

MARCADORES BASADOS EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y LA RESPUESTA SON ÚTILES PARA ESTIMAR EL PRONÓSTICO Y LA ACTIVIDAD ANTITUMORAL EN ENSAYOS DE FASE I

Jesus Corral, Joo Ern Ang, Victor Moreno, Montserrat Blanco,
Dionysis Papadatos-Pastos, Jorge Barriuso, Ian Judson,
Johann de Bono, Stan Kaye, David Olmos.

Drug Development Unit, The Royal Marsden NHS Foundation
Trust, Sutton, United Kingdom.

INTRODUCCIÓN

- La existencia de índices pronósticos y predictivos evolutivos en el tiempo podría servirnos de ayuda en la mejor selección de pacientes en el contexto de estudios de Fase I.
- Existen pocos datos en la literatura acerca de la utilidad de éstos, la mayoría de ellos basados en características clínico-patológicas y empleando parámetros fijos en tiempo (tasa de beneficio clínico).
- El concepto de enfermedad estable (EE) es empleado frecuentemente como indicador de eficacia clínica durante el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, la EE está a menudo relacionada con una enfermedad lentamente progresiva y se confunde con la tasa de beneficio clínico.
- El valor predictivo de la tasa de respuesta según criterios RECIST y de la supervivencia libre de progresión (SLP) no han sido validados en este contexto.
- Nuestra hipótesis se basa en que la aplicación de dos índices clínicos dinámicos: el "clinical tumor growth rate" (CTGR) y el "non-progression index" (NPI), pueden ser útiles en identificar pacientes con EE según criterios RECIST y beneficio en supervivencia global (SG).

CTGR ("Clinical Tumour Growth Rate"): razón logarítmica del intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial de enfermedad avanzada/metastásica hasta la entrada en el estudio de Fase I sobre el número de líneas de tratamiento recibidas.

$$\text{CTGR} = \log (\text{Tiempo} + 1 / \text{líneas de tratamiento} + 1)$$

NPI ("Non-progression Index"): razón entre la supervivencia libre de progresión (SLP) y el CTGR.

$$\text{NPI} = \text{SLP} / \text{CTGR}$$

OBJETIVOS

- Objetivo principal: definir y validar un índice dinámico con capacidad pronóstica (CTGR) para SG.
- Objetivos secundarios:
 - 1) Validación del factor predictivo de los criterios RECIST, en relación con tasa de respuesta y SLP, con la SG.
 - 2) Correlación entre CTGR y EE.
 - 3) Definir el NPI, índice que combina CTGR (pre-trial) y SLP (on-trial), y explorar su impacto pronóstico en términos de eficacia clínica.

METODOLOGÍA

1278 pacientes incluidos
80 Estudios Fase I
(01.01.2004-03.12.2009)

Excluidos



305 pacientes no elegibles

- 65 sin PD a la entrada del estudio
- 63 screening no tratados
- 37 causa no conocidas
- 10 menores de 18 años
- 130 en Fase 1 con dosis fijas:
 - 87 en Fase I de Farmacodinámica
 - 34 en Fase I de Farmacocinética
 - 9 en Fase I con drogas no anticancerígenas

973 pacientes elegibles
71 Estudios Fase I

(913 pacientes evaluables para SLP y
tasa de respuesta por RECIST)



