

Approfondimento

END POINT IN EMATOLOGIA

A cura di: **M. Vignetti e A. Piciocchi**

Outline

Quali sono, cosa rappresentano e quanto valgono gli endpoint in ematologia?

Chi sono gli attori coinvolti?

Ci sono graduatorie o categorie di endpoint?

Che cosa sono gli endpoint surrogati?

Quali sono i principali endpoint in ematologia e quali vantaggi o limiti hanno?

Quali sono, cosa rappresentano e quanto valgono gli endpoint in ematologia?

- Nella metodologia della ricerca clinica endpoint significa “misura di esito”.
- Gli endpoint vengono definiti nei protocolli clinici per misurare gli obiettivi dello studio.
- Negli studi clinici i ricercatori definiscono l’endpoint primario (uno, eventualmente più di uno) e più endpoint secondari.
 - E’ bene precisare che l’aggettivo “primario” non caratterizza la rilevanza clinica dell’outcome, ma riveste un significato statistico. Infatti, l’endpoint primario è quello utilizzato per stimare la dimensione del campione.



Quali sono, cosa rappresentano e quanto valgono gli endpoint in ematologia?

Gli endpoint delle sperimentazioni in ematologia hanno scopi diversi

Nello sviluppo di farmaci convenzionali, studi clinici in fase iniziale valutano la sicurezza e identificano prove di attività di farmaci biologici, ad esempio come l'ottenimento della remissione completa.

Gli endpoint per studi di efficacia di fase successiva comunemente valutano se un farmaco fornisce un beneficio clinico come prolungamento della sopravvivenza o, a parità di sopravvivenza, un miglioramento dei sintomi.



Chi sono gli attori coinvolti?

- Negli ultimi decenni, la metodologia della ricerca clinica ha trovato nell'onco-ematologia il luogo ideale per evolversi:
 - Il clinico ne ha bisogno per comprendere la letteratura su cui basa le quotidiane decisioni terapeutiche.
 - Le agenzie regolatorie ne fanno la base per le decisioni su registrazione e rimborsabilità dei nuovi farmaci.
- Quali sono, cosa rappresentano e quanto valgono gli endpoint delle sperimentazioni in ematologia rappresenta quindi un argomento di notevole interesse.



Chi sono gli attori coinvolti?

Il paziente (sempre più informato)

Il medico (che lo informa)

Le agenzie regolatorie

Il metodologo o lo statistico che disegnano e interpretano gli studi



Ci sono graduatorie o categorie di endpoint?

- In seguito alla diagnosi di una malattia ematologica si sottopone il paziente a dei trattamenti sperando di guarirlo
- Qualche volta i trattamenti non hanno esito positivo e descriviamo una cosa che chiamiamo "sopravvivenza" (OS).
- In caso di esito negativo al trattamento, la malattia si ripresenta (recidiva) o cresce (progressione).
- Questi eventi consentono di definire altri endpoint (ad es.):
 - la sopravvivenza libera da recidiva (DFS – disease free survival),
 - la sopravvivenza libera da progressione (PFS – progression free survival),
 - il tempo alla progressione (TTP - time to progression).



Ci sono graduatorie o categorie di endpoint?

- Nella sperimentazione clinica su un nuovo farmaco/nuova strategia terapeutica, l'obiettivo principale è aumentare la quantità di pazienti che possiamo dire di aver curato perché definitivamente guariti dal cancro.
- In alcune malattie ematologiche, non si può parlare di guarigione definitiva.
- In questo caso, l'obiettivo principale della sperimentazione è prolungare la sopravvivenza posticipando il decesso.
- Nel caso in cui non si verifichi un aumento della sopravvivenza, l'attenzione si focalizza sugli eventi intermedi (PFS, TTP, risposta ematologica).



Ci sono graduatorie o categorie di endpoint?

- Al pari del contesto oncologico, possiamo dividere gli endpoint in campo ematologico, in due categorie:
 - quelli che testimoniano l'attività di un trattamento (risposta ematologica/molecolare, durata della risposta, TTP, PFS)
 - quelli che rappresentano un beneficio per il paziente (sopravvivenza -OS- Qualità di vita (PRO inclusi), tossicità).

Una linea(guida) condivisibile è che gli indicatori di attività possono essere utili nelle fasi iniziali di una sperimentazione clinica, ma uno sviluppo terapeutico può considerarsi pienamente riuscito solo se si riesce a dimostrare che esso produce un vantaggio tra gli indicatori di beneficio per il paziente.



Che cosa sono gli endpoint surrogati?

