



GRASP

APPROFONDIMENTO

**Endpoints nei trials
di immunoterapia
antineoplastica**

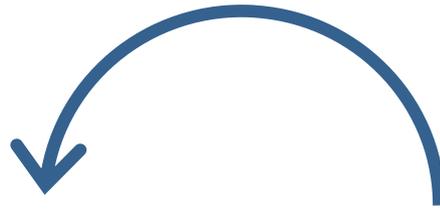
**Paolo Bruzzi, Genova
Giampaolo Bianchini, Milano**

INTRODUZIONE

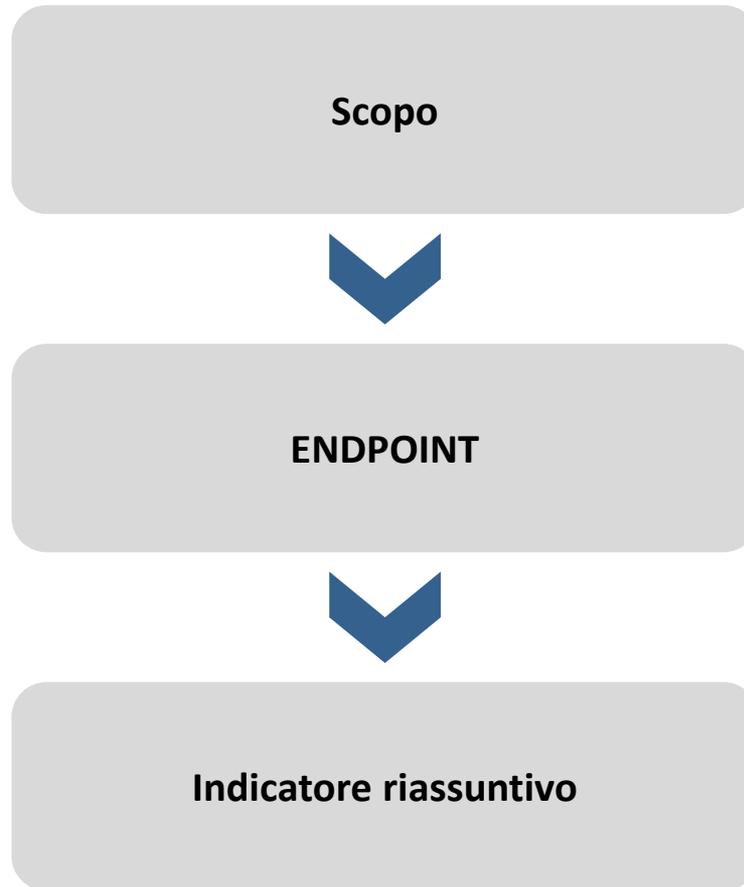
Paolo Bruzzi

Variabile qualitativa o quantitativa utilizzata per valutare gli effetti di una esposizione o intervento in un gruppo di soggetti

= outcome variable



Endpoint \neq scopo dello studio



Facciamo chiarezza!

-
- **Treatment aims**

-
- **Trial aims**

-
- **Trial endpoint(s)**

-
- **Summary indices**
-

Facciamo chiarezza!

- **Treatment aims** ➤ What the patient expects from the treatment
 - **Trial aims** ➤ **What the trial wants to prove/disprove**
 - **Trial endpoint(s)** ➤ What I'm going to measure to achieve the aims of the trial
 - **Summary indices** ➤ How I'm going to report the results of the trial
-

Scopi dello studio e fase

Fase	SCOPO: valutare...	Endpoint
I	MTD, <i>minimum effective dose</i> , schema terapeutico	Tossicità
II	Attività	Risposta, tempo A, progressione, biomarker
III	Efficacia	OS, PFS, ORR, QoL <i>score</i> , ecc.

Scopi dello studio e fase: *chemotherapy trials*

Fase	SCOPO: valutare...	Endpoint	Indicatore riassuntivo
I	MTD	Tossicità	% G3-4
II	Attività	Risposta obiettiva RECIST	ORR (% <i>clinical benefit</i>)
III	Efficacia	OS/PFS (OR?)	<i>Increment median,</i> HR, delta

Scopi dello studio e fase: *immunotherapy trials*

Fase	SCOPO: valutare...	Endpoint	Indicatore riassuntivo
I	MTD ?	?	?
II	Attività	?	?
III	Efficacia	OS/PFS	<i>Increment median, HR, delta</i>

