


Znaczenie PFS oraz OS w analizach klinicznych w onkologii

*experience makes **the difference***

Magdalena Władysiuk, lek. med., MBA

www.hta.pl

A stylized illustration of a sailing boat on a sea. The sea is represented by horizontal lines of varying lengths and shades of blue and grey, creating a sense of depth and movement. The boat is a simple silhouette with a single mast and a large sail. The background consists of large, overlapping, curved shapes in shades of blue and grey, suggesting a modern, abstract architectural or design style.

Cel terapii w onkologii/hematologii

- Kontrola rozwoju choroby
- Kontrola objawów choroby w tym powikłań (np. hiperkalcemii, bólu, złamań patologicznych)
- Zmniejszenie toksyczności leczenia
- Zwiększenie przeżywalności

Ocena kliniczna w onkologii na podstawie badań jest zależna od:

- Typu nowotworu (rokowania znacząco wpływają możliwy czas obserwacji pacjentów)
- Stanu zaawansowania choroby
- Linii leczenia
- Dostępnych opcjonalnych terapii
- Epidemiologii (wielkość populacji)
- Kwestie etycznych (switch pacjentów z do grupy z substancją aktywną lub skuteczniejszej)

PFS oraz OS są istotnymi klinicznie punktami końcowymi

- OS jest klinicznie istotnym i dla pacjenta bardzo istotnym punktem końcowym określającym „bezwzględnie” kwestię wartości leczenia
- PFS w zależności od typu nowotworu jest surogatem lub klinicznie istotnym punktem końcowym (rak jelita grubego, rak jajnika) – konieczna jest szczegółowa ocena PFS w innych nowotworach
- PFS mierzony w sposób pośredni uwzględnia kliniczne korzyści wynikające z poprawy jakości życia pacjenta poprzez:
 - ✓ Opóźnienie wystąpienia objawów związanych z progresją choroby
 - ✓ Zmniejsza obciążenie pacjenta związane z progresją choroby i zmianą terapii
 - ✓ Pozwala na określenie skuteczności leczenia w „przewlekłych nowotworach”

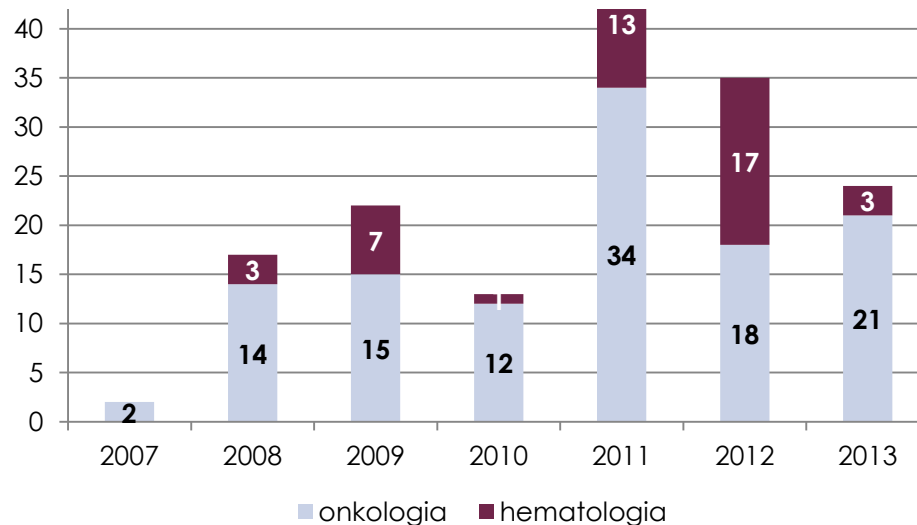
1. Smith. Semin Oncol 2006; Di Leo, et al. JCO 2003;
2. Sargent, Hayes. JCO 2008
3. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, et al. J Clin Oncol 25:5218-5224, 2007; 2
4. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, et al. J Clin Oncol 25:4562-4568, 2007;
5. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, et al: J Roy Stat Soc C Appl Stat 50:405-422, 2001;
6. Bast RC, Thigpen JT, Arbuck SG, et al. Gynecol Oncol 107: 173-176, 2007;
7. Ann Oncol. 2012 Jun;23(6):1537-41.

