officinamalattierare@dossetti.it

Dott. MASSIMO DI MAIO

Unità di Sperimentazioni Cliniche, Ist. Nazionale Tumori, Napoli

VALUTAZIONE CRITICA DELLA RILEVANZA CLINICA

Sia nella fase di pianificazione di una sperimentazione clinica che nella valutazione dei risultati ottenuti, grande attenzione dovrebbe essere posta al concetto di *rilevanza clinica*. La *significatività statistica* è infatti un presupposto importante per definire formalmente positivo il risultato ottenuto, ma va sottolineato che essa rappresenta una condizione necessaria ma non sufficiente. In altre parole, prima di considerare applicabile nella pratica clinica un trattamento che abbia dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in una sperimentazione, bisogna valutare criticamente l'entità del vantaggio associato al suo impiego. La valutazione della rilevanza clinica è fondamentale per numerosi "attori" del processo che porta dalla ricerca clinica alla pratica clinica: è importante per gli sperimentatori, nel momento in cui pianificano, conducono, analizzano e interpretano i risultati dello studio; per le autorità regolatorie, chiamate ad esprimere un parere sull'autorizzazione all'impiego del farmaco nella pratica clinica; per i clinici, che, sulla base dei risultati dello studio, decidono quotidianamente l'impiego del farmaco nella pratica; per i pazienti, candidati appunto quotidianamente a ricevere il trattamento nella pratica clinica.

Per una neoplasia in stadio avanzato, ottenere un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione di qualche settimana può essere considerato un risultato clinicamente rilevante, a prescindere dal prolungamento della sopravvivenza globale? E quanto deve essere prolungata la sopravvivenza globale per definire clinicamente rilevante il risultato? Indubbiamente, la valutazione della rilevanza clinica contiene elementi soggettivi. Un paziente potrebbe ritenere rilevante anche un solo giorno di prolungamento di sopravvivenza globale, mentre il medesimo prolungamento potrebbe essere ritenuto insignificante da un altro paziente, o dal medico, o dall'autorità regolatoria. In fase di pianificazione e dimensionamento dello studio, bisognerebbe comunque evitare studi di dimensioni eccessive che garantiscano potenza statistica sufficiente per evidenziare differenze clinicamente trascurabili, dimensionando invece gli studi per differenze clinicamente rilevanti. Sia in fase di pianificazione che di interpretazione del risultato, bisognerebbe dare enfasi al concetto di "*minimum clinically relevant difference*", ovvero la minima differenza clinicamente rilevante. Una migliore conoscenza dei fattori predittivi dell'efficacia del trattamento potrebbe certamente aiutare a selezionare meglio i pazienti, evitando la diluizione dell'effetto terapeutico e evidenziando vantaggi di maggiore rilevanza clinica.

Associazione culturale ONLUS "Giuseppe Dossetti: i Valori - Sviluppo e Tutela dei Diritti"
Via Giulio Salvadori 14/16, 00135 Roma
Tel. +39 06 3389120 - +39 348 8118752 - Fax +39 06 30603259 - www.dossetti.it - segreteria@dossetti.it

Valutazione critica della rilevanza clinica

Massimo Di Maio

Unità Sperimentazioni Cliniche
Istituto Nazionale Tumori
Fondazione "G.Pascale", Napoli
dimaiomax@libero.it

Rilevanza clinica: per chi?

- **Per gli sperimentatori,** che disegnano, conducono e analizzano lo studio clinico
- **Per le società e le riviste scientifiche**, che devono esigere una valutazione critica dei risultati presentati
- **Per le autorità regolatorie,** chiamate a decidere l'autorizzazione all'impiego del farmaco
- **Per i clinici,** che, basandosi sui risultati dello studio, decidono la terapia nella pratica
- **Per i pazienti,** candidati a ricevere la terapia nella pratica

ORIGINAL INVESTIGATION

Treatment Success in Cancer

New Cancer Treatment Successes Identified in Phase 3 Randomized Controlled Trials Conducted by the National Cancer Institute–Sponsored Cooperative Oncology Groups, 1955 to 2006

Benjamin Djulbegovic, MD, PhD; Ambuj Kumar, MD, MPH; Heloisa P. Soares, MD; Iztok Hozo, PhD; Gerold Bepler, MD, PhD; Mike Clarke, DPhil; Charles L. Bennett, MD, PhD, MPP

Arch Intern Med. 2008;168(6):632-642

- Studi randomizzati di fase III, 1955-2006
- Gruppi cooperativi oncologici finanziati dal NCI
- 624 studi, 216451 pazienti