ENDPOINT IN IMMUNOTERAPIA

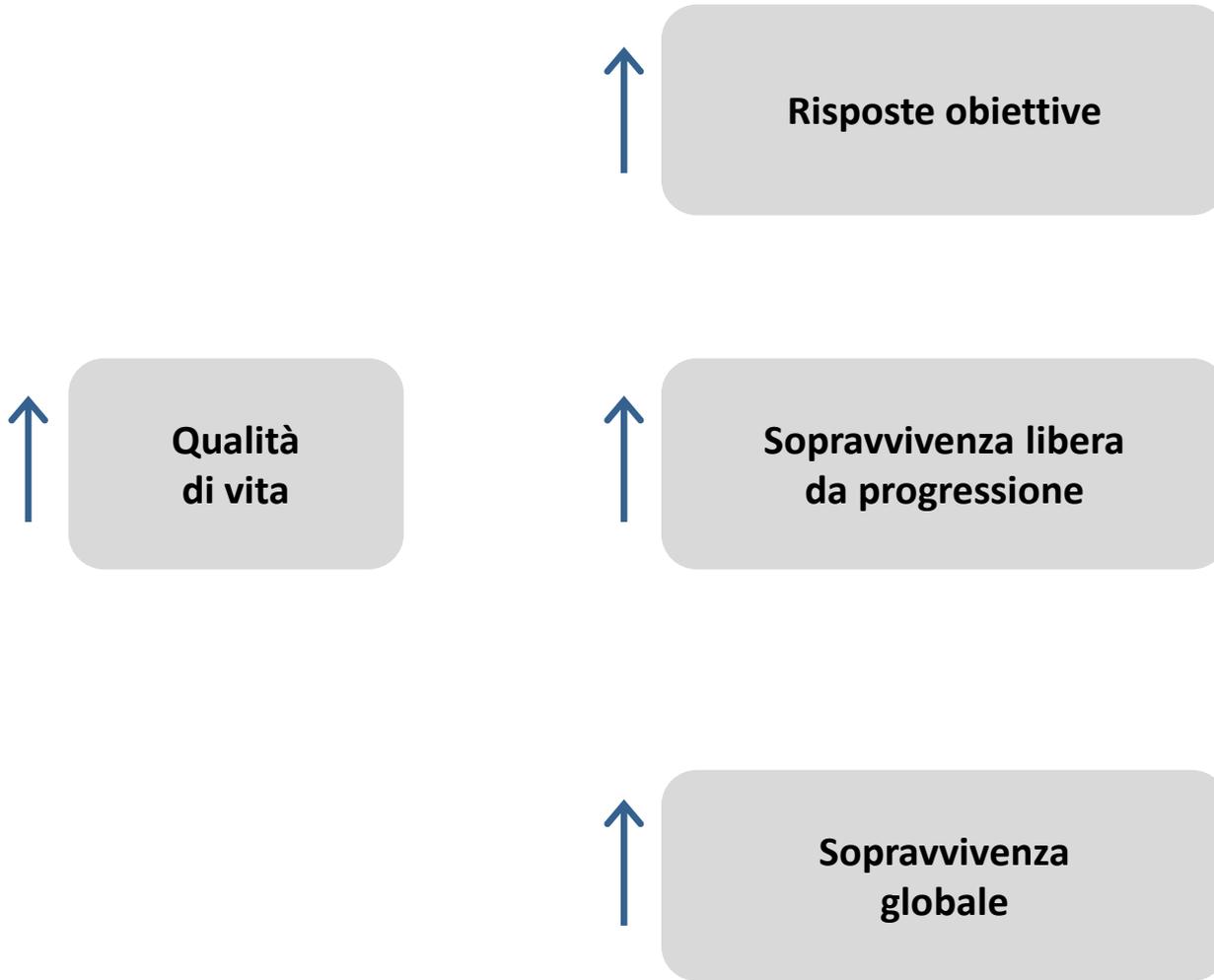
Giampaolo Bianchini

Obiettivi clinici convenzionali per chemioterapia o terapie a target molecolare nella malattia avanzata

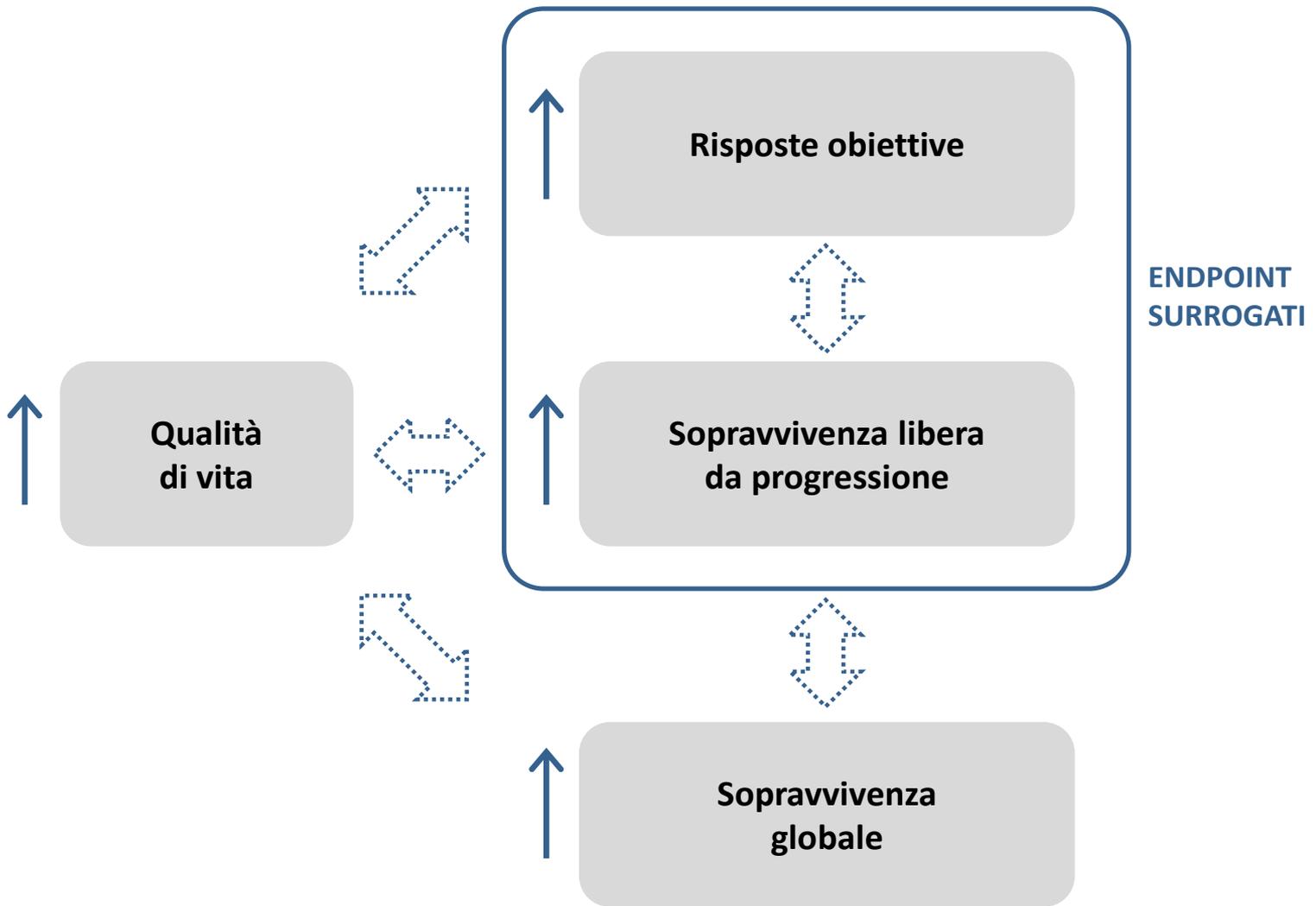
**Miglioramento della
qualità di vita**

**Prolungamento
dell'aspettativa di vita**

Endpoint clinici convenzionali per chemioterapia o terapie a target molecolare nella malattia avanzata



Endpoint clinici convenzionali per chemioterapia o terapie a target molecolare nella malattia avanzata



Indicatori riassuntivi per terapie standard identificano un “beneficio condiviso”