- Sono endpoint precoci, vengono utilizzati con la convinzione/presunzione di dimostrare l'efficacia del trattamento su un endpoint clinicamente rilevante come la sopravvivenza, ma senza misurarlo direttamente!
- Tale presupposto, teoricamente ineccepibile, è stato qualche volta smentito nel tempo.
- Se avessimo un buon endpoint surrogato:
 - Risparmieremmo in termini di tempo e di numerosità di pazienti, e quindi nei costi umani ed economici dello studio
 - I risultati non sarebbero condizionati dall'eventuale cross-over (in studi di fase III)
 - I risultati non sarebbero condizionati dalle terapie successive



Che cosa sono gli endpoint surrogati?

Il fascino «discreto» degli endpoint surrogati

- Possiamo ritenere che un vantaggio in un endpoint precoce si traduca sicuramente in un vantaggio di sopravvivenza che, per questo motivo, possiamo rinunciare a misurare?
-questo significa validare un endpoint surrogato.



Che cosa sono gli endpoint surrogati?

- Ross Prentice, già nel 1989, ha puntualizzato alcuni criteri
- Secondo questi criteri è necessario avere a disposizione diversi studi (meglio meta-analisi) in cui si possa verificare che:
 - Il trattamento produce una differenza di sopravvivenza
 - Il trattamento produce una differenza sull'endpoint surrogato
 - Non vi è ulteriore effetto del trattamento sulla sopravvivenza dopo aver corretto per il suo effetto sull'endpoint surrogato
- La validazione è specifica per il contesto (fase della malattia, tipologia di pazienti, farmaco etc.) e non può essere generalizzata al di fuori di esso. Non facile...



Quali sono quindi i principali endpoint in ematologia e quali vantaggi o limiti hanno?

Endpoint	Definizione	Vantaggi	Limiti
Overall Survival (OS)	Tempo dalla randomizzazione al decesso per qualsiasi causa	<ul style="list-style-type: none"> • Universalmente accettata come misura di beneficio diretto • E' precisa, facile da misurare, senza rischio di errori 	<ul style="list-style-type: none"> • Potrebbe richiedere studi con maggior numero di pazienti o con follow-up più lunghi per dimostrare differenze statisticamente significative • Diluizione di effetto per crossover o terapie attive: terapie successive alla progressione possono confondere i risultati così come il crossover dei trattamenti • Include decessi non correlati alla patologia
Progression-Free Survival (PFS)	<p>Tempo dalla randomizzazione alla progressione o decesso</p> <p>Endpoint ricavabile: Time to progression (TTP): Tempo dalla randomizzazione alla progressione di malattia. (I decessi sono considerati eventi competitivi)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Richiede un più piccolo numero di pazienti e un follow-up e più breve rispetto all'OS • Include la misura della durata della malattia stabile • Non influenzato dal crossover o da terapie successive • Basato in genere su una valutazione oggettiva e quantitativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint surrogato della OS non validato sufficientemente in tutti i setting • Soggetto a bias, in particolare negli studi open label • Il tempo di valutazione deve essere simile nei gruppi a confronto • Necessità di esami frequenti • Definizione non consistente tra gli studi • Include decessi non correlati alla patologia
Disease-Free Survival (DFS), Relapse-Free Survival (RFS), Leukemia-Free Survival (LFS)	<p>Tempo dalla risposta (CR/CRi) alla recidiva di malattia o decesso per qualsiasi causa</p> <p>Endpoint ricavabili: Cumulative Incidence of Relapse (CIR): Tempo dalla risposta alla recidiva di malattia. I decessi sono considerati eventi competitivi</p> <p>Non Relapse Mortality (NRM): Tempo dalla risposta al decesso senza segni di recidiva. Le recidive sono considerate eventi competitivi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Richiede un più piccolo numero di pazienti e un follow-up e più breve rispetto all'OS • Basato in genere su una valutazione oggettiva e quantitativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Soggetto a bias, in particolare negli studi open label • Il tempo di valutazione deve essere simile nei gruppi a confronto • Necessità di esami frequenti • Definizione non consistente tra gli studi • Include decessi non correlati alla patologia



Quali sono quindi i principali endpoint in ematologia e quali vantaggi o limiti hanno?

Endpoint	Definizione	Vantaggi	Limiti
Morphologic CR	<ul style="list-style-type: none"> Assenza di tutti i segni della malattia, supportata da analisi morfologica 	<ul style="list-style-type: none"> Richiede un più piccolo numero di pazienti rispetto agli outcome di sopravvivenza Basato in genere su una valutazione oggettiva e quantitativa Effetto osservato è attribuibile al trattamento 	<ul style="list-style-type: none"> Definizione non consistente tra gli studi Necessità di esami frequenti Potrebbe non sempre correlare con la sopravvivenza
Malattia residua minima (MRD, minimal residual disease):	<ul style="list-style-type: none"> Presenza di cellule tumorali residue al termine del trattamento e al raggiungimento della remissione completa (CR) 		
Molecular CR:	<ul style="list-style-type: none"> Assenza di tutti i segni della malattia, supportata da analisi molecolare 		
Overall response rate (ORR):	<ul style="list-style-type: none"> Proporzione di pazienti con riduzione della malattia di almeno una prefissata soglia 		