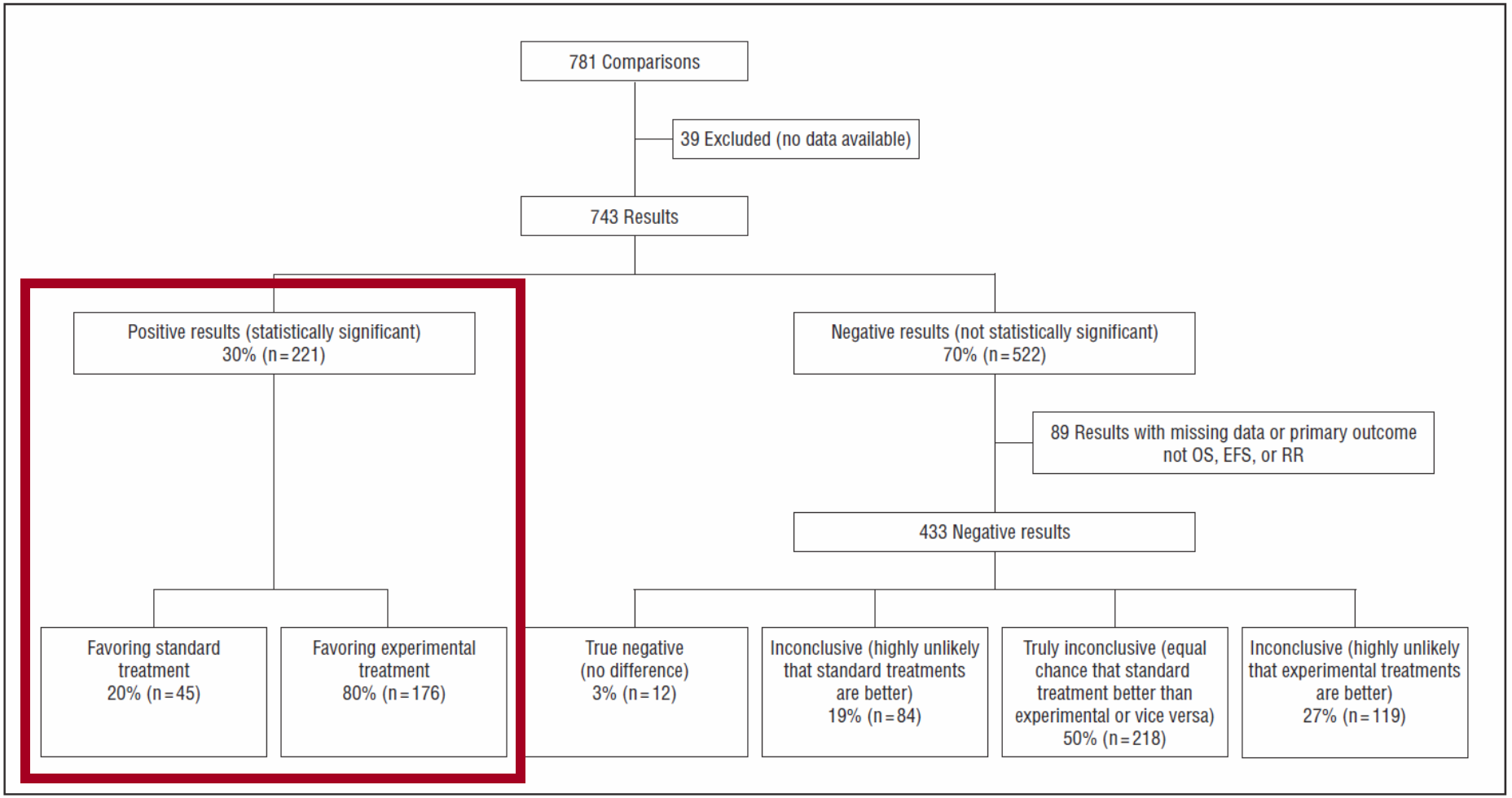


Figure 2. Distribution of outcomes by statistical significance of results according to primary outcome. EFS indicates event-free survival; OS, overall survival; and RR, response rate.

Arch Intern Med. 2008;168(6):632-642

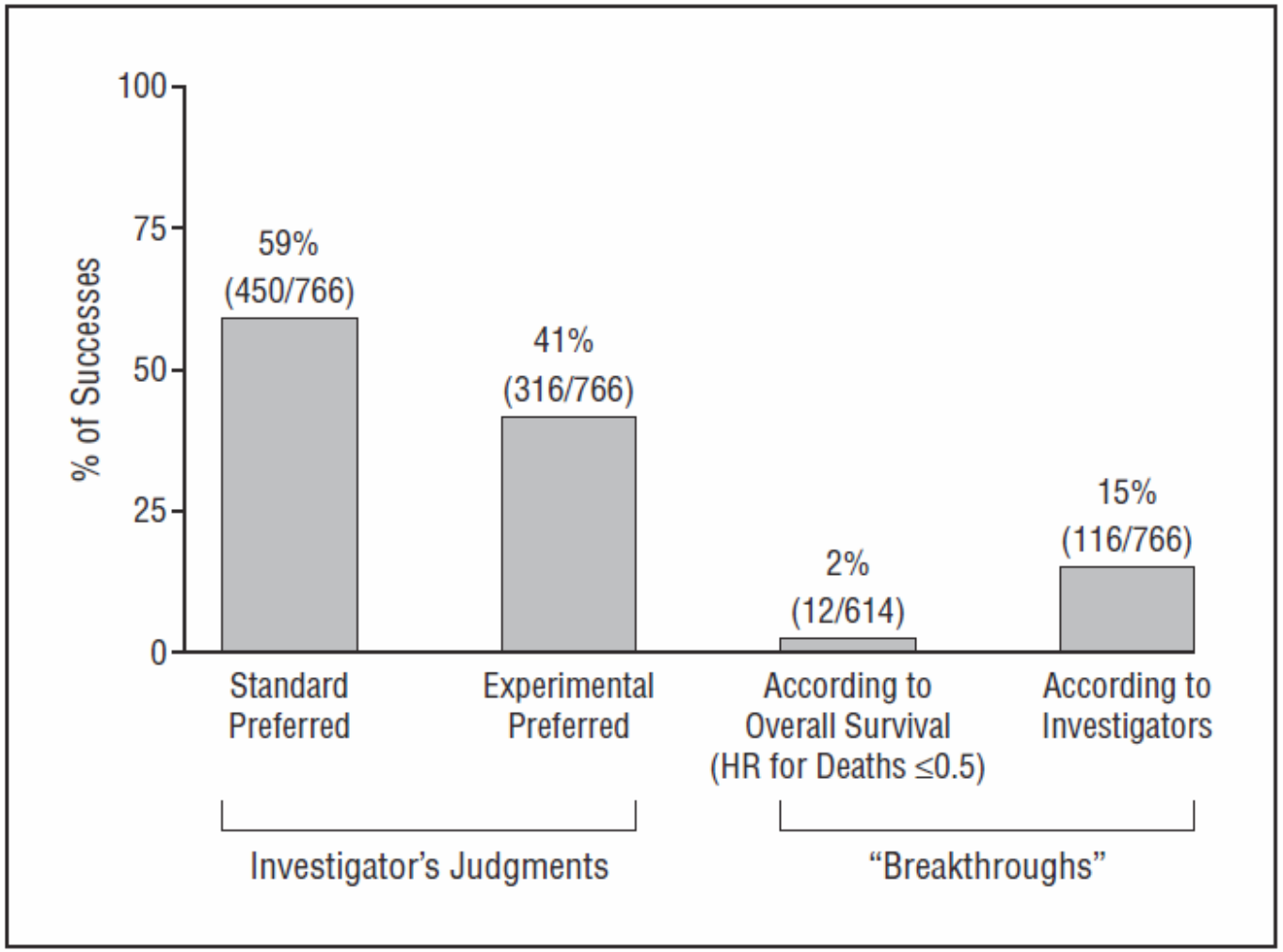
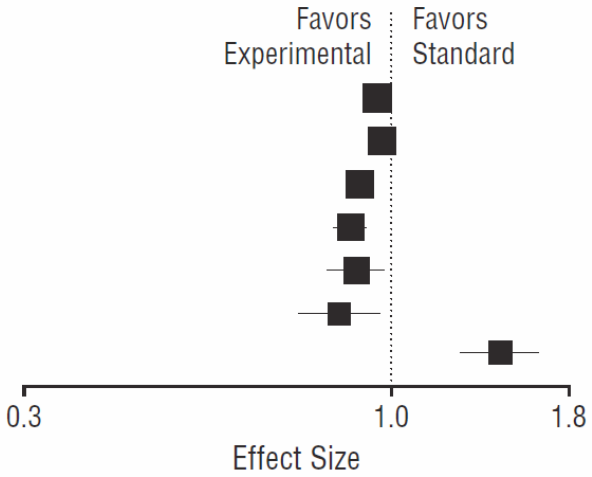