Risposte obiettive

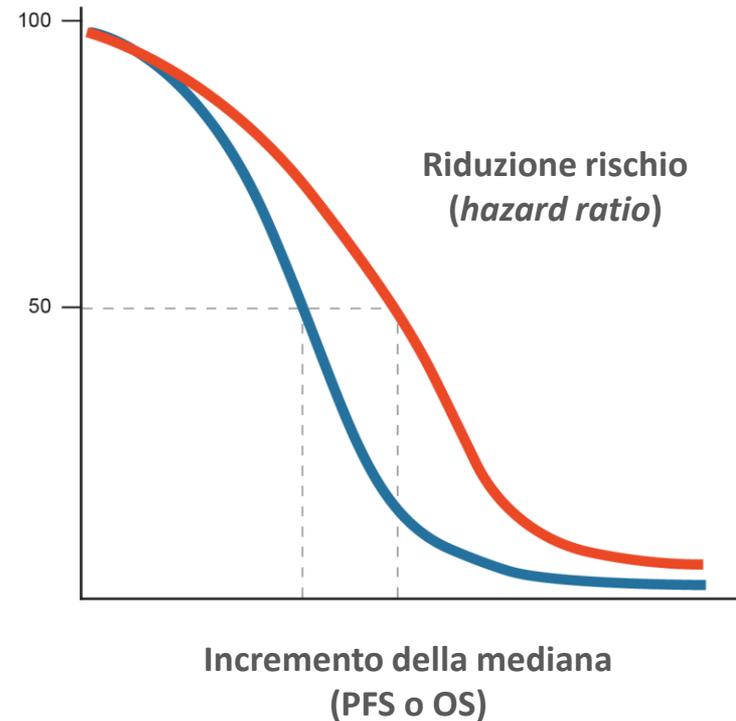


Sopravvivenza libera da progressione



Sopravvivenza globale

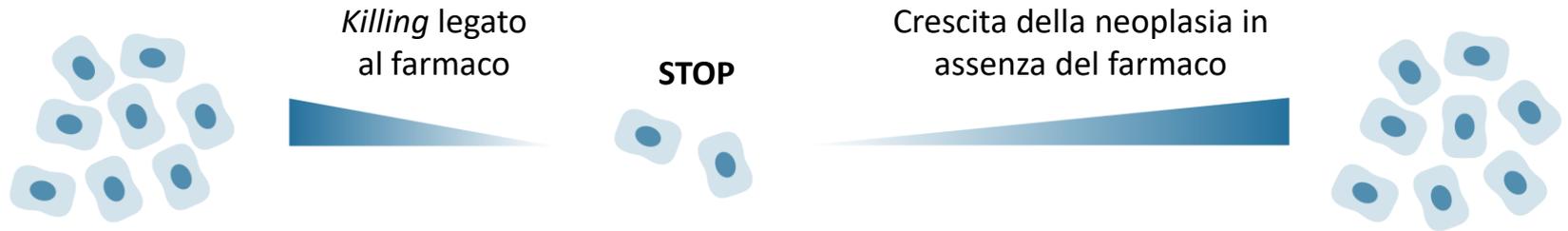
AUMENTO DEL NUMERO DI RISPOSTE OBIETTIVE DEFINITE SECONDO RECIST



Chemioterapia/*target-therapy* e immunoterapia

IL DIVERSO MECCANISMO D'AZIONE RENDE RAGIONE DELLE DIVERSA DURATA DELL'EFFETTO E DEI RELATIVI INDICATORI DI EFFICACIA

CHEMIOTERAPIA/*TARGET-THERAPY*



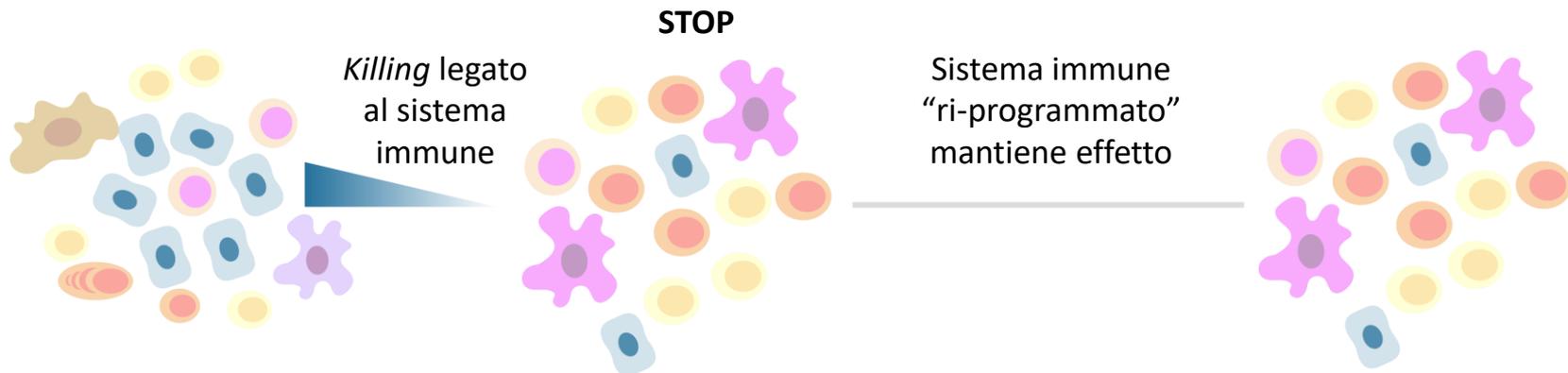
Chemioterapia/*target-therapy* e immunoterapia