Metodyka

- Rekomendacje Prezesa AOTM (2007-2013) dot. leków onkologicznych i hematologicznych
- W przypadku braku Rekomendacji Prezesa AOTM – Uchwała, Rekomendacja lub Stanowisko Rady Konsultacyjnej
- Podział rekomendacji ze względu na:
 - typ nowotworu
 - proponowany BBP
 - populacja
 - onkologia/hematologia
 - typ rekomendacji (nie finansować, finansować, warunkowo finansować)
 - powód rekomendacji „nie finansować” – powód kliniczny/wiarygodność danych klinicznych,
 - prezentowane wyniki (tylko PFS, tylko OS, OS i PFS, brak OS i PFS)
 - Istotne / nieistotne przedłużenie OS/PFS
 - Istotne przedłużenie OS z podziałem na kategorie:
 - 0-4mies.,
 - 4-12mies.,
 - >12mies.

Rekomendacje AOTM dla wskazań onkologicznych i hematologicznych w latach 2007-2013

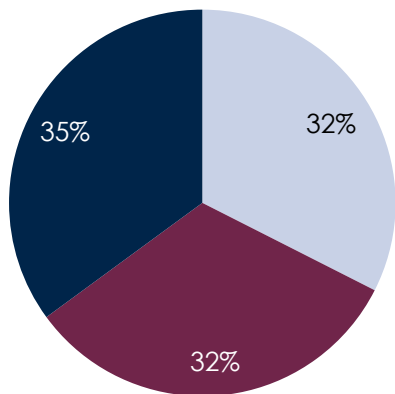
Liczba rekomendacji w onkologii i hematologii



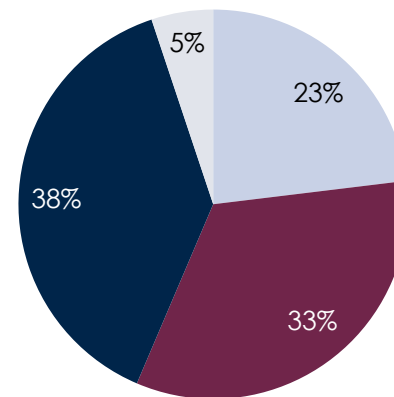
	2007-2011	2012-2013
Onkologia	75	41
Rak nerki	15	2
Rak płuc i oskrzela	13	3
Rak piersi	10	5
Rak jelita grubego i okrężnicy	9	1
Rak gruczołu krokowego	8	9
Rak głowy i szyi	7	3
Rak przewodu pokarmowego	5	2
Inne	3	2
Rak skóry	2	5
Rak trzustki	1	4
Mięsak tkanek miękkich	1	2
Rak wątrobowokomórkowy	1	1
Rak kości	0	2
Hematologia	28	23
Białaczka szpikowa	4	3
Białaczka limfoblastyczna	4	2
Białaczka limfocytowa	4	2
Szpiczak mnogi	3	2
Zespoły mielodysplastyczne	2	1
Chłoniak nieziarniczny	1	3
Inne	10	10

