

# tumori



— a Journal of Experimental and Clinical Oncology —

---

OFFICIAL JOURNAL OF  
SOCIETÀ ITALIANA DI CANCEROLOGIA  
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA MEDICA  
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA ONCOLOGICA AND  
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA



**BEVACIZUMAB ED INTERFERONE-ALFA  
NEL CARCINOMA RENALE METASTATICO:  
REPORT FINALE DEGLI STUDI AVOREN E CALGB 90206**

Reprint from Volume 95, Number 4, July-August 2009



Il Pensiero Scientifico Editore

---

In copertina: Van Gogh, *Salici al tramonto*, 1888.

Il Pensiero Scientifico Editore



# BEVACIZUMAB ED INTERFERONE-ALFA NEL CARCINOMA RENALE METASTATICO: REPORT FINALE DEGLI STUDI AVOREN E CALGB 90206

A cura di  
Camillo Porta

Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

All'ASCO 2009 sono stati presentati i dati definitivi di sopravvivenza globale relativi ai due studi di associazione bevacizumab + interferone-alfa (IFN) in pazienti con carcinoma renale metastatico (mRCC): AVOREN e CALGB 90206.

## **S**UDIO AVOREN: RIEPILOGO DEL DISEGNO DELLO STUDIO E RISULTATI NOTI PRIMA DELL'ASCO 2009

Lo studio AVOREN, presentato per la prima volta in sessione plenaria all'ASCO 2007<sup>1</sup>, e quindi pubblicato *in extenso* su *Lancet*<sup>2</sup>, ha portato l'associazione di bevacizumab ed IFN ad ottenere l'indicazione nel trattamento di prima linea del mRCC.

I 649 pazienti arruolati avevano un carcinoma renale a cellule chiare, oppure una forma mista con almeno il 50% di cellule chiare, un performance status  $\geq 70$  secondo la scala di Karnofsky, ed erano stati tutti nefrectomizzati. Questi pazienti sono stati randomizzati a ricevere, fino a progressione di malattia, una combinazione di IFN (alla dose di 9 MU 3 volte a settimana,

con possibile riduzione della dose a 6 o 3 MU in caso di tossicità) + bevacizumab (10 mg/kg ogni 2 settimane) oppure IFN + placebo. Obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza globale (*intention-to-treat*), mentre obiettivi secondari erano la *progression-free survival* (PFS), il tasso di risposte obiettive, ed il profilo di tollerabilità.

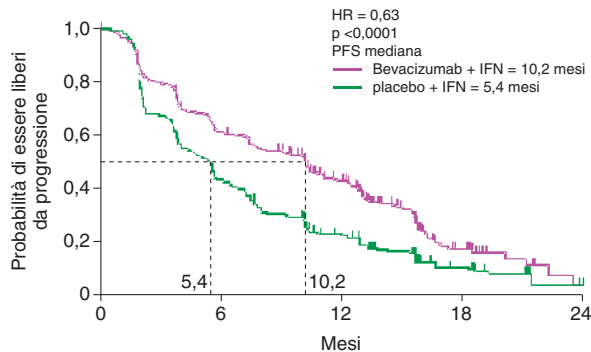
La prima analisi dei risultati ottenuti<sup>1,2</sup> aveva già dimostrato quanto segue.

- PFS: vantaggio statisticamente significativo a favore del braccio contenente bevacizumab ed IFN nella popolazione *intention-to-treat* (mediana: 10,2 vs 5,4 mesi, HR = 0,63; p = 0,0001; Figura 1), vantaggio evidente tuttavia solo nei pazienti a prognosi favorevole (mediana: 12,9 vs 7,6 mesi, HR = 0,60; p = 0,004) ed intermedia (mediana: 10,2 vs 4,5 mesi, HR = 0,55; p < 0,0001) secondo i criteri di Motzer, ma non in quelli a prognosi sfavorevole; il vantaggio in termini di PFS veniva infatti perso nei pazienti a prognosi peggiore (mediana: 2,2 vs 2,1 mesi, p = ns), forse anche a causa della scarsa numerosità del campione relativo a questo specifico sottogruppo di pazienti (n = 54). Tale vantaggio è stato del tutto confermato anche successivamente ad una revisione indipendente delle risposte ottenute nei pazienti arruolati nel protocollo.

