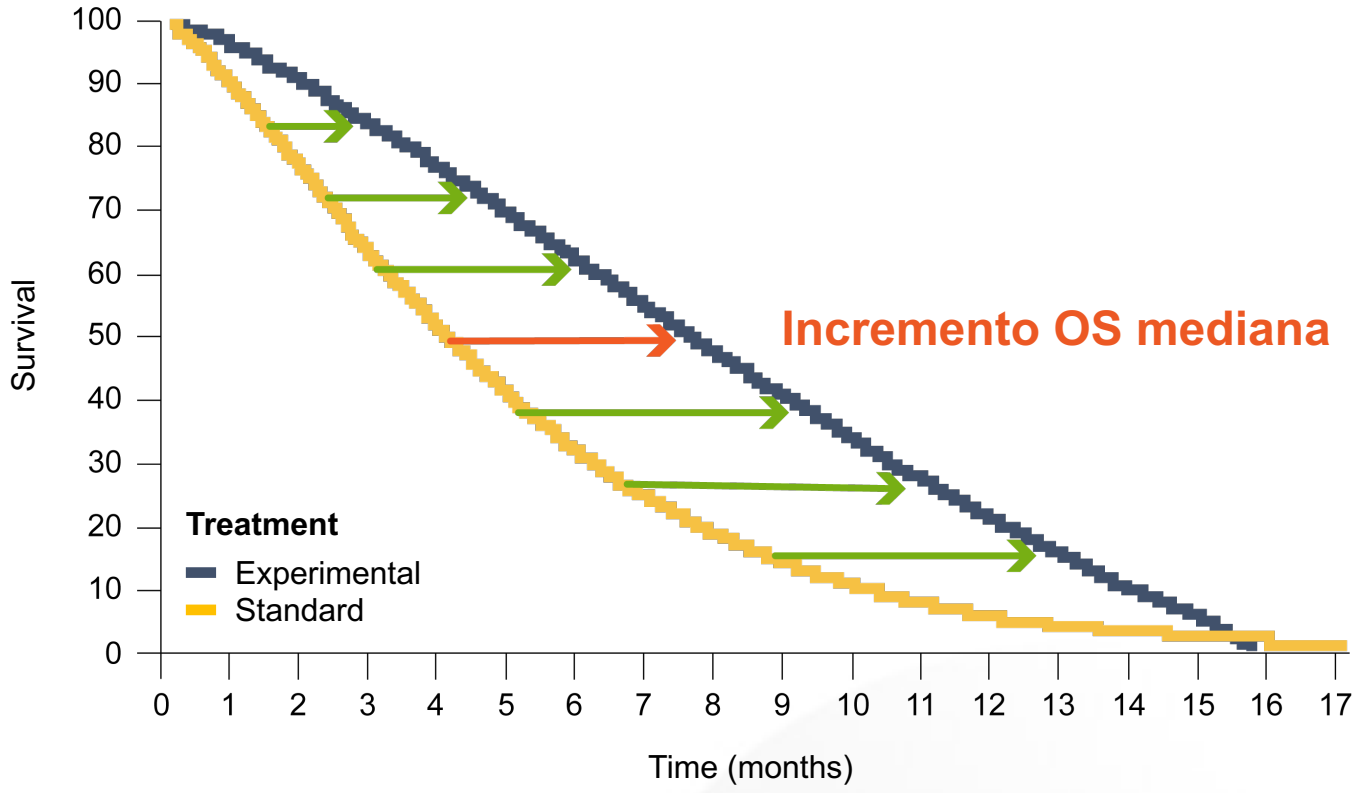
DIFFERENZA NELLA SOPRAVVIVENZA MEDIANA

DIFFERENZA IN RESTRICTED MEAN SURVIVAL TIME