**Randomización estratificada según
el año de entrada en estudio de
Fase I y tipo tumoral**



Cohorte de Derivación

650 pacientes

611 elegibles para análisis de SLP

Cohorte de Validación

323 pacientes

302 elegibles para análisis de SLP

POBLACIÓN EN ESTUDIO

Patient baseline characteristics	All patients (n=973)		Derivation cohort (n=650)		Validation cohort (n=323)		p-value	
	N	%	N	%	N	%		
Age (years)								
*Median (range)	58.9	(18.1-85.5)	58.4	(18.2-82.7)	59.9	(18.1-85.5)	0.075	
Sex								
*Male	445	45.7	290	44.6	155	48.0	0.320	
*Female	528	54.3	360	55.4	168	52.0		
ECOG Performance status								
*ECOG 0	260	26.8	182	28.1	78	24.2	0.419	
*ECOG 1	669	69.0	438	67.7	231	71.7		
*ECOG 2	40	4.1	27	4.2	13	4.0		
Tumour subtype								
*Malignant melanoma	80	8.2	53	8.2	27	8.4	0.150	
*Sarcomas & connective tissue neoplasms	96	9.9	63	9.7	33	10.2		
*Upper gastrointestinal cancer	92	9.5	51	7.8	41	12.7		
*Colorectal cancer	129	13.3	79	12.2	50	15.5		
*Gynaecological cancer	145	14.9	104	16.0	41	12.7		
*Breast cancer	63	6.5	45	6.9	18	5.6		
*Lung & mesothelioma	72	7.4	46	7.1	26	8.0		
*Genitourinary tumours (non-prostate)	55	5.7	34	5.2	21	6.5		
*Head & neck cancer	30	3.1	20	3.1	10	3.1		
*Prostate cancer	127	13.1	93	14.3	34	10.5		
*Others	84	8.6	62	9.5	22	6.8		
No of previous lines of therapy								
*Median (range)	2	(0-10)	2	(0-10)	2	(0-9)		0.105
Time from advanced disease to Ph-I (months)								
*Median (range)	20.4	(0.5-162.2)	20.6	(0.5-162.2)	20.2	(0.6-147.2)	0.630	
CTGR (weeks per treatment line)								
*Median (range)	26.9	(0.0-614.5)	26.1	(1.0-328.4)	27.5	(0.0-614.5)	0.032	
No of metastatic sites								
*Median (range)	2	(0-6)	2	(0-5)	2	(0-6)	0.403	
No of patients with metastasis								
*Liver metastasis	477	49.0	312	48.0	165	51.1	0.377	
*Lung metastasis	420	43.2	268	41.2	152	47.1	0.086	
*Bone metastasis	223	22.9	153	23.5	70	21.7	0.571	
*Lymph node metastasis	535	55.3	360	55.6	175	54.7	0.784	
Baseline laboratory parameters (median, range)								
*WBC (*10 ³ /mm ³)	7.2	(2.0-46.3)	7.2	(2.0-29.0)	7.2	(2.9-46.3)	0.710	
*Lymphocytes (*10 ³ /mm ³)	1.2	(0.2-3.5)	1.2	(0.2-5.0)	1.2	(0.3-3.5)	0.904	
*platelets (*10 ³ /mm ³)	286	(83-797)	282	(87-736)	296	(83-797)	0.300	
*Haemoglobin (g/dL)	11.9	(7.9-16.6)	11.9	(8.2-16.6)	11.9	(7.9-16.2)	0.918	
*LDH (times UNL)	0.93	(0.2-17.1)	0.93	(0.2-17.1)	0.94	(0.3-10.4)	0.532	
*Albumin (g/L)	34	(10-56)	34	(10-45)	34	(17-56)	0.579	
*AST (times UNL)	0.58	(0.2-12.3)	0.58	(0.2-12.3)	0.58	(0.2-11.8)	0.902	
*ALT (times UNL)	0.50	(0.1-4.2)	0.50	(0.2-4.2)	0.48	(0.1-2.3)	0.558	
*Total bilirubin(times UNL)	0.59	(0.1-4.9)	0.59	(0.1-4.9)	0.59	(0.1-2.9)	0.811	
Type of trial (Single vs Combination)								
*Single agent	731	75.1	487	74.9	244	75.5	0.936	
*Combination	242	24.9	163	25.1	79	24.5		
Type of trial (FTIH or not)								
*Yes	647	66.5	432	66.5	215	66.6	0.975	
*No	326	33.5	218	33.5	108	33.4		
Type of drugs								
*Targeted single agent	702	72.1	467	71.8	235	72.8	0.480	
*Cytotoxic chemotherapy single agent	29	3.0	20	3.1	9	2.8		
*Tageted and cytotoxic chemotherapy	198	20.3	131	20.2	67	20.7		
*Targeted only combination	32	3.3	21	3.2	11	3.4		
*Cytotoxic only combination	12	1.2	11	1.7	1	0.3		