Figure 3. Distribution of outcomes according to the published judgment of the original researchers. "Breakthrough" treatments were defined as those that should replace the existing standard of care or that reduced the death rate by 50% or more. HR indicates hazard ratio.

Arch Intern Med. 2008;168(6):632-642

A

Main Outcomes	Effect Size, HR or OR (99% CI)	Patients/Comparisons
Overall survival	0.95 (0.93-0.98)	216 451/614
Overall survival as primary outcome	0.97 (0.94-1.00)	93 336/281
Event-free survival	0.90 (0.87-0.93)	193 849/475
Event-free survival as primary outcome	0.87 (0.83-0.92)	108 841/240
Tumor response rate	0.89 (0.81-0.98)	58 353/208
Tumor response rate as primary outcome	0.84 (0.74-0.96)	26 554/113
Treatment-related mortality	1.43 (1.26-1.62)	162 499/460



Arch Intern Med. 2008;168(6):632-642

"These results suggest that the majority of new treatments produced scant clinical benefit"

Floriani I, Garattini S, Torri V
Ann Oncol 2010

Valutazione critica della rilevanza clinica in oncologia

JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published June 29, 2009

COMMENTARY

How Much Is Life Worth: Cetuximab, Non–Small Cell Lung Cancer, and the $440 Billion Question

Tito Fojo, Christine Grady

*"The **spiraling cost of cancer care**, in particular the cost of cancer therapeutics that achieve only **marginal benefits**, is under increasing scrutiny."*

VOLUME 27 · NUMBER 35 · DECEMBER 10 2009

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

COMMENTS AND CONTROVERSIES

Incremental Advance or Seismic Shift? The Need to Raise the Bar of Efficacy for Drug Approval

Alberto Sobrero, *Ospedale San Martino, Genova, Italy*
Paolo Bruzzi, *Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy*

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

15 studi "*pivotal*" registrativi

- Median Hazard Ratio of progression: **0.57**

- Median Hazard Ratio of death: **0.73**

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

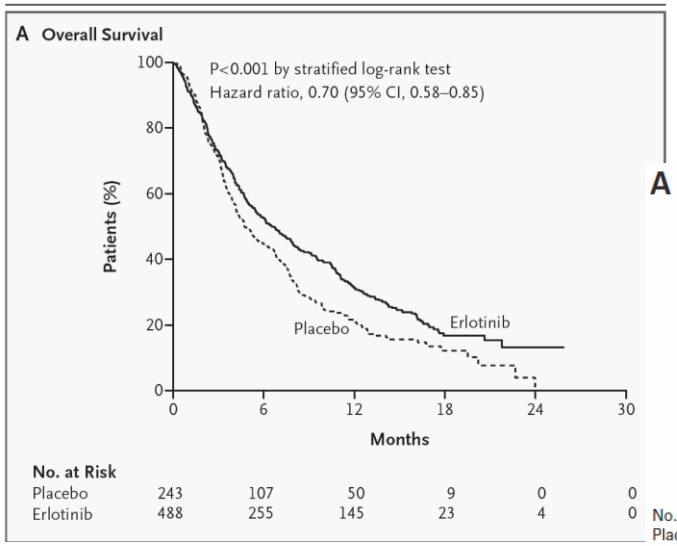
15 studi "*pivotal*" registrativi

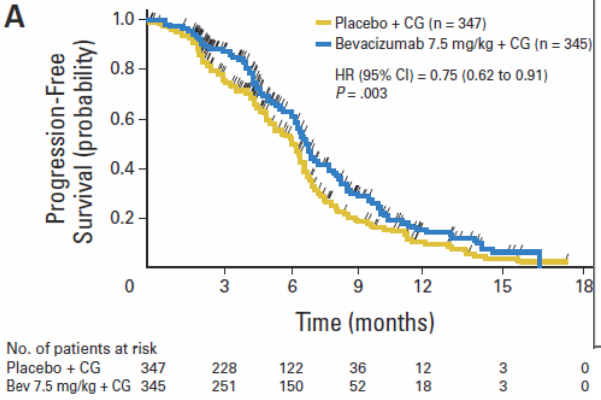
- Median Hazard Ratio of progression: 0.57
- Median advantage in PFS: **2.7 months**

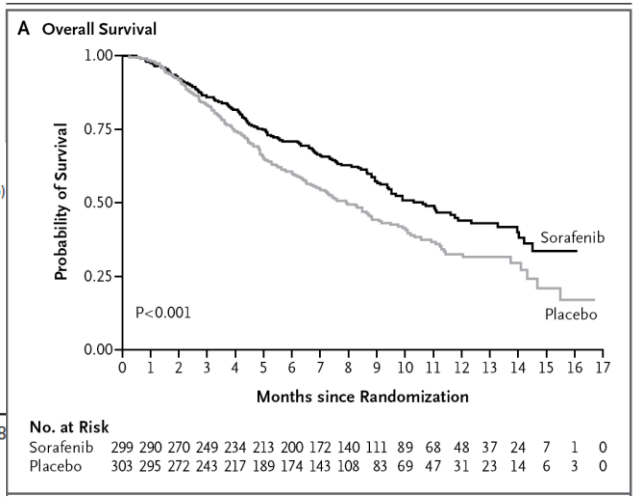
- Median Hazard Ratio of death: 0.73
- Median advantage in survival: **2.0 months**