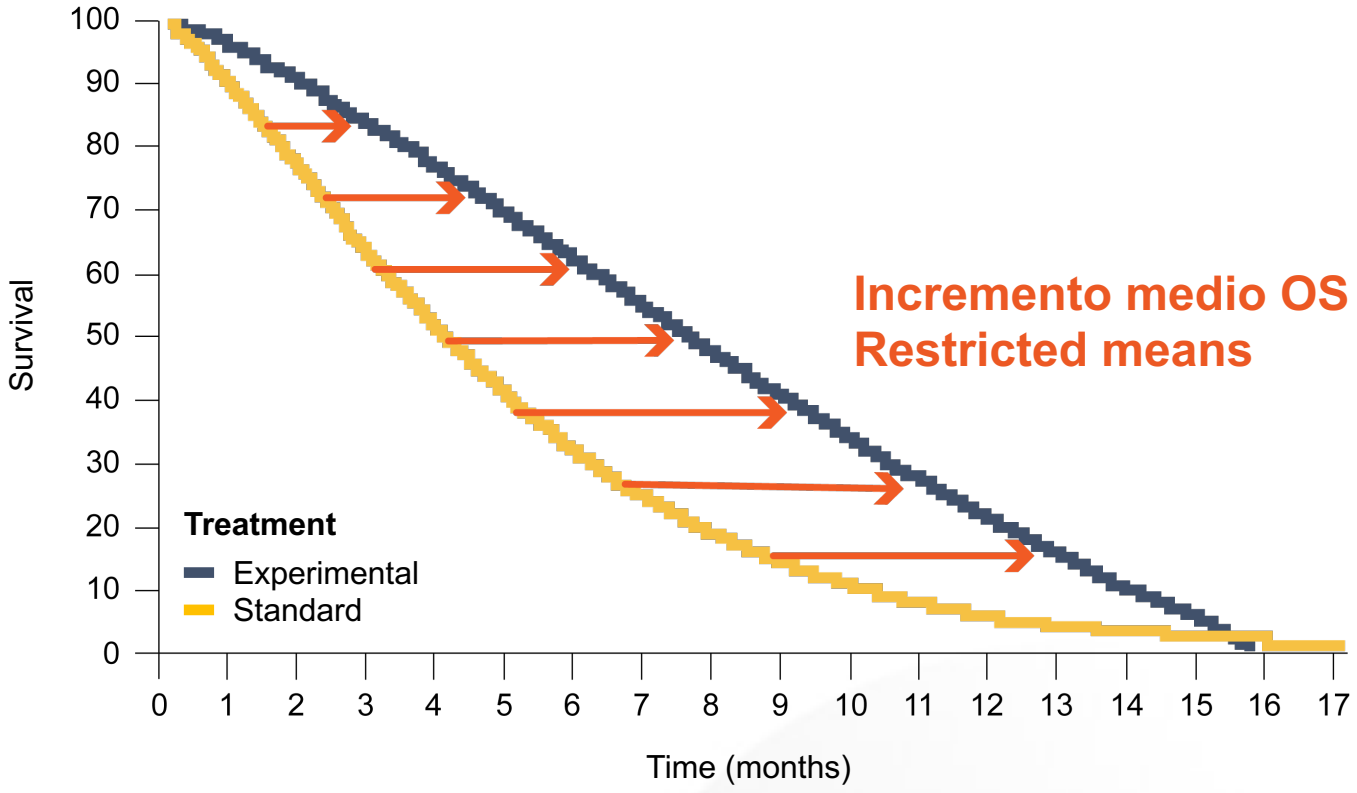
Effetto assoluto (differenza, incremento) modesto
per la maggioranza dei pazienti

"Small for many"