CRITERIOS INCLUSIÓN

1. Dgto histológico de cáncer,
2. Edad ≥ 18 años,
3. Al menos una dosis recibida de tratamiento en estudio Fase I

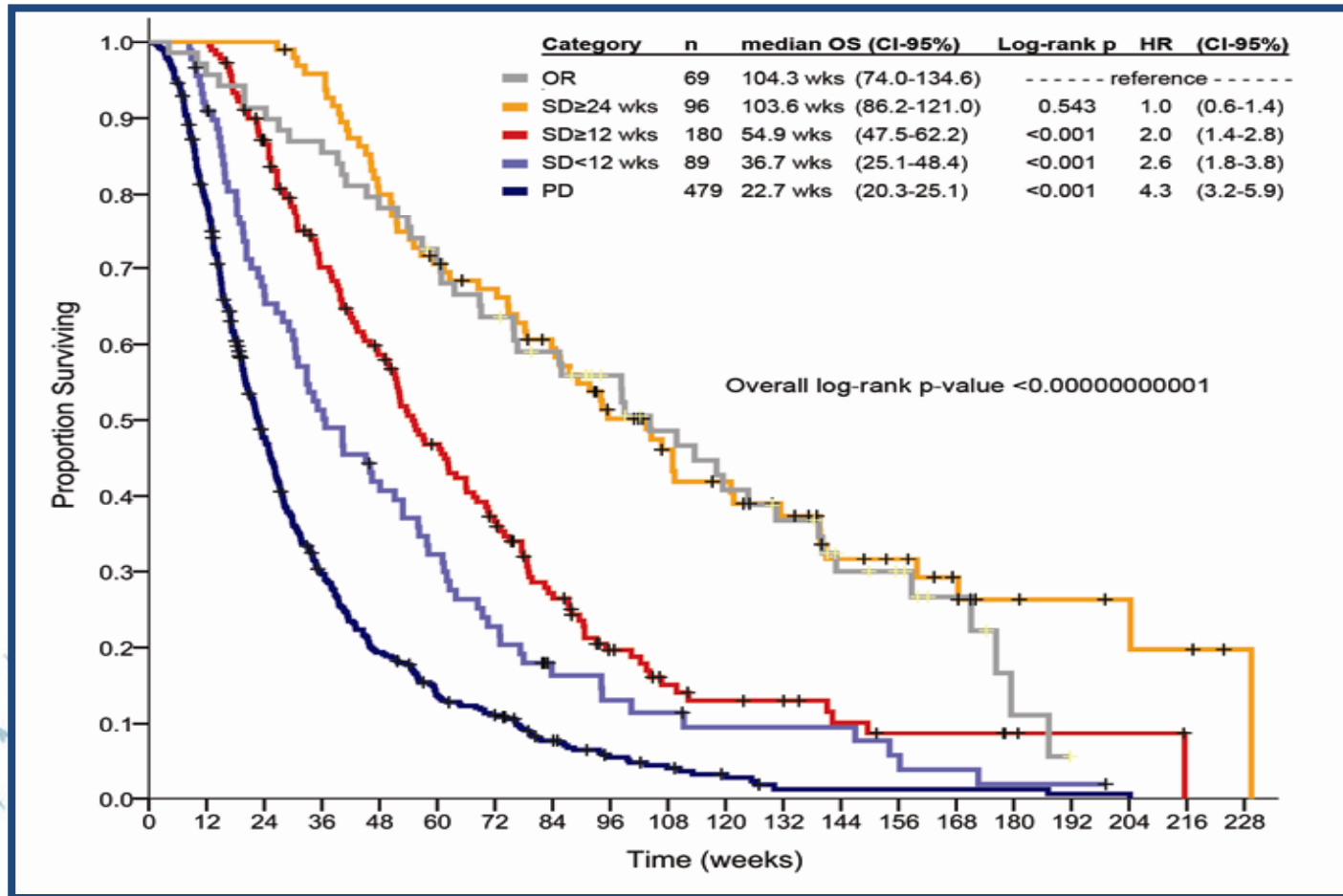


VALIDACIÓN DE CTGR COMO ÍNDICE PRONÓSTICO DE SG Y SLP

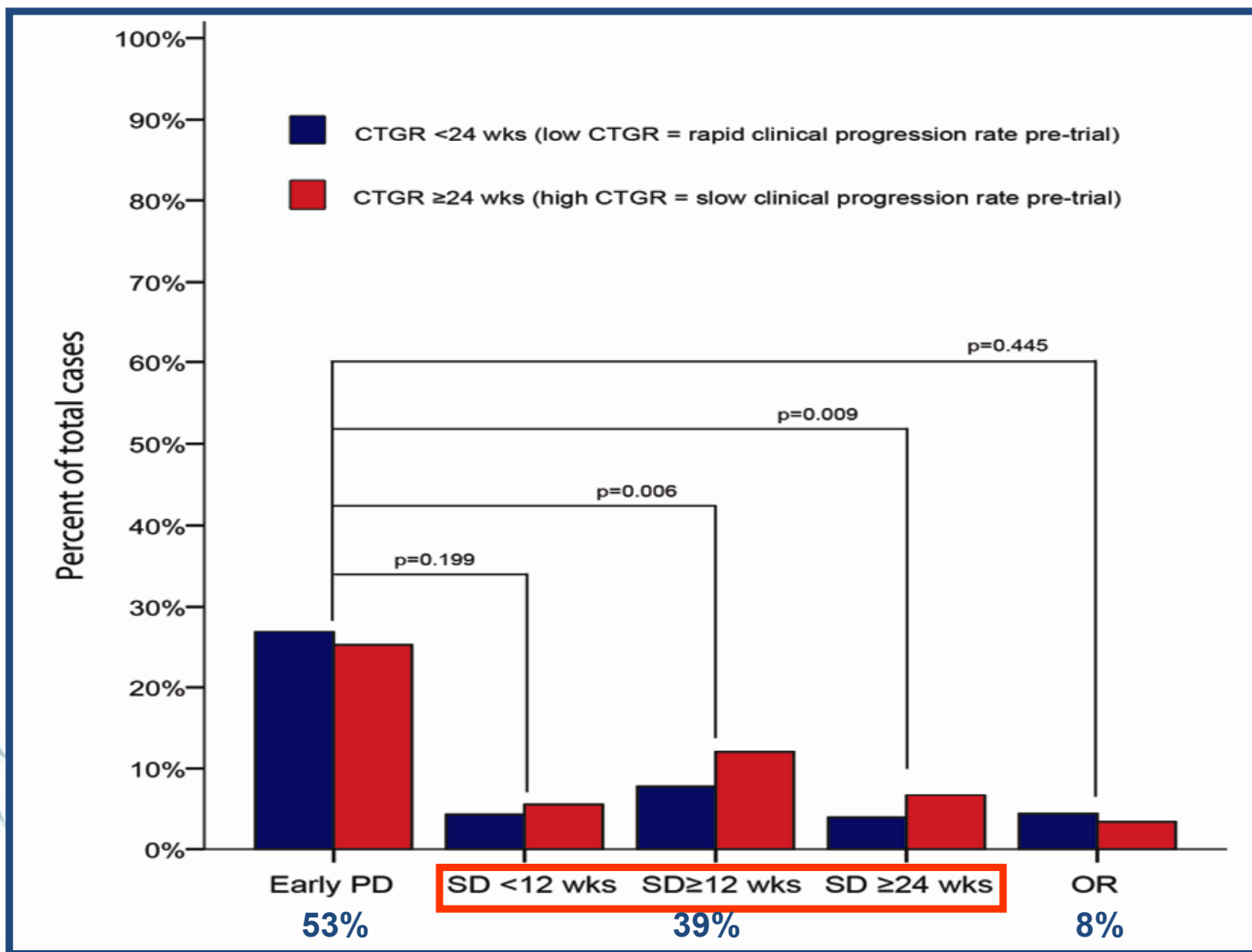
Multivariate analysis for Overall and Progression Free Survival								
baseline prognostic variables	Derivation cohort MVA analysis (n=650)				Validation cohort MVA analysis (n=323)			
	p-value	HR	95% CI for HR		p-value	HR	95% CI for HR	
			Lower	Upper			Lower	Upper
OVERALL SURVIVAL								
ECOG PS	0.0002				0.0004			
* ECOG 1 vs 0	0.0179	1.29	1.04	1.58	0.0227	1.27	1.03	1.56
* ECOG 2 vs 0	0.0001	2.48	1.60	3.87	0.0001	2.35	1.52	3.63
Elevated lactate dehydrogenase vs normal	<0.0001	1.68	1.41	2.02	0.0061	1.42	1.10	1.81
* Lactate dehydrogenase (times *UNL) ¹	<0.0001	1.24	1.16	1.32	<0.0001	1.24	1.16	1.32
Number metastatic sites ≥3 vs ≤2	<0.0001	1.75	1.45	2.10	<0.0001	1.86	1.44	2.41
* Number metastatic sites ¹	0.0020	1.18	1.06	1.30	<0.0001	1.21	1.11	1.32
Prostate Cancer	0.0028	0.66	0.50	0.87	<0.0001	0.55	0.43	0.69
Low Serum albumin (<3.5g/dL) vs normal	<0.0001	1.53	1.28	1.84	<0.0001	1.83	1.42	2.35
* Serum Albumin (g/dL) ¹	0.0040	0.97	0.95	0.99	0.0006	0.96	0.94	0.98
Low CTGR (<24 weeks) vs High	0.0000	1.44	1.21	1.71	0.0244	1.34	1.04	1.72
* CTGR (weeks/treatment line) ¹	0.0136	1.00	0.99	1.00	0.0087	1.00	0.99	1.00
Low lymphocyte count (<16%) vs normal	0.0041	1.29	1.08	1.54	<0.0001	1.84	1.43	2.37
* Lymphocyte count (%) ¹	0.0226	0.99	0.98	1.00	0.0049	0.99	0.98	1.00
Haemoglobin (g/dL) ¹	0.0160	0.92	0.86	0.98	0.0621	0.94	0.88	1.00
Alanine aminotransferase (times *UNL) ¹	0.0519	1.29	1.00	1.67	-----	-----	-----	-----
Bone Metastasis	0.0753	0.79	0.61	1.02	-----	-----	-----	-----
Liver Metastasis	0.0800	1.20	0.98	1.48	-----	-----	-----	-----
Platelets (*10 ³ /mm ³) ¹	0.4568	1.00	1.00	1.00	-----	-----	-----	-----
PROGRESSION FREE SURVIVAL								
Haemoglobin <10g/dL vs ≥10g/dL	0.0015	1.76	1.24	2.50	0.0409	1.80	1.03	3.15
* Haemoglobin (g/dL) ¹	<0.0001	0.85	0.79	0.90	0.0003	0.83	0.75	0.92
Elevated lactate dehydrogenase vs normal	<0.0001	1.54	1.26	1.88	0.0026	1.54	1.16	2.05
* Lactate dehydrogenase (times *UNL) ¹	<0.0001	1.20	1.12	1.28	0.0211	1.16	1.02	1.32
Number metastatic sites ≥3 vs ≤2	0.0002	1.49	1.21	1.83	0.0010	1.63	1.22	2.19
* Number metastatic sites ¹	0.0030	1.16	1.16	1.27	0.0048	1.22	1.06	1.39
Prostate Cancer	0.0033	0.66	0.50	0.87	0.0020	0.62	0.41	0.93
Low CTGR (<24 weeks) vs High	0.0361	1.24	1.01	1.51	0.5910	0.93	0.70	1.23
* CTGR (weeks/treatment line) ¹	0.0398	0.99	0.99	1.00	0.2240	1.00	0.99	1.01
Lower gastro-intestinal (GI) cancer	0.0450	1.34	1.01	1.78	0.2052	1.29	0.87	1.90
Breast Cancer	0.0590	1.37	0.99	1.91	-----	-----	-----	-----



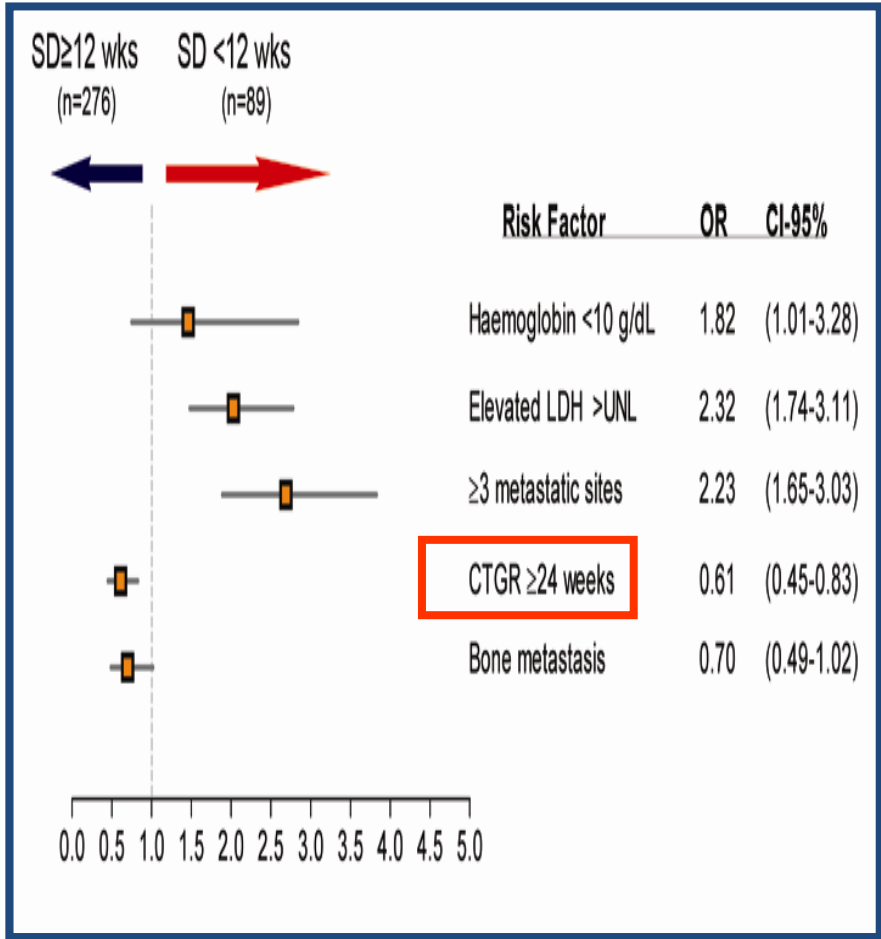
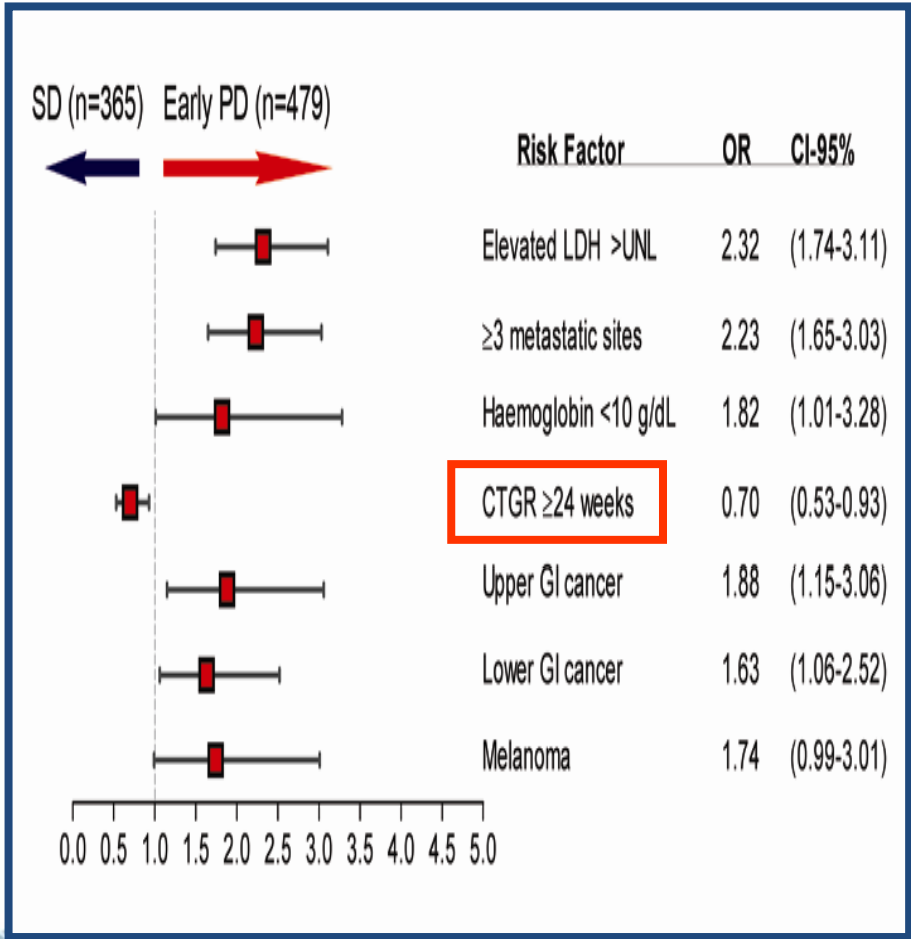
VALIDACIÓN DE CRITERIOS RECIST COMO FACTOR PREDICTIVO DE SG EN ESTUDIOS DE FASE I



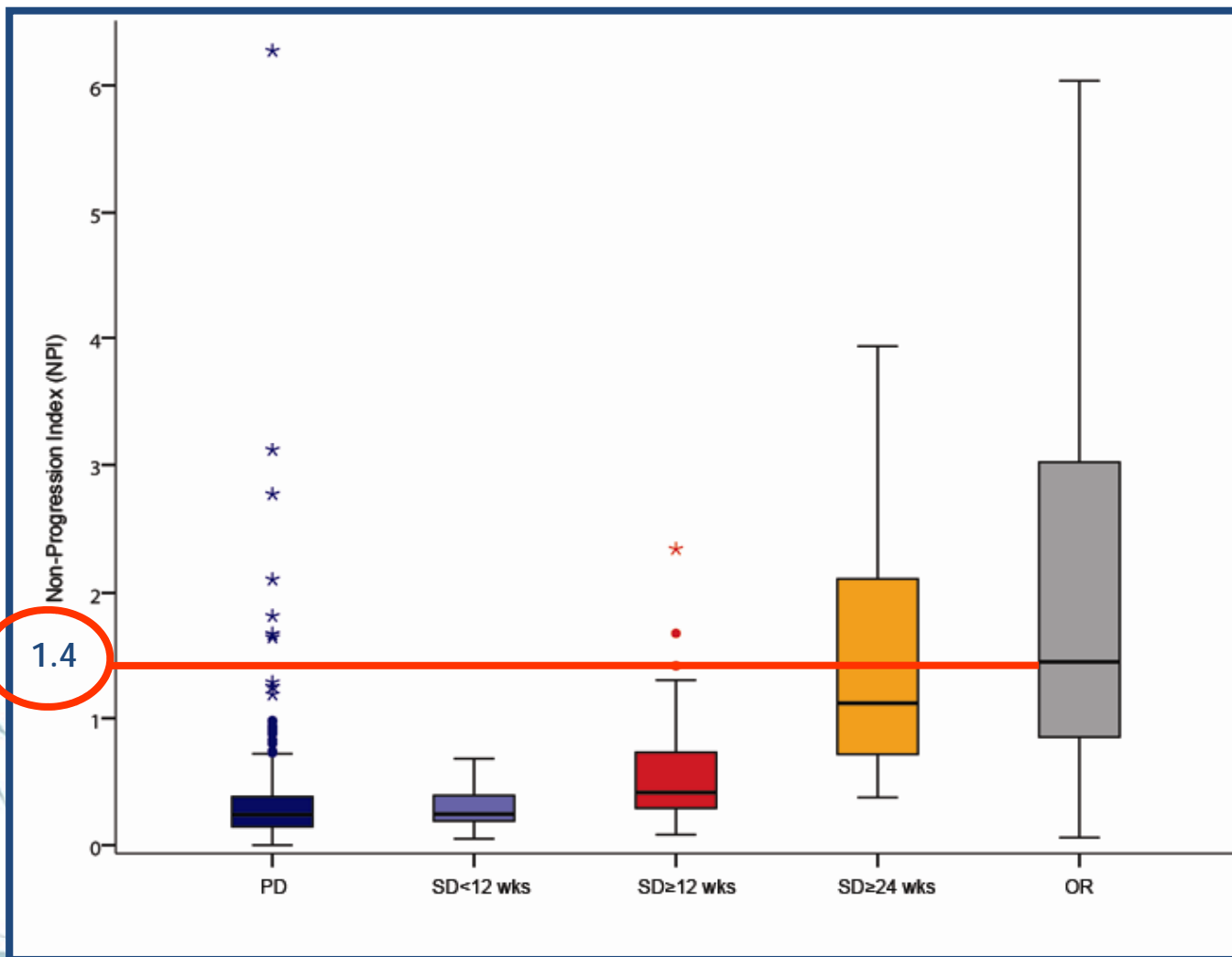
CORRELACIÓN ENTRE CTGR Y TASA DE RESPUESTA

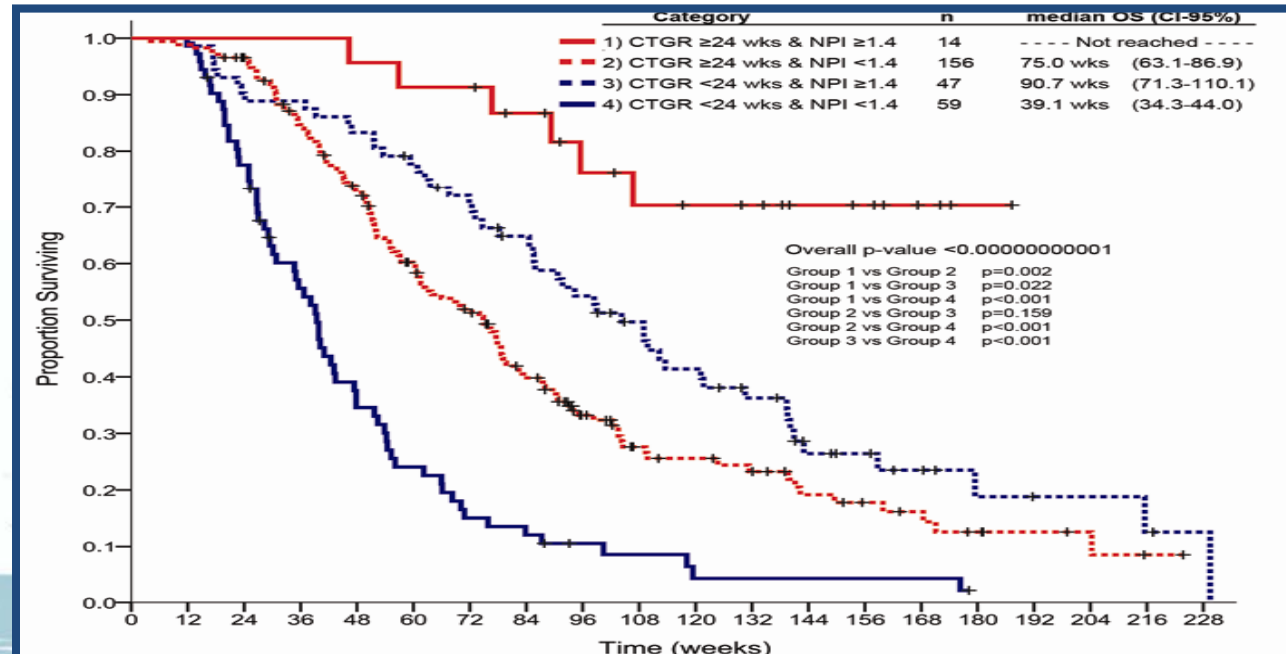
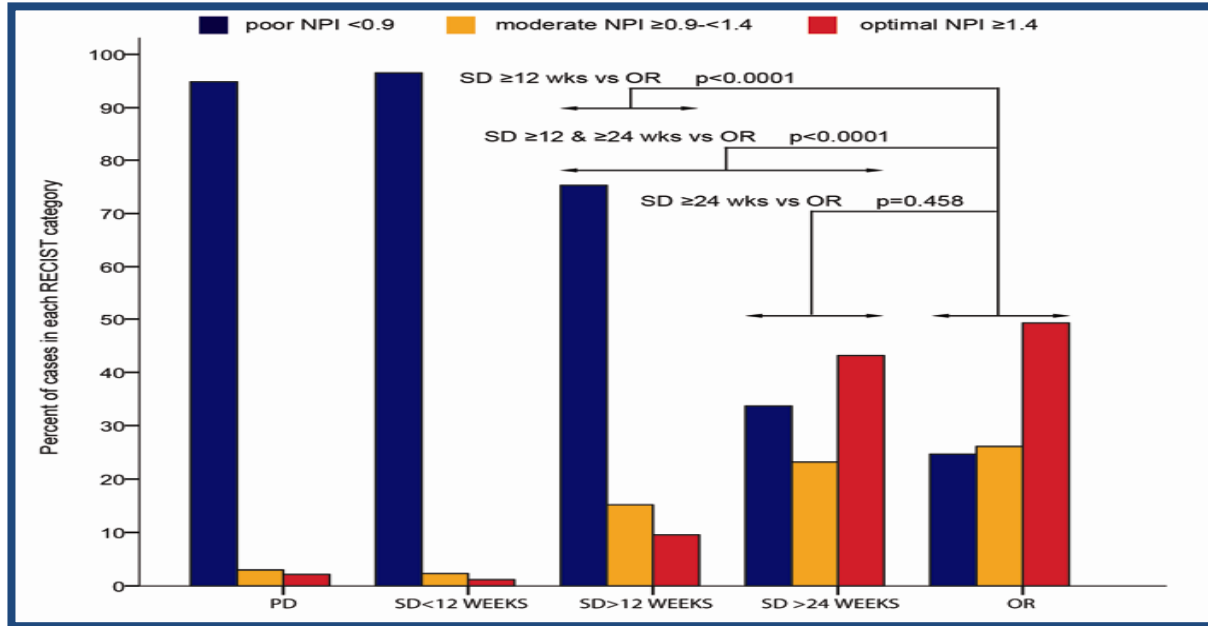


CTGR ES UN FACTOR PREDICTIVO DE ENFERMEDAD LENTAMENTE PROGRESIVA



DEFINICIÓN Y VALOR PRONÓSTICO DE NPI





CONCLUSIONES

- CTGR es un índice dinámico con valor pronóstico para SG.
- La obtención de respuesta objetiva (RP+RC) y prolongada enfermedad estable según criterios RECIST representa un factor predictivo de mayor SG en estudios de Fase I.
- CTGR y NPI representan dos nuevos índices clínicos con valor pronóstico independiente y utilidad para estimar el beneficio terapéutico real (mayor SG) en estudios de fase I en el contexto de la población con EE según criterios RECIST.
- Actualmente se planea un estudio prospectivo de validación de estos conceptos en el contexto de la European Drug Development Network (EDDN) de inicio en 2012.

AGRADECIMIENTOS

Drug Development Unit, The Royal Marsden NHS Foundation Trust,
Sutton, United Kingdom

- Pacientes y sus familiares
- Dr David Olmos
- Dr Joo Ern Ang
- Dr Bristi Basu
- Dr Victor Moreno
- Dr Nina Tunariu
- Dr Andre Brunetto
- Dr Hendrik-Tobias Arkenau
- Dr Shahneen Sandhu
- Dr Dionysis Papadatos-Pastos
- Dr Montserrat Blanco
- Dr Daniel Tan
- Dr Richard Baird
- Dr Jorge Barriuso
- Dr Philippe Cassier
- Dr Robin L Jones

Prof Ian Judson
Prof Johann de Bono
Prof Stan Kaye