*Il report è stato realizzato con il contributo di Flavia Longo e Giovanni Mansueto.*

**FIGURA 1**

Studio AVOREN: curve di Kaplan-Meier relative alla PFS dei pazienti trattati con bevacizumab + IFN rispetto a quella dei pazienti trattati con placebo + IFN



Numero di pazienti a rischio					
Placebo + IFN	322	137	59	15	0
Bevacizumab + IFN	327	196	107	18	0

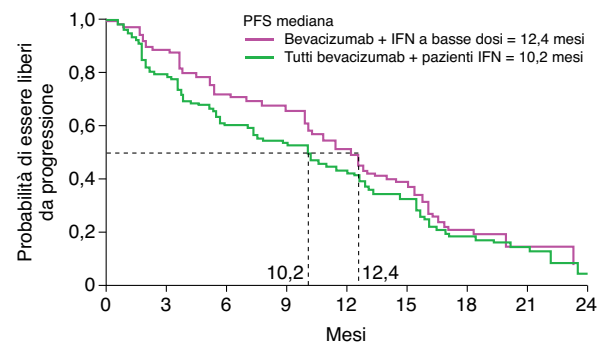
- Risposte obiettive: 31% nel braccio contenente bevacizumab ed IFN, contro il 13% ottenuto dall'IFN associato al placebo; un controllo di malattia (definibile come la somma delle risposte obiettive e delle stabilità di malattia) si è poi ottenuto nel 70% dei pazienti trattati con bevacizumab + IFN, con una durata media delle risposte e delle stabilizzazioni di malattia pari a 13 e 10 mesi, rispettivamente.
- Tollerabilità: pur essendosi riscontrata una maggiore incidenza di eventi avversi di grado 3-4 nel braccio sperimentale contenente bevacizumab ed IFN, va notato comunque come i pazienti in questo braccio siano stati trattati in media per 10 mesi, contro i soli 5 mesi di quelli trattati nel braccio di controllo. Nel braccio di trattamento contenente bevacizumab ed IFN si è osservata proteinuria di grado 3-4 nel 7% dei pazienti, nonché un modesto aumento, peraltro non significativo, di incidenza di

emorragie, ipertensione, eventi tromboembolici e perforazioni gastrointestinali (tutti eventi avversi attribuibili a bevacizumab), rispetto alla combinazione di IFN e placebo.

- Riduzioni di dosi di IFN: previste dal protocollo in caso di tossicità, non sembrano aver condotto ad alcuna perdita di efficacia del braccio di combinazione. Al contrario, il gruppo di 131 pazienti che ha ricevuto 6 o 3 MU di IFN in associazione a bevacizumab ha presentato non solo un minor numero di eventi avversi di grado severo, ma anche una PFS media superiore (di oltre 2 mesi) rispetto a quella della popolazione *intention-to-treat* (mediana 12,4 vs 10,2 mesi) (Figura 2)<sup>3</sup>. Se il dato inerente la riduzione della tossicità è incontrovertibile, il dato relativo alla migliore PFS nei pazienti nei quali si sono ridotte le dosi di IFN è da intendersi come del tutto esplorativo, ma sicuramente suggestivo. Ovviamente, gli effetti collaterali correlabili alla somministrazione

**FIGURA 2**

Studio AVOREN: curve di Kaplan-Meier relative alla PFS dei pazienti trattati con dosi ridotte di IFN-alfa (per tossicità) rispetto alla popolazione *intention-to-treat*



Numero di pazienti a rischio									
Placebo + IFN	327	259	196	170	107	54	18	6	0
Bevacizumab + IFN	131	118	96	88	55	28	12	4	0

di IFN (*fatigue*, anoressia, astenia, nausea e sintomi simil-influenzali) si riducono notevolmente con la riduzione di dose di IFN, consentendo una maggiore *compliance* al trattamento a lungo termine, con possibili ricadute positive in termini di efficacia.