Small for many



Small for many

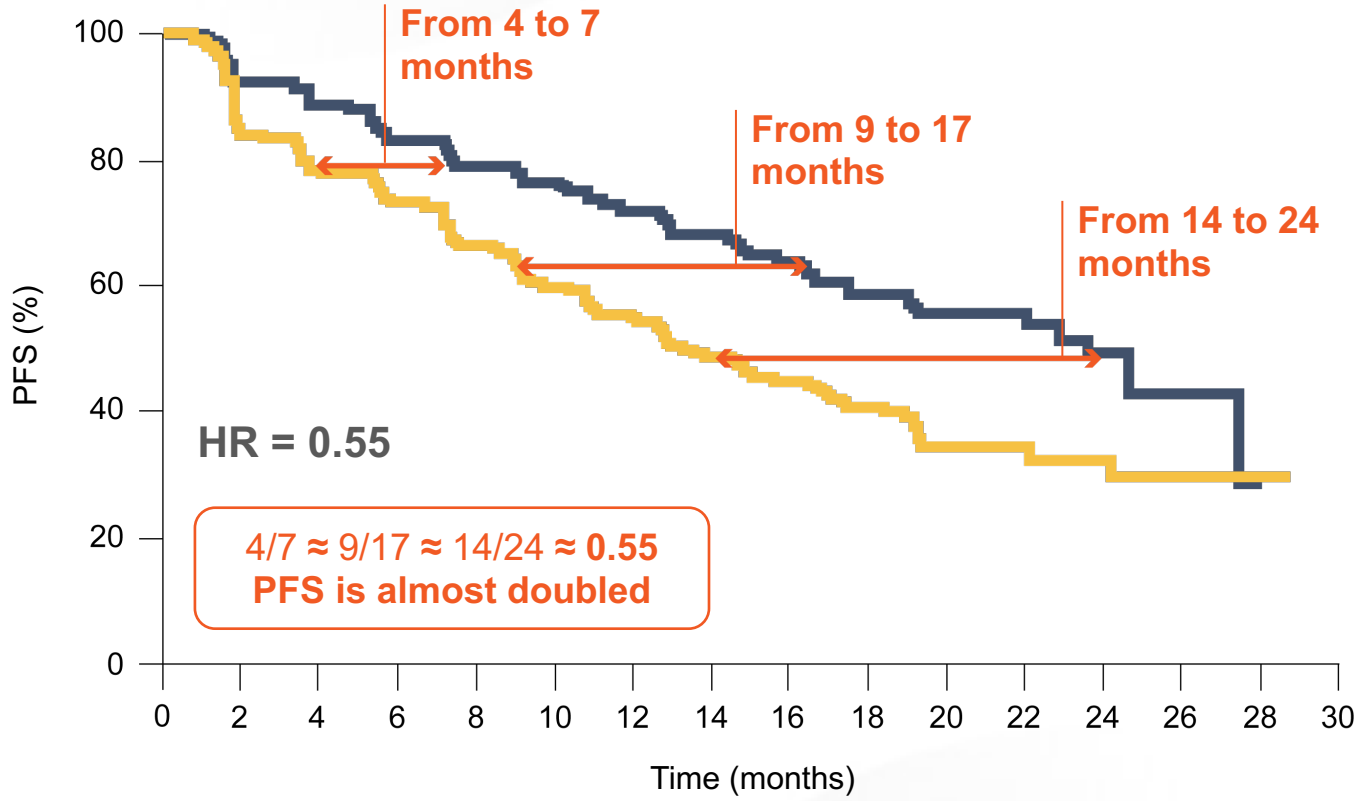


Indicatori riassuntivi più utilizzati in oncologia

HAZARD RATIO (MODELLO DI COX)

Effetto proporzionale (rapporto), modesto ma proiettato nel tempo,
per la maggioranza dei pazienti

Proportional benefit for all



Number at risk (number censored)																
	335 (0)	301 (9)	264 (12)	264 (15)	245 (20)	235 (23)	219 (25)	178 (55)	136 (88)	90 (124)	54 (156)	40 (170)	20 (187)	3 (202)	1 (203)	0 (204)
	337 (0)	273 (12)	248 (15)	230 (19)	207 (21)	183 (25)	165 (27)	124 (50)	94 (72)	62 (97)	31 (121)	24 (128)	13 (138)	3 (147)	1 (149)	0 (150)