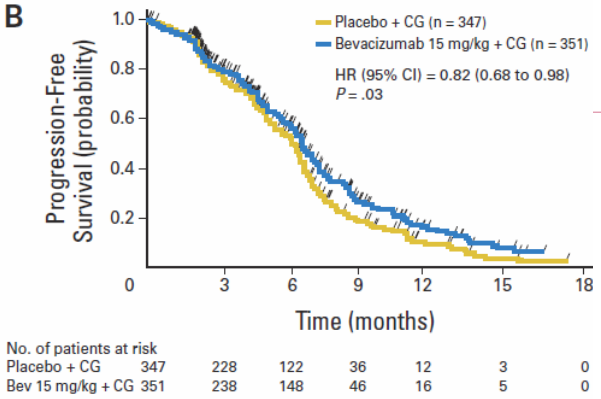
Sobrero A, Bruzzi P. J Clin Oncol 2009; 27: 5868-5873

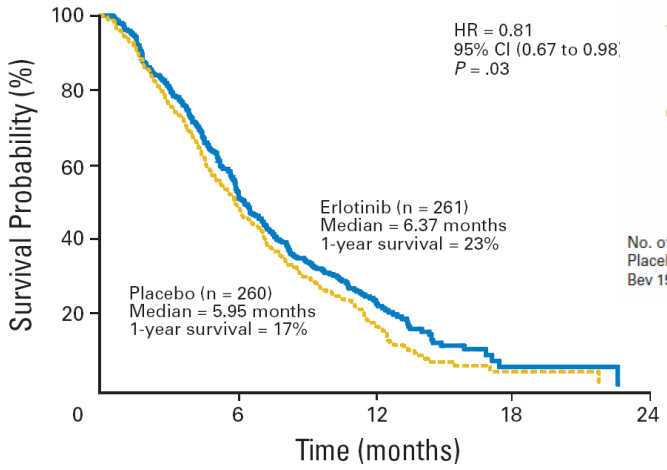
Incremental advances…











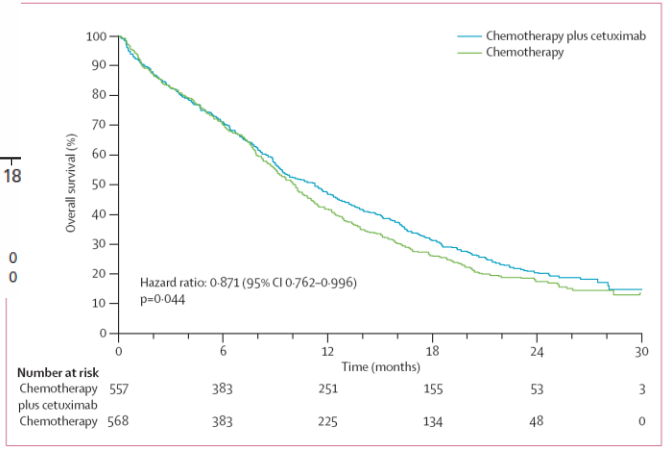


Figure 2: Kaplan-Meier estimates of overall survival time in the intention-to-treat population

Domande chiave per la scelta del δ

- Quale differenza è plausibile osservare in termini di effetti clinicamente misurabili?

- Quale differenza vale la pena di cercare (*worthwhile*) in termini di sostanziale beneficio clinico?

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

Domande chiave per la scelta del δ

- Quale differenza è **plausibile osservare** in termini di effetti clinicamente misurabili?

- Quale differenza vale la pena di cercare (*worthwhile*) in termini di sostanziale beneficio clinico?

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

Domande chiave per la scelta del δ

- Quale differenza è plausibile osservare in termini di effetti clinicamente misurabili?

- Quale differenza **vale la pena di cercare** (*worthwhile*) in termini di sostanziale beneficio clinico?

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

Minimum clinically important difference

La **statistica** dovrebbe essere vista come **uno strumento** per raggiungere un obiettivo (la dimostrazione di risultati clinicamente rilevanti), e non come **un obiettivo in sé**…

…sfortunatamente, la presenza o assenza di **significatività statistica** sembra essere diventato **l'obiettivo ultimo** di una sperimentazione clinica!

Size of effect!

If a new treatment is to be introduced into clinical practice, **it should not be enough to show that it is 'better' than the standard therapy, regardless of the size of its effect**.

Instead, **it should be necessary to demonstrate that the effect is clinically worthwhile**, meaning as large as or larger than a specified threshold representing the minimal clinically worthwhile effect.

Floriani I, Garattini S, Torri V
Ann Oncol 2010
doi:10.1093/annonc/mdq266

Steps to Clinical Significance Determination

1. Design of the trial: specification of endpoint, statistical analysis plan
2. Quality of data ensured
3. Demonstration of statistical significance
4. **Interpretation of the "clinical significance of the finding"**

Richard Pazdur
Statistical significance and clinical significance
2008 FDA/Industry Statistics Workshop

Clinical Significance?

- Positive risk/benefit analysis
- Clinical significance can only be considered after demonstration of statistical significance
- Unlike statistical significance with well-established “rules”, clinical significance is a **subjective clinical judgement**

Richard Pazdur
Statistical significance and clinical significance
2008 FDA/Industry Statistics Workshop