IL DIVERSO MECCANISMO D'AZIONE RENDE RAGIONE DELLE DIVERSA DURATA DELL'EFFETTO E DEI RELATIVI INDICATORI DI EFFICACIA

CHEMIOTERAPIA/*TARGET-THERAPY*

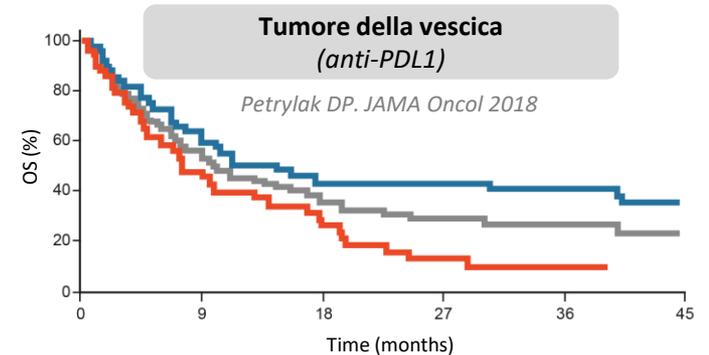
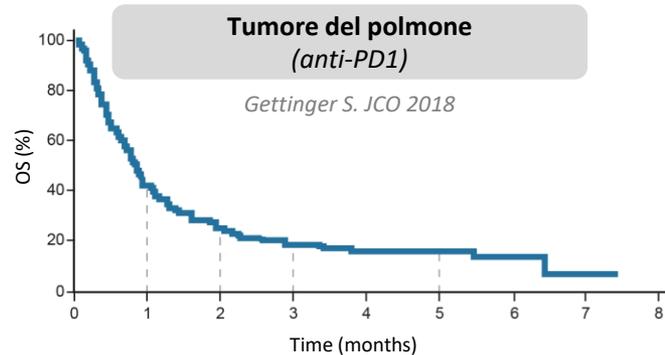
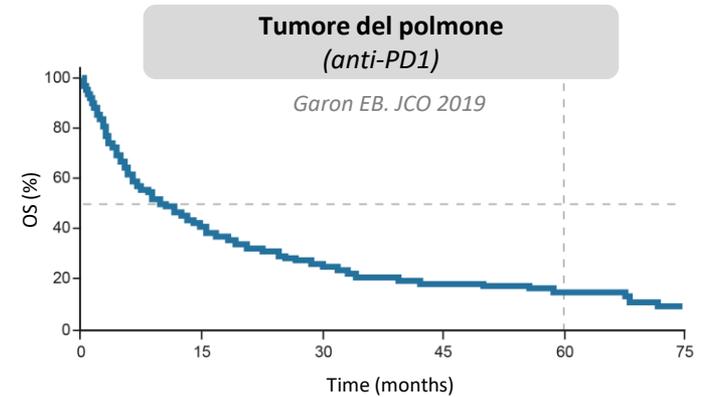
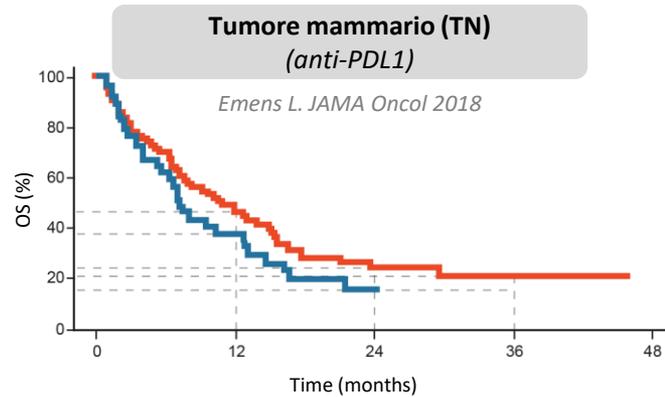
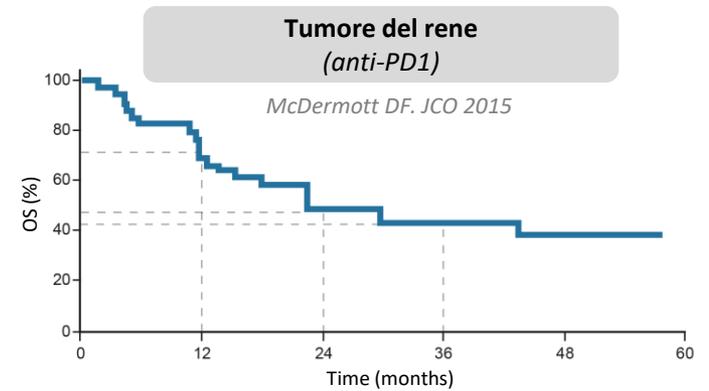
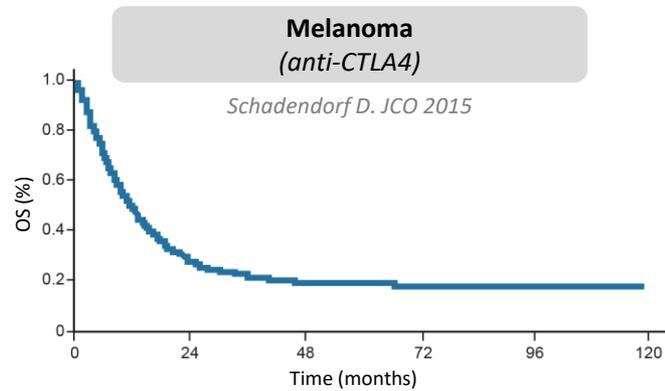


INIBITORE DEI CHECKPOINT IMMUNITARI



Immunoterapia con anti-PD1/PD-L1 o anti-CTLA4

BENEFICIO DI LUNGHISSIMA DURATA (GUARIGIONE?) MA SOLO PER UNA MINORANZA



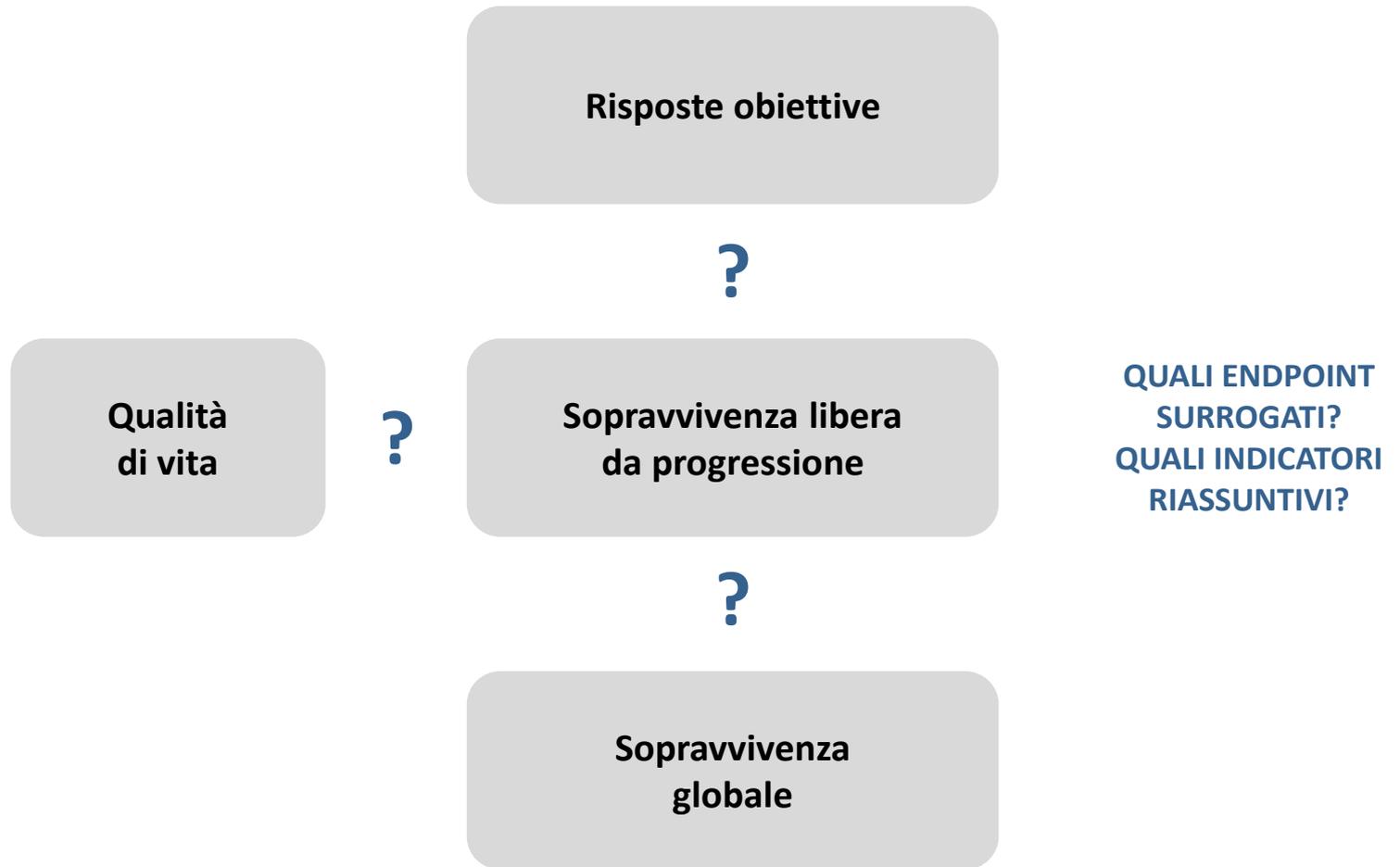
Obiettivi clinici con l'introduzione dell'immunoterapia

Miglioramento della
qualità di vita

Prolungamento
dell'aspettativa
di vita

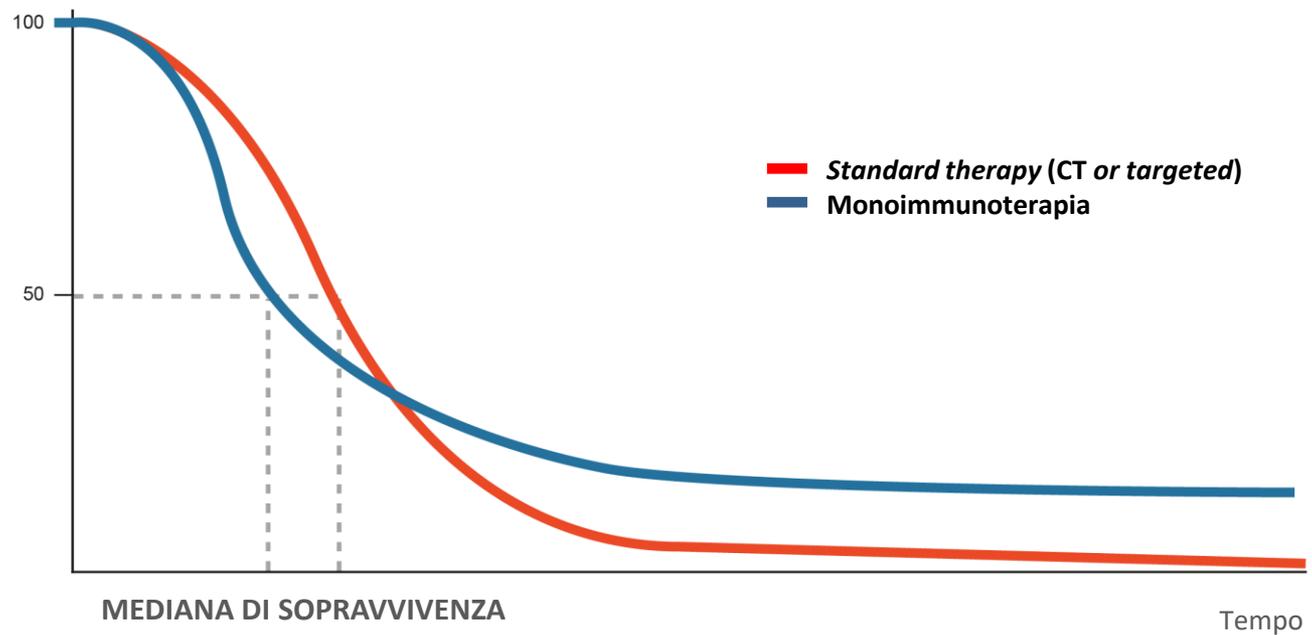
**Lunga sopravvivenza
(guarigione?)**

Endpoint clinici in immunoterapia



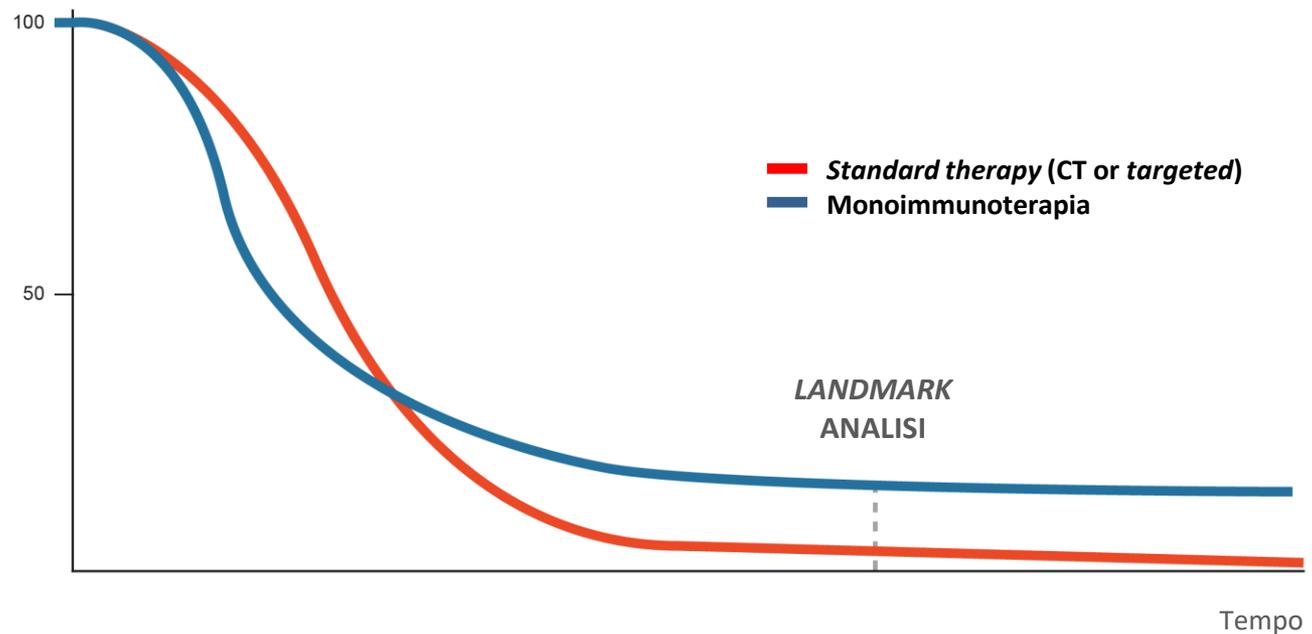
La ricerca di un effetto “guaritivo” richiede l’uso di indicatori riassuntivi differenti

Classici indicatori di beneficio condiviso possono **non** essere informativi o persino confondenti



La ricerca di un effetto “guaritivo” richiede l’uso di indicatori riassuntivi differenti

Con l’Immunoterapia l’attenzione si sposta su indicatori di beneficio sostanziale più ambizioso (code delle curve), anche se ottenuto solo in una minoranza



Utilizzo di criteri DIVERSI per la definizione della risposta (RECIST vs *immune* RECIST)

- Nuovo concetto di “pseudoprogressione”
-

Con immunoterapia si impongono indicatori che caratterizzano la “qualità della risposta”

- Durata mediana delle risposte
-

Nuovi “indicatori riassuntivi” di risposta per immunoterapia

Utilizzo di criteri DIVERSI per la definizione della risposta (RECIST vs *immune* RECIST)

- Nuovo concetto di “pseudoprogressione”

Con immunoterapia si impongono indicatori che caratterizzano la “qualità della risposta”

- Durata mediana delle risposte

ESEMPIO IMPLICAZIONI

Terapia standard
vs
immunoterapia

ORR
= o ↑ standard

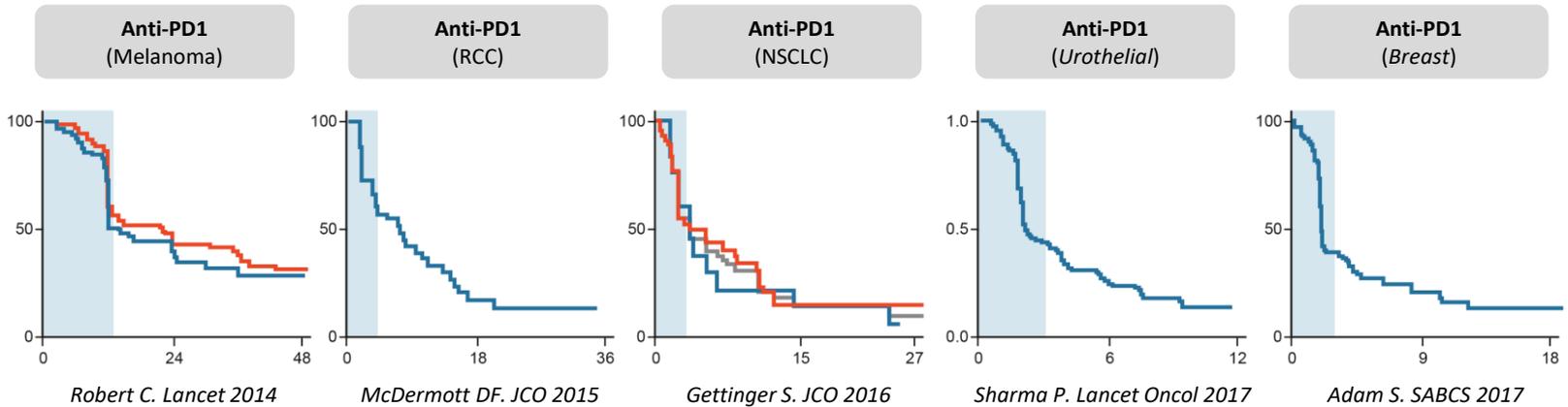
Durata
risposte
↑ immuno

PFS
↑ immuno

OS
↑ immuno

Nuovi “indicatori riassuntivi” di PFS per immunoterapia

L'uso di inibitori dei checkpoint immunitari in monoterapia si associa a un elevato tasso di “progressioni precoci” (resistenza immune primaria o intrinseca)

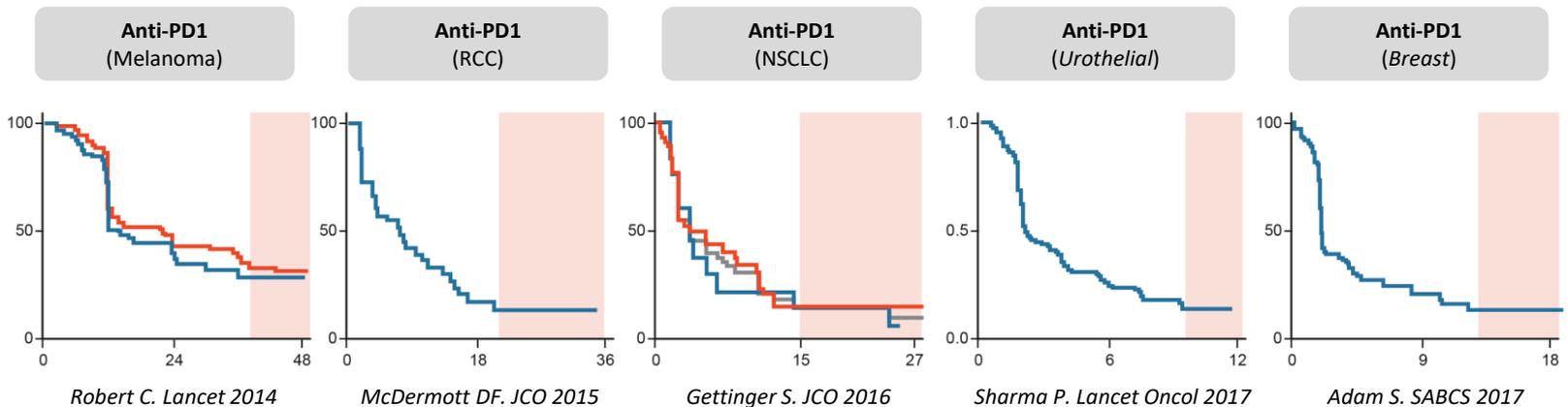


IMPLICAZIONI

- PFS mediana in “monoimmunoterapia” non è quasi mai informativa
- L'elevato tasso di recidive precoci comporta un'incrementata mortalità precoce

Nuovi “indicatori riassuntivi” di PFS per immunoterapia

L'uso di inibitori dei checkpoint immunitari in monoterapia si associa a durate di risposta straordinariamente lunghe e mantenute, anche dopo sospensione dei checkpoint immunitari, in una minoranza di pazienti

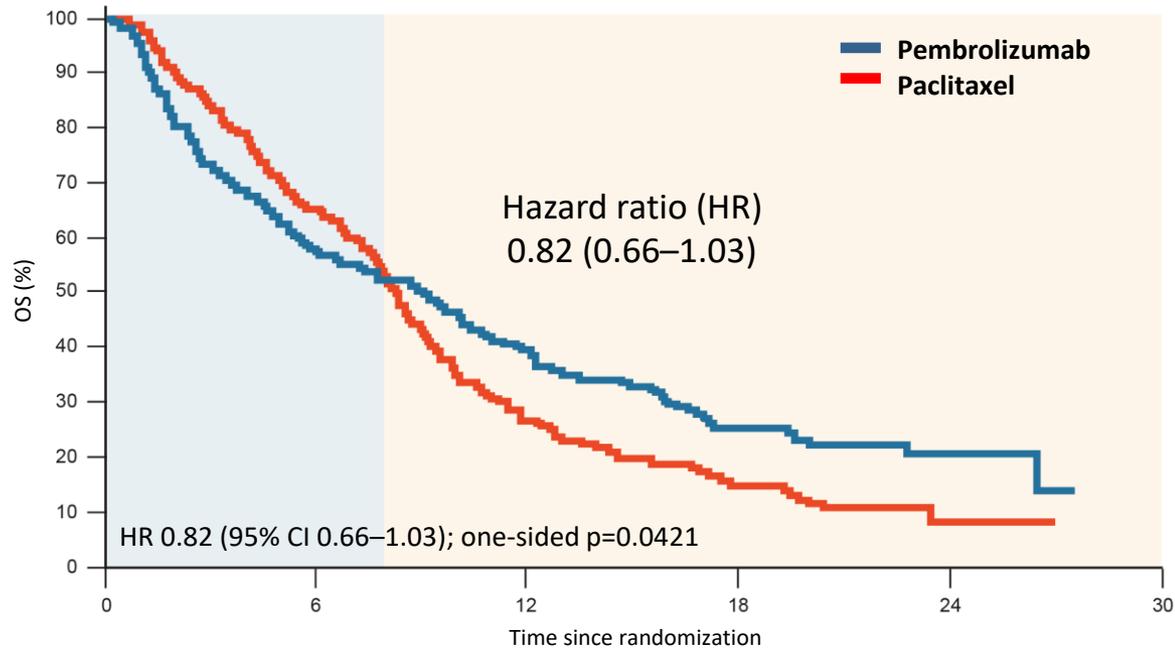


IMPLICAZIONI

- Indicatori precoci e di beneficio condiviso (mediana, HR) non permettono di apprezzare l'effetto qualitativamente trasformativo del beneficio di immunoterapia, anche se solo per una minoranza di pazienti

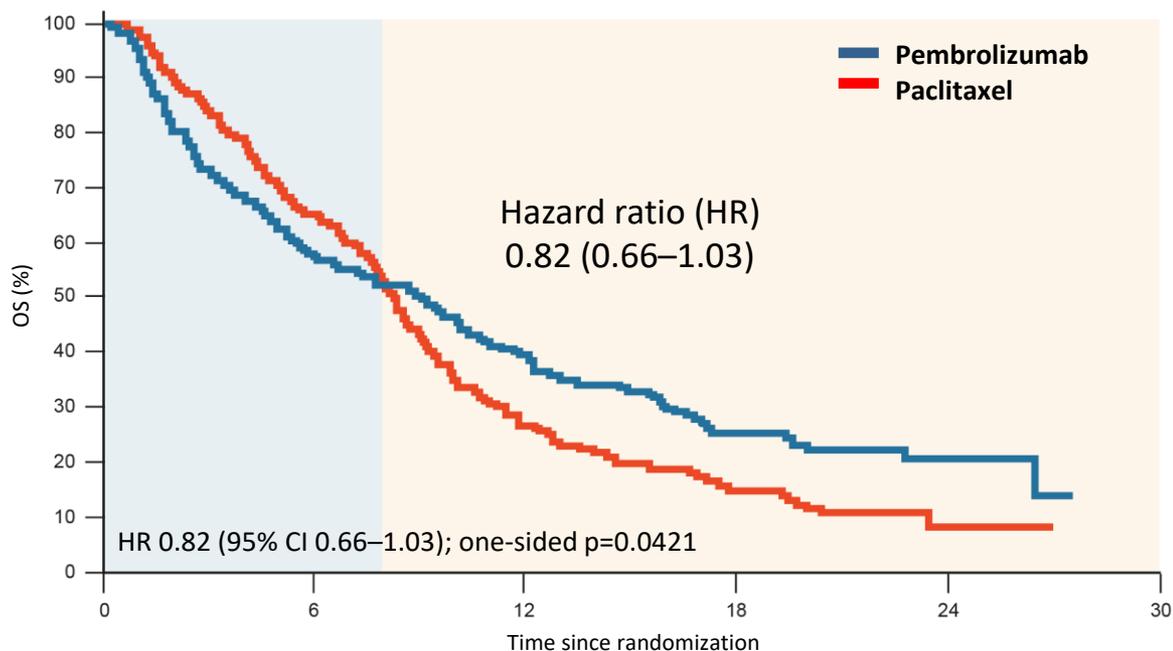
Nuovi “indicatori riassuntivi” di OS per immunoterapia