Rekomendacje wg typów

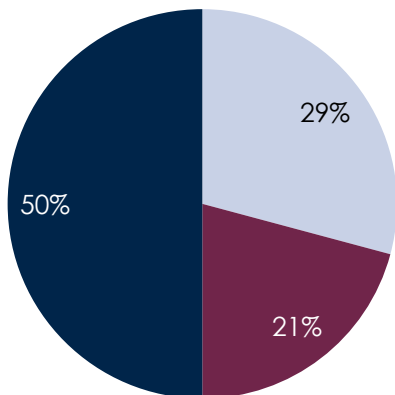
**Onkologia N=77
(2007-2011)**



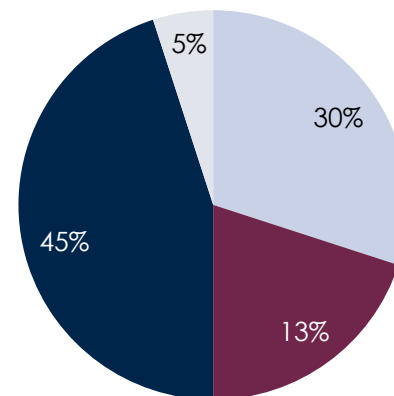
**Onkologia N=39
(2012-2013)**



**Hematologia N=24
(2007-2011)**



**Hematologia N=20
(2012-2013)**



■ bezwarunkowo finansować

■ nie finansować

■ warunkowe finansowanie

■ nie finansować, bezwarunkowo finansować

Rekomendacje vs OS / PFS

Rekomendacje wg dostępności danych klinicznych i typów rekomendacji

	finansować		warunkowo finansować		nie finansować	
2007-2011	31,7%		38,6%		29,7%	
tylko PFS	1	3%	2	5%	5	17%
OS i PFS	17	53%	17	44%	12	40%
tylko OS	4	13%	6	15%	7	23%
brak OS i PFS	10	31%	14	36%	6	20%
2012-2013	26,8%		42,9%		30,4%	
tylko PFS	0	-	1	4%	0	-
OS i PFS	12	80%	13	54%	11	65%
tylko OS	0	-	6	25%	2	12%
brak OS i PFS	3	20%	4	17%	4	24%

Typ rekomendacji a istotność statystyczna wyników OS/PFS

Typ rekomendacji	IS OS (miesiące)				IS OS	NS OS	IS PFS	NS PFS
	0-4	4-12	>12	bd				
finansować	4 (29%)	4 (40%)	1 (25%)	3 (43%)	12 (34%)	8 (26%)	19 (34%)	2 (17%)
warunkowo finansować	4 (29%)	4 (40%)	3 (75%)	4 (57%)	15 (43%)	11 (35%)	22 (39%)	5 (42%)
nie finansować	6 (42%)	2 (20%)	0	0	8 (23%)	12 (39%)	15 (27%)	5 (42%)
	14	10	4	7	35	31	56	12

Brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy dwoma ocenianymi okresami (2007-11 a 2012-13) – jest trend na częstsze wydawanie negatywnych rekomendacji w 2012-13 jeżeli nie ma OS/PFS, ale różnica nie jest IS dla żadnego typu rekomendacji.

Brak różnic istotnych statystycznie w zależności od typu rekomendacji AOTM w zależności od istotności statystycznej (czy wyniki dotyczące OS/PFS są IS lub NS) – trudno o wnioskowanie z tytułu małej liczby rekomendacji

PFS/OS

- Progression free survival (time to progression, time to symptomatic progression) jest istotny z punktu widzenia oceny korzyści klinicznych w aspekcie:
 - Możliwy wcześniej do oceny niż OS
 - Progresja jest podstawą podejmowania decyzji przez klinicystów o czasie leczenia, jej intensywności
 - Mało podatny przy ocenie na kolejne etapy leczenia
- Istotna jest ocena PFS (lub innych punktów związanych z progresją) ze szczególnym zwróceniem uwagi:
 - Wielkość efektu – istotnie kliniczny (2, 3, 4 a może więcej miesięcy?)
 - Z określeniem niepewności wyników (porównanie z subgroupami, przedział ufności)
 - Przy uwzględnieniu wpływu na jakość życia czy objective response

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa istotne jest uwzględnienie „mozaiki” punktów końcowych

OS

- agresywny przebieg choroby z słabą prognozą przeżywalności po progresji
- późne stadia zaawansowania (end of life treatment)
- ograniczona liczba dostępnych terapii po progresji (III, IV linia leczenia, przeciwwskazania do leczenia operacyjnego)
- istotny wpływ technologii na bezpieczeństwo
- niepewny wpływ technologii na jakość życia czy inne oceniane przez pacjentów punkty końcowe

PFS

- powolny przebieg choroby z długim okresem przeżywalności dla kolejnych stadiów zaawansowania choroby (w tym także w zaawansowanym raku)
- wczesne stadia choroby nowotworowej
- dostępność terapii po progresji
- wysoki profil bezpieczeństwa
- pozytywny wpływ terapii na jakość życia pacjentów lub istotne dla pacjenta punkty końcowe