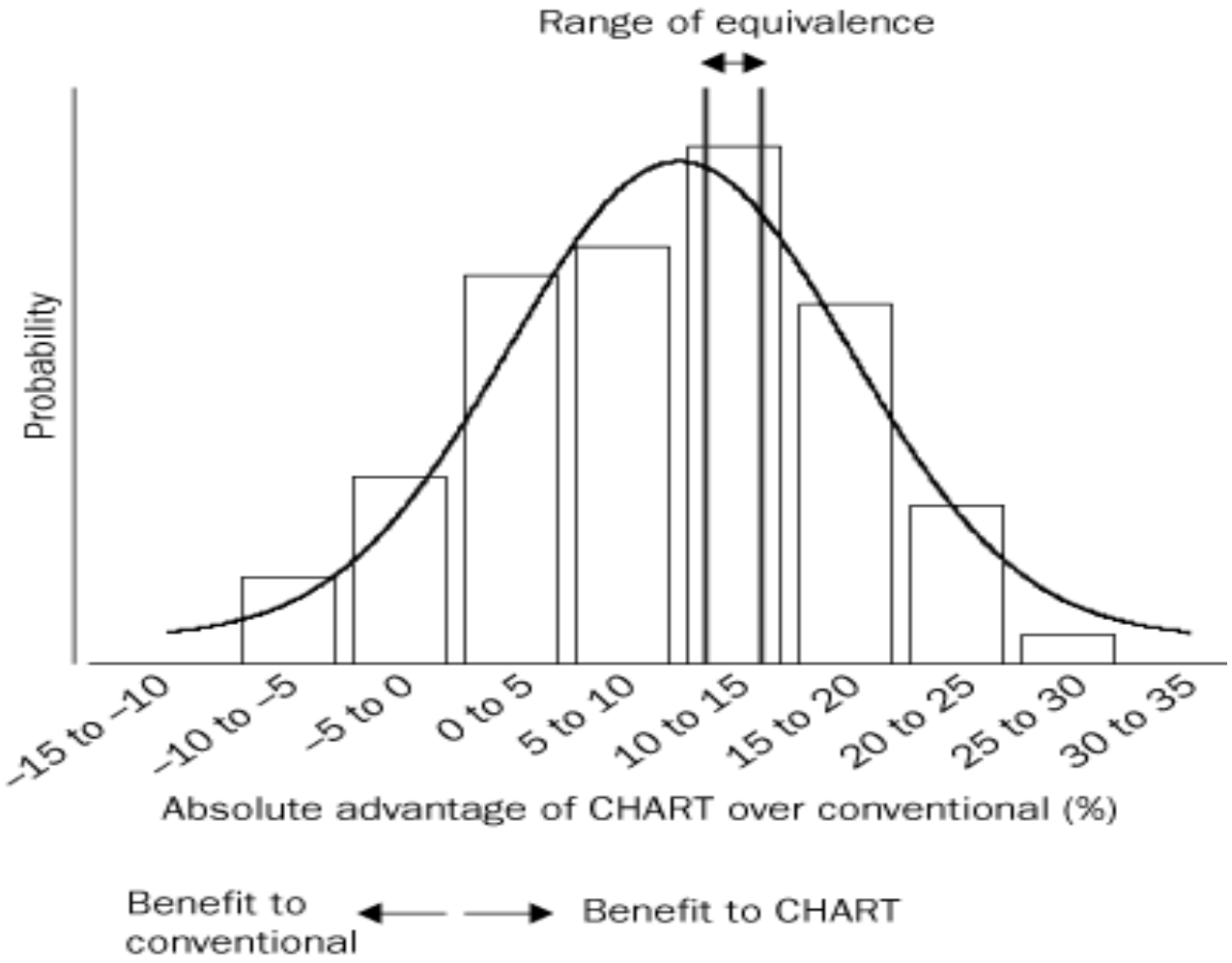
Differenza tra CHART (RT accelerata iperfrazionata) e RT convenzionale

- 2 modelli:
  - **Carcinoma del polmone**
  - **Carcinoma testa/collo**

- Questionario ai medici partecipanti
- Domande:
  - Differenza **attesa** tra i 2 trattamenti
  - Differenza **ritenuta clinicamente utile**

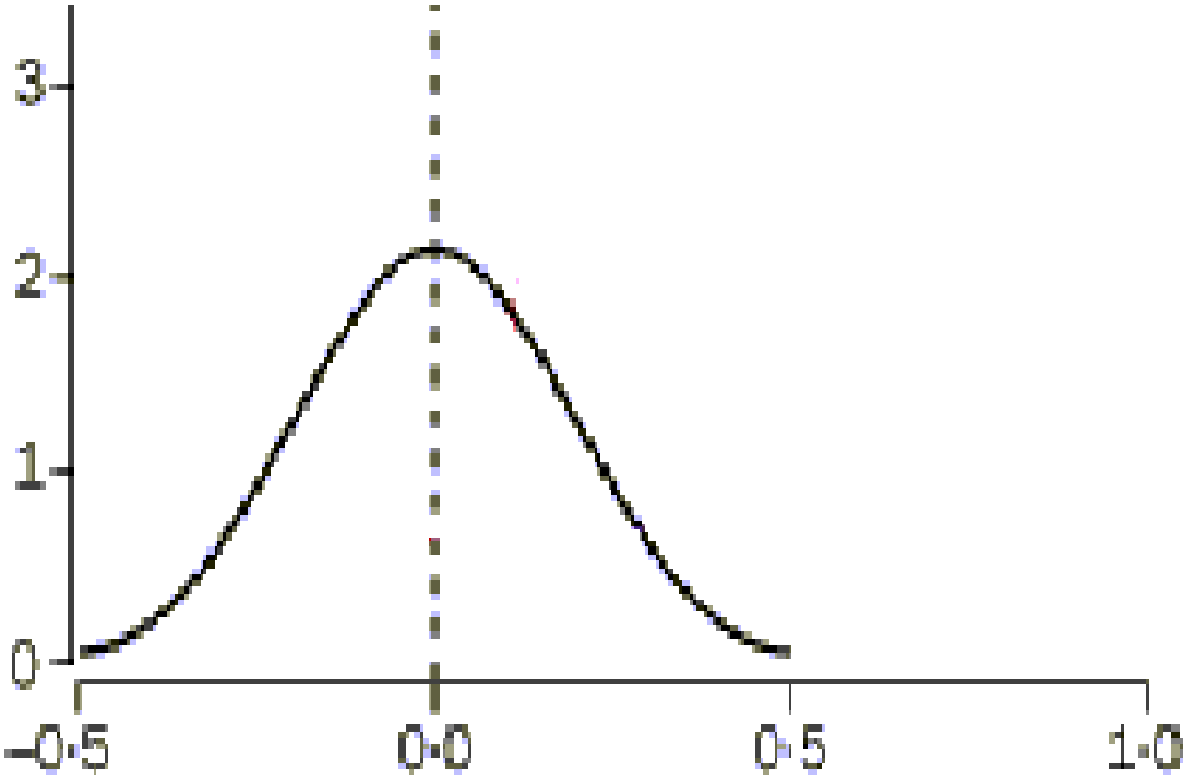
Parmar MK, Lancet 2001; 358: 375-381

CHART *vs* conventional RT nel carcinoma del polmone: il **parere *a priori*** di 11 clinici