AML (ELN 2017)

Category	Definition
Response	
CR without minimal residual disease (CR _{MRD-})	If studied pretreatment, CR with negativity for a genetic marker by RT-qPCR, or CR with negativity by MFC
Complete remission (CR)	Bone marrow blasts <5%; absence of circulating blasts and blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (1000/ μ L); platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (100 000/ μ L)
CR with incomplete hematologic recovery (CR _i)	All CR criteria except for residual neutropenia ($< 1.0 \times 10^9/L$ [1000/ μ L]) or thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/L$ [100 000/ μ L])
Morphologic leukemia-free state (MLFS)	Bone marrow blasts <5%; absence of blasts with Auer rods; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required
Partial remission (PR)	All hematologic criteria of CR; decrease of bone marrow blast percentage to 5% to 25%; and decrease of pretreatment bone marrow blast percentage by at least 50%
Treatment failure	
Primary refractory disease	No CR or CR _i after 2 courses of intensive induction treatment; excluding patients with death in aplasia or death due to indeterminate cause
Death in aplasia	Deaths occurring ≥ 7 d following completion of initial treatment while cytopenic; with an aplastic or hypoplastic bone marrow obtained within 7 d of death, without evidence of persistent leukemia
Death from indeterminate cause	Deaths occurring before completion of therapy, or < 7 d following its completion; or deaths occurring ≥ 7 d following completion of initial therapy with no blasts in the blood, but no bone marrow examination available

AML (ELN 2017)

Relapse

Hematologic relapse (after CR _{MRD-} , CR, CR _i)	Bone marrow blasts $\geq 5\%$; or reappearance of blasts in the blood; or development of extramedullary disease
Molecular relapse (after CR _{MRD-})	If studied pretreatment, reoccurrence of MRD as assessed by RT-qPCR or by MFC

Outcome measures for clinical trials in AML

Category	Definition
Overall survival	Defined for all patients of a trial; measured from the date of entry into a clinical trial or from the date of diagnosis (eg, for correlative science studies) to the date of death from any cause; patients not known to have died at last follow-up are censored on the date they were last known to be alive
Relapse-free survival (RFS) ^{*,†}	Defined only for patients achieving CR, or CR _i ; measured from the date of achievement of a remission until the date of relapse or death from any cause; patients not known to have relapsed or died at last follow-up are censored on the date they were last examined
Event-free survival (EFS) [†]	Defined for all patients of a trial; measured from the date of entry into a study to the date of primary refractory disease, or relapse from CR, or CR _i , or death from any cause; patients not known to have any of these events are censored on the date they were last examined
Cumulative incidence of relapse (CIR) ^{†,‡}	Defined for all patients achieving CR, CR _i ; measured from the date of achievement of a remission until the date of relapse; patients not known to have relapsed are censored on the date they were last examined; patients who died without relapse are counted as a competing cause of failure

ALL (ESMO 2016)

Table 3. Response parameters according to MRD

Terminology	Definitions
CR (complete haematological remission)	<ul style="list-style-type: none"> - Leukaemic cells not detectable by light microscopy in BM/PB/CSF (BM < 5% blasts)
MolCR (complete molecular remission/MRD negativity)	<ul style="list-style-type: none"> - Patient in CR - MRD not detectable by sensitive molecular probe(s) (sensitivity $\geq 10^{-4}$)
MolR (molecular/MRD response, less than molCR)	<ul style="list-style-type: none"> - Patient in CR, not in molCR - Low-level non-quantifiable MRD ($< 10^{-4}/0.01\%$, i.e. < 1 leukaemic cell in 10 000) - Assessable by MFC (lower detection limit, between 10^{-3} and 10^{-4}, higher sensitivity with 8–12 colour techniques)
MolFail (molecular failure/MRD positivity)	<ul style="list-style-type: none"> - Patient in CR, not in molCR/molR - Quantifiable MRD ($\geq 10^{-4}/0.01\%$, i.e. ≥ 1 leukaemic cell in 10 000) - Assessable by MFC (lower detection limit, between 10^{-3} and 10^{-4})
MolRel (molecular/MRD relapse)	<ul style="list-style-type: none"> - Patient still in CR, prior molCR/molR - Loss of molCR/molR status ($\geq 10^{-4}/0.01\%$, i.e. > 1 leukaemic cell in 10 000) - Assessable by MFC (lower detection limit, between 10^{-3} and 10^{-4})
Relapse	<ul style="list-style-type: none"> - Loss of CR status - Haematological relapse (BM ALL blasts $> 5\%$) - Extramedullary relapse (CNS, other site)

MRD, minimal residual disease; BM/PB/CSF, bone marrow/peripheral blood/cerebro-spinal fluid; MFC, multiparameter flow cytometry; ALL, acute lymphoblastic leukaemia; CNS, central nervous system.