HR: hazard ratio; PFS: progression free survival

Mod. da Tripathy D, et al. Lancet Oncol 2018; 19:904–915

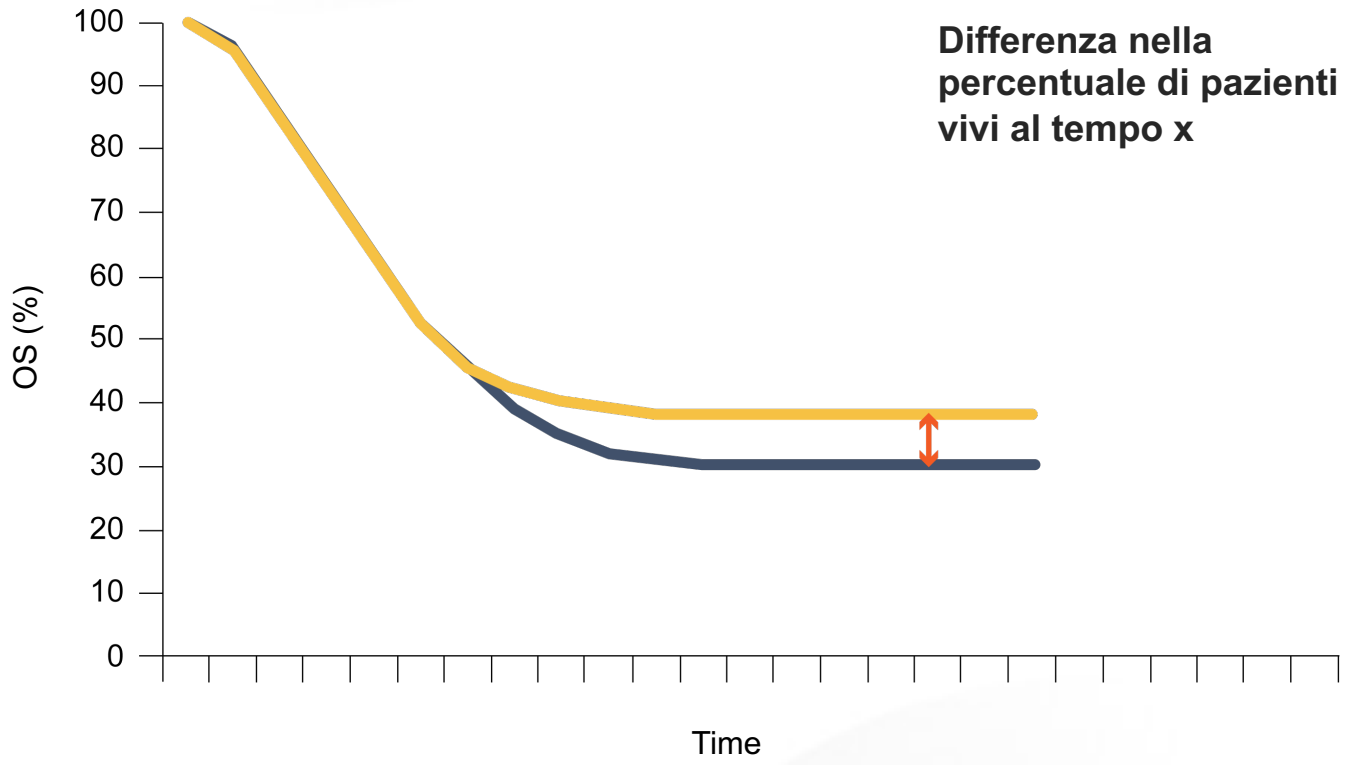
Indicatori riassuntivi più utilizzati in oncologia

DIFFERENZA NELLA PERCENTUALE DI PAZIENTI VIVI AL TEMPO X

Effetto assoluto

rilevante (?) per una minoranza di pazienti

Large for few



Conclusioni

- In molti trial, l'indicatore riassuntivo viene scelto acriticamente seguendo le mode prevalenti, senza tener conto del fatto che cambiando la malattia o il tipo di trattamento, può cambiare il tipo di effetto osservato e quindi lo strumento più utile per descriverlo