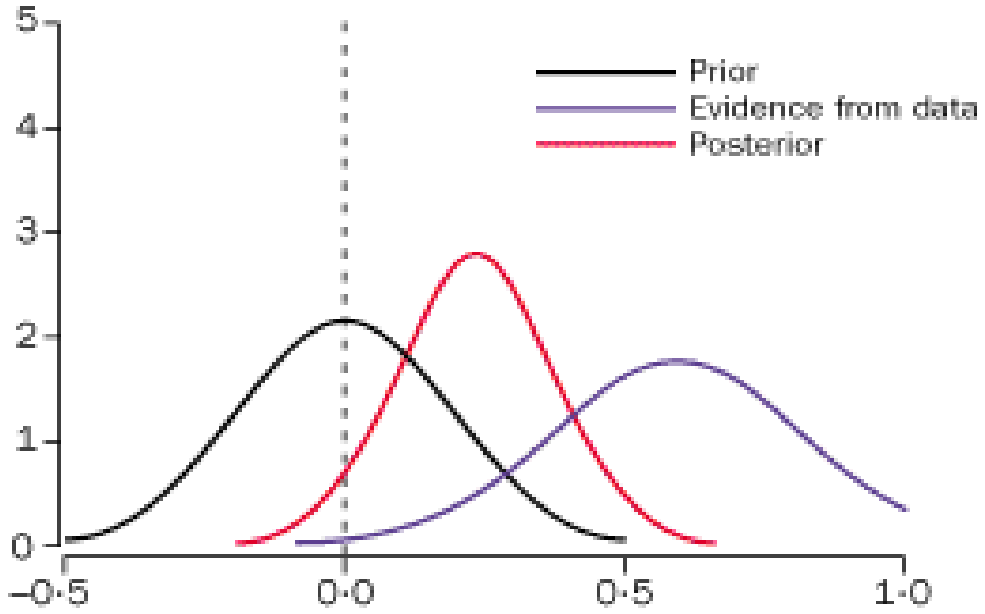
Parmar MK, Lancet 2001; 358: 375-381

Punto di vista “scettico” a priori



Nessuna differenza tra i 2 trattamenti

1992: 256 pazienti

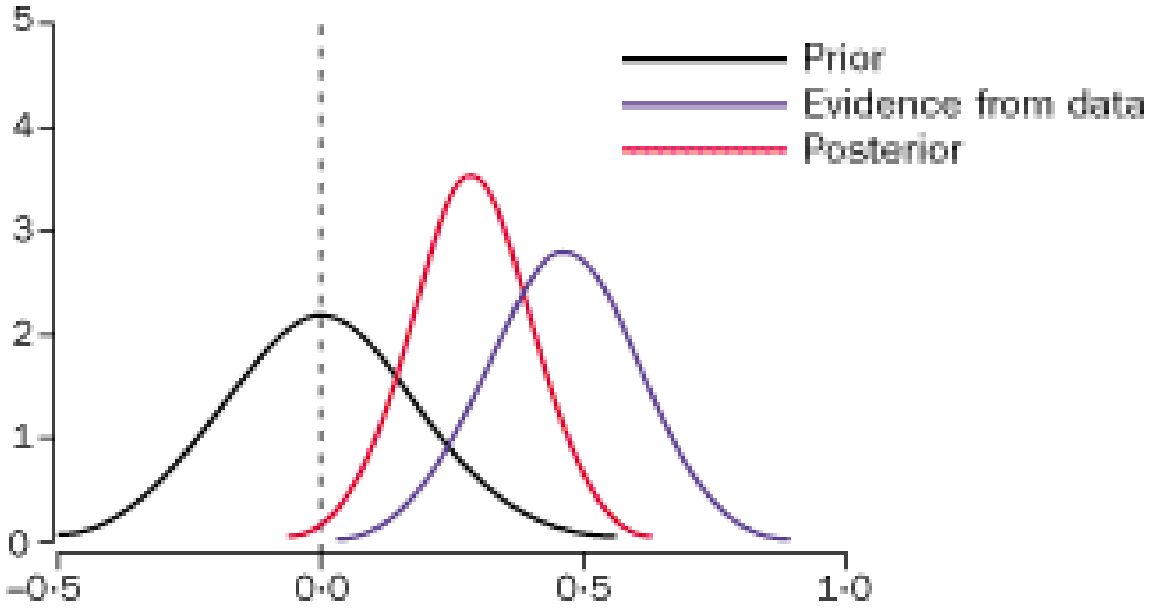


Stime a posteriori di uno scettico

p	Diff. 2-yr	Diff. 2-yr	>0%	>5%	>10%
0.007	20%	7%	95%	70%	24%

Parmar MK, Lancet 2001; 358: 375-381

1993: 380 pazienti

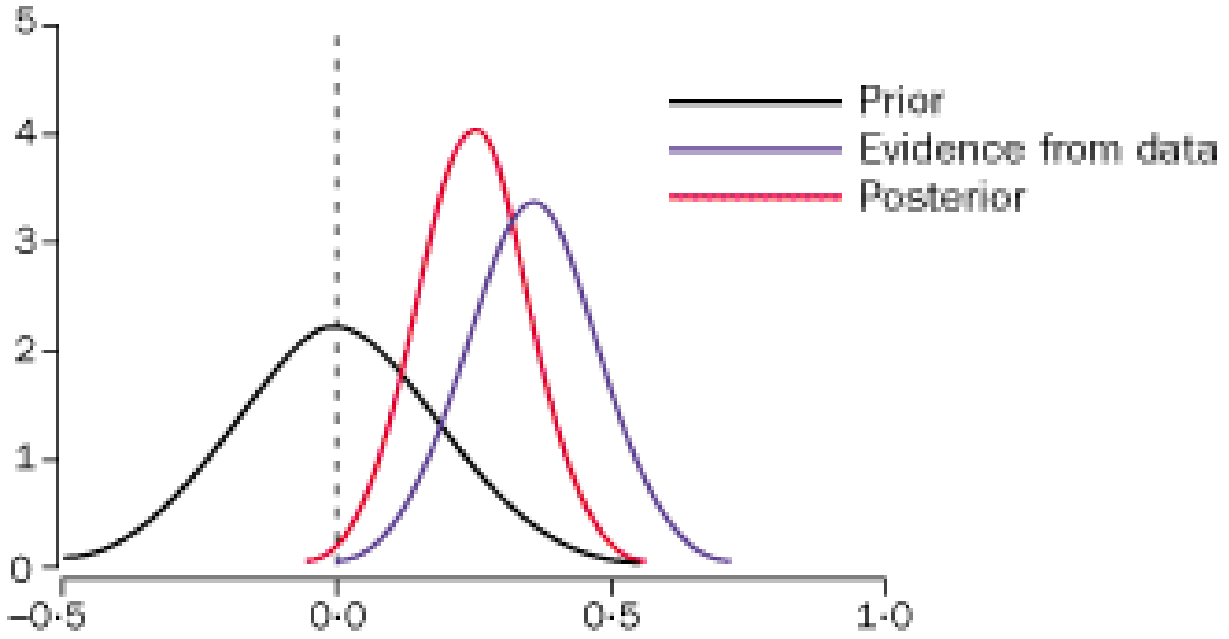


Stime a posteriori di uno scettico

p	Diff. 2-yr	Diff. 2-yr	>0%	>5%	>10%
0.001	15%	9%	99%	86%	31%

Parmar MK, Lancet 2001; 358: 375-381

1994: 460 pazienti

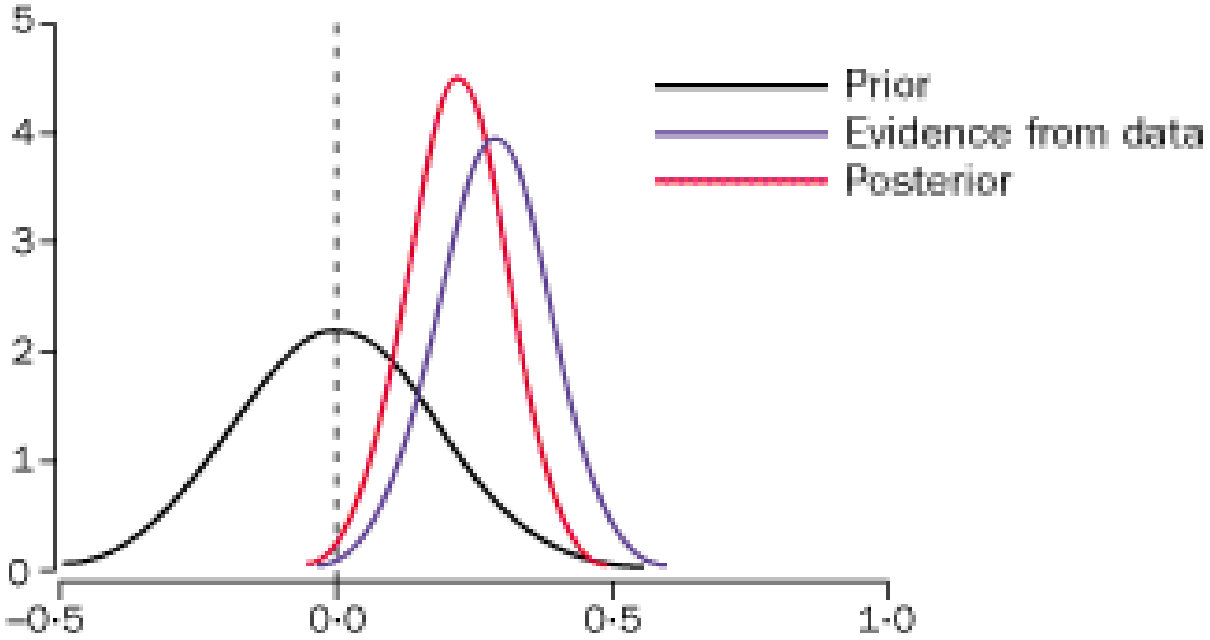