Il vantaggio, in termini di PFS, per la combinazione di bevacizumab + IFN, rispetto al braccio di controllo, veniva mantenuta in diversi sottogruppi esaminati (Escudier B, personal communication 2008)<sup>4</sup>; in particolare:

- nei pazienti con carcinoma renale ad istologia a cellule chiare (87% del totale dei pazienti): PFS mediana 10,2 vs 5,5 mesi;
- nei pazienti con carcinoma renale ad istologia mista (13% dei pazienti): PFS mediana 5,7 vs 2,9 mesi;
- nei pazienti con iperespressione del VEGF: PFS mediana 7,6 vs 3,8 mesi;
- nei pazienti con normale o ridotta espressione del VEGF: PFS mediana 12,9 vs 6,8 mesi.

Non si sono poi evidenziate differenze in termini di PFS allorché i pazienti sono stati suddivisi per età ( $\leq$  vs  $>65$  anni)<sup>5</sup>, per grado di compromissione renale (valutata come *clearance* della creatinina), ovvero a seconda della comparsa o meno di ipertensione nei primi due mesi di trattamento.

## STUDIO CALGB 90206: RIEPILOGO DEL DISEGNO DELLO STUDIO E RISULTATI NOTI PRIMA DELL'ASCO 2009

Lo studio del gruppo cooperativo americano Cancer And Leukemia Group B (CALGB) aveva un disegno statistico quasi identico a quello dello studio AVOREN, se non per il fatto di non pre-

vedere placebo nel braccio di controllo<sup>6,7</sup>. Anche per lo studio americano, l'obiettivo primario era rappresentato dalla sopravvivenza globale (*intention-to-treat*), mentre obiettivi secondari erano la PFS, il tasso di risposte obiettive, ed il profilo di tollerabilità.

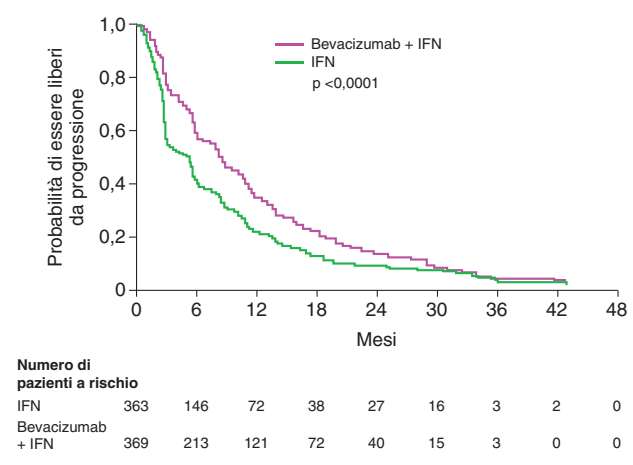
In questo secondo studio sono stati complessivamente arruolati 732 pazienti, di cui circa il 15% non era stato precedentemente sottoposto a nefrectomia radicale.

Anche in questo caso, i dati di PFS erano noti da tempo<sup>6,7</sup>, avendo il braccio sperimentale (bevacizumab + IFN) dimostrato una superiore PFS rispetto al braccio di controllo (mediana: 8,5 vs 5,2 mesi, HR = 0,71;  $p < 0,0001$ ) (Figura 3).

Anche nello studio americano, il tasso di risposte obiettive riportate nel braccio di combinazione è stato quasi il doppio di quanto osservato nei pazienti trattati con solo IFN, di contro ad una – peraltro attesa – maggior percentuale di eventi avversi di grado severo.

**FIGURA 3**

Studio CALGB 90206: curve di Kaplan-Meier relative alla PFS dei pazienti trattati con bevacizumab + IFN rispetto a quella dei pazienti trattati con solo IFN



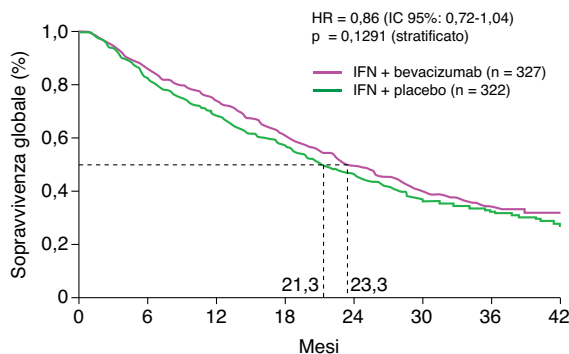
## STUDIO AVOREN: RISULTATI FINALI RELATIVI ALLA SOPRAVVIVENZA GLOBALE PRESENTATI ALL'ASCO 2009 ED ANALISI DI SOTTOGRUPPO

Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, endpoint primario dello studio, il disegno statistico presupponeva che il braccio sperimentale ottenesse un vantaggio di sopravvivenza globale di circa 4 mesi (da 13 a 17) rispetto al controllo, corrispondente ad una riduzione del rischio di morte per ogni causa pari al 24%.

L'analisi finale<sup>8</sup>, effettuata ad un follow-up mediano di 22 mesi, non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa tra i due bracci di trattamento (sopravvivenza globale mediana 23,3 vs 21,3 mesi;  $p = ns$ ), con una riduzione del rischio di morte a favore della combinazione di bevacizumab ed IFN che non va oltre, anche dopo stratificazione per classi di rischio, il 14% (Figura 4).

**FIGURA 4**

Studio AVOREN: curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale dei pazienti trattati con bevacizumab + IFN rispetto a quella dei pazienti trattati con IFN + placebo



Numero di  
pazienti a rischio

IFN + bevacizumab	327	278	237	194	157	124	84	27
IFN + placebo	322	262	216	177	141	113	78	22

La differenza in termini di sopravvivenza globale diventa invece significativa dopo che è stata eseguita un'analisi di regressione di Cox per alcuni fattori (predeterminati) in grado di influenzare la sopravvivenza<sup>8</sup>: sesso, età, gruppo prognostico di Motzer, sedi metastatiche, calo ponderale e livelli di espressione del VEGF (HR = 0,78;  $p = 0,02$ ). In particolare, nei pazienti che non avevano metastasi epatiche alla diagnosi, la sopravvivenza globale del braccio comprendente bevacizumab + IFN raggiunge i 27,5 mesi, contro i 21,4 dei pazienti trattati con IFN + placebo ( $p = 0,01$ ). Anche per la sopravvivenza globale, è stato possibile dimostrare un apparente vantaggio a favore dei pazienti nei quali le dosi di IFN sono state ridotte per tossicità<sup>8</sup>; ovviamente, anche per tale riscontro valgono le osservazioni fatte a proposito della PFS.

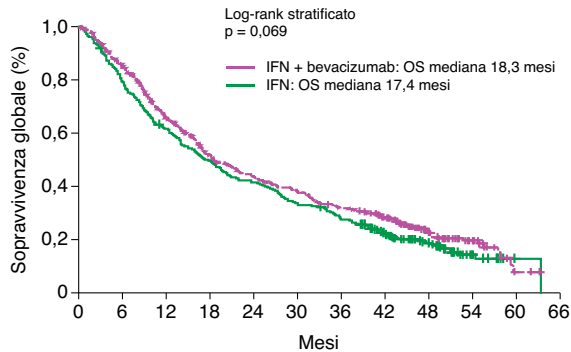
## STUDIO CALGB 90206: RISULTATI FINALI RELATIVI ALLA SOPRAVVIVENZA GLOBALE PRESENTATI ALL'ASCO 2009

Anche per quanto riguarda la sopravvivenza globale, lo studio americano ricalca – con valori assoluti anche in questo caso inferiori – quanto osservato nello studio AVOREN. La sopravvivenza tra i due bracci di trattamento, infatti, non raggiunge la significatività statistica (18,3 mesi per il braccio bevacizumab + IFN vs 17,4 per il braccio trattato con il solo IFN,  $p = ns$ ) (Figura 5)<sup>9</sup>.

La differenza tra i due regimi non raggiunge la significatività statistica nella popolazione *intention-to-treat*, in cui si conferma una riduzione del rischio di morte del 14%, che è esattamente la stessa dello studio AVOREN, ed è inferiore a quanto previsto dal disegno statistico. La sopravvivenza globale non si differenzia tra i due bracci, né suddividendo i pazienti in base alla cate-

**FIGURA 5**

Studio CALGB 90206: curve di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale dei pazienti trattati con IFN