Gli indicatori riassuntivi classici di beneficio condiviso (mediana, HR) benchè in particolari condizioni possono essere informativi, non sono disegnati per stimare il beneficio di lungo periodo



Nuovi “indicatori riassuntivi” di OS per immunoterapia

Gli indicatori riassuntivi classici di beneficio condiviso (mediana, HR) benchè in particolari condizioni possono essere informativi, non sono disegnati per stimare il beneficio di lungo periodo



Le “*landmark analisi*” (confronto effettuato a tempi predefiniti) possono rappresentare un indicatore sintetico per valutare il beneficio di lungo periodo

Indicatori riassuntivi in immunoterapia

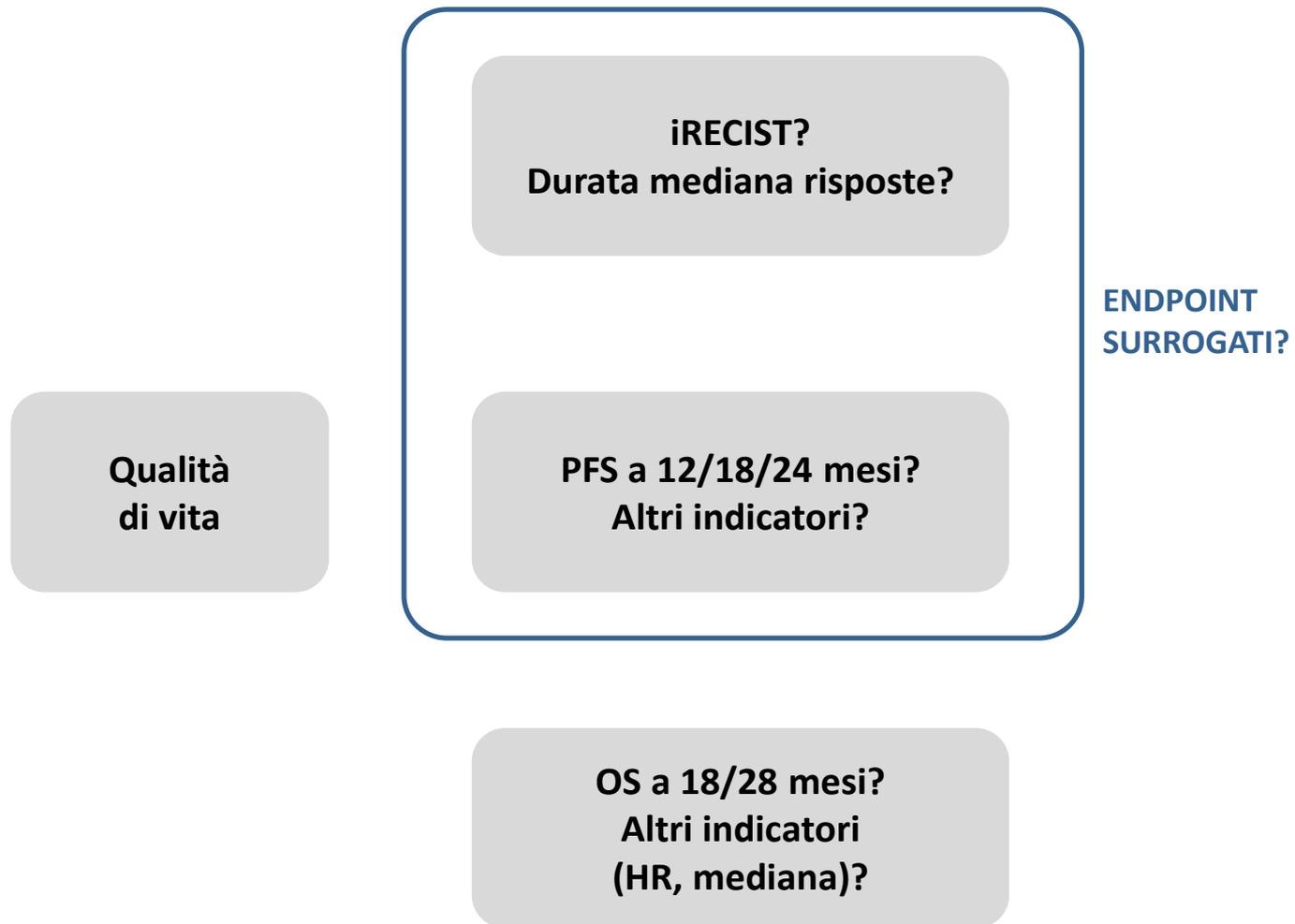
**iRECIST?
Durata mediana risposte?**

**Qualità
di vita**

**PFS a 12/18/24 mesi?
Altri indicatori?**

**OS a 18/28 mesi?
Altri indicatori
(HR, mediana)?**

Indicatori riassuntivi in immunoterapia



Scopi dello studio e fase: immunoterapia (*work in progress*)

Fase	SCOPO:	Endpoint	Indicatore riassuntivo
I	MTD (?) Attività	Tossicità ORR, PFS?	G3/G4 PFS (<i>landmark</i>)?
II	Attività	ORR PFS	Numero e durata risposte PFS (<i>landmark</i>), <i>biomarkers</i>
III	Efficacia	OS (PFS?) QoL	Mediana? HR? <i>Landmark!</i>

- **L'immunoterapia non rappresenta soltanto una rivoluzione terapeutica, ma in virtù del suo differente meccanismo d'azione e potenziale curativo si modifica l'obiettivo clinico degli studi.**
 - **La necessità di valutare il potenziale guaritivo richiede una modifica degli indicatori usati per misurare gli endpoint clinici.**
 - **La rivoluzione terapeutica, rappresentata dall'immunoterapia, richiede un cambiamento concettuale e metodologico nel disegno, conduzione e interpretazione degli studi clinici.**
-