Stime a posteriori di uno scettico

p	Diff. 2-yr	Diff. 2-yr	>0%	>5%	>10%
0.004	12%	8%	99%	80%	18%

Parmar MK, Lancet 2001; 358: 375-381

1995: 563 pazienti



Stime a posteriori di uno scettico

p	Diff. 2-yr	Diff. 2-yr	>0%	>5%	>10%
0.006	9%	7%	99%	73%	9%

Parmar MK, Lancet 2001; 358: 375-381

In sintesi…

- Il valore di P, a tutte le analisi effettuate, era **molto significativo** a favore di un vantaggio di CHART (vantaggio a 2 anni compreso tra il 9 al 20%, p compresa tra 0.001 e 0.007)

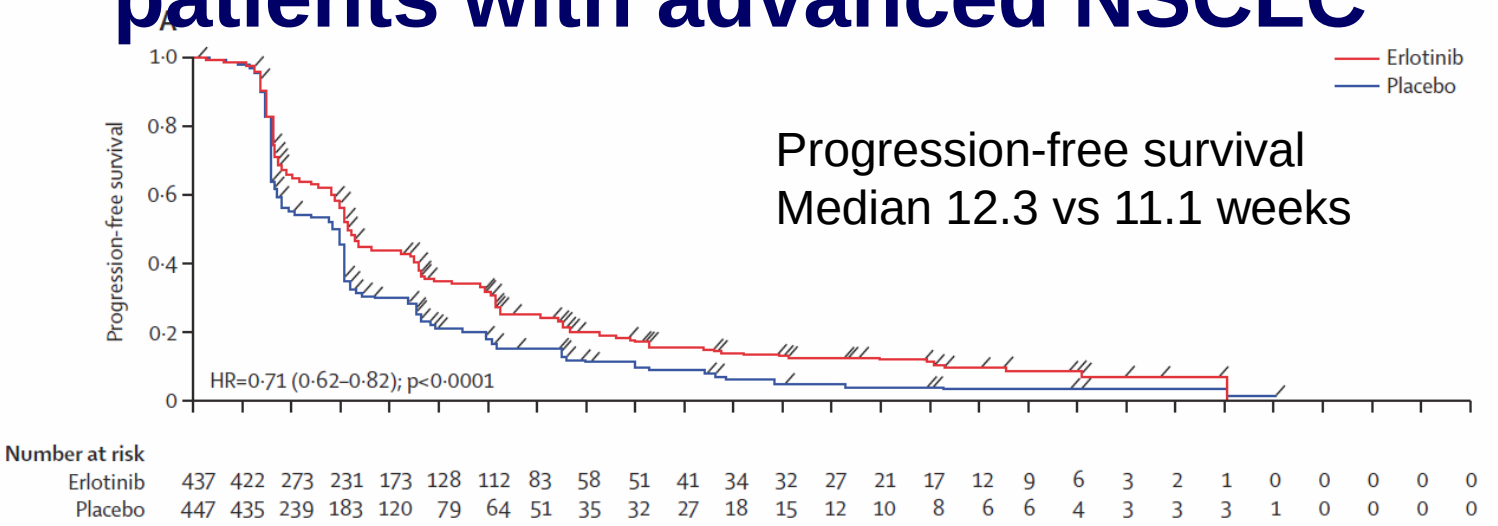
- I dati, tuttavia, **non erano sufficienti** a convincere uno scettico della **rilevanza clinica** del risultato

Il ruolo delle agenzie regolatorie

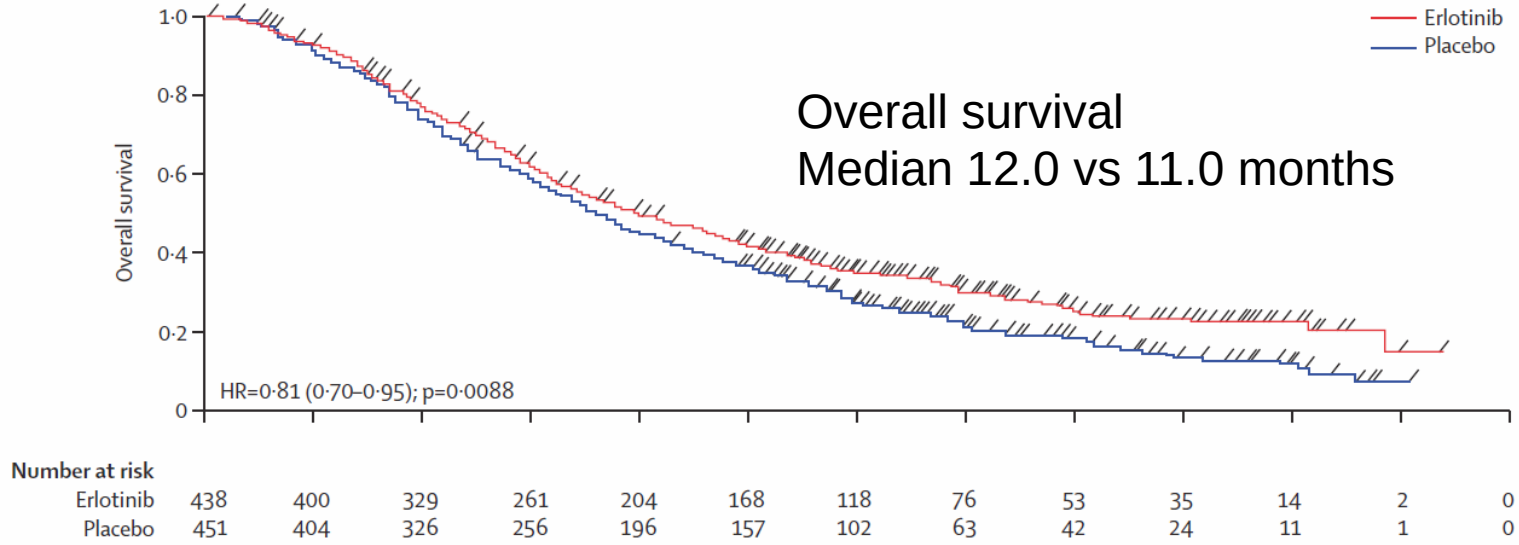
Regulatory agencies should be more selective in their approval process when examining trials demonstrating no survival advantage or prolonging survival only by a few months.

Floriani I, Garattini S, Torri V
Ann Oncol 2010
doi:10.1093/annonc/mdq266

Erlotinib as maintenance treatment in patients with advanced NSCLC



Progression-free survival
Median 12.3 vs 11.1 weeks



Overall survival
Median 12.0 vs 11.0 months

Cappuzzo F et al, Lancet Oncol 2010; 11: 521-529

Posted December 17, 2009

ODAC votes against erlotinib as maintenance therapy for advanced NSCLC

- Ronald Richardson, MD (Medical oncology, Mayo Clinic, Rochester, Minn.) was one of the panelists who voted against the therapy.
- *"We were presented with **a single study that has some design flaws showing some very modest or even minimal benefit**"*
- *"My other concern is [that] this committee should be careful about setting precedence, particularly with the approval of drugs through single studies in which the design is an issue and benefits are marginal. **We should maintain the integrity of the data at which we look**"*

FDA Explains Erlotinib Approval After ODAC Advised Against It 12-1

Elsevier Global Medical News. 2010 Apr 21, E Mechcatie

One issue was regulatory precedent.

The agency had approved bevacizumab in a regimen for nonsquamous NSCLC based on a 20% reduction in the risk of death. It had also accepted pemetrexed as a maintenance treatment for nonsquamous NSCLC *"based on a 30% reduction in the risk of death compared to no maintenance therapy and a 21% reduction in the risk of death in patients with all types of NSCLC".*

"The reduction in the risk of death with erlotinib maintenance treatment compared to no maintenance therapy was similar at 19%"

Dr. Robert Justice

Director, Center for Drug Evaluation's Division of Oncology Drug Products

Conclusioni

- In fase di disegno, di conduzione, di analisi e di interpretazione dei risultati di uno studio clinico, bisognerebbe prestare attenzione alla **rilevanza clinica** dei risultati statisticamente significativi.

- La **valutazione critica** della rilevanza clinica è un processo complesso ma **indispensabile** per la sostenibilità del sistema, e **tutti gli attori coinvolti dovrebbero farsene carico**.

Grazie per l'attenzione!

Il Golfo di Napoli visto da Sorrento

dimaiomax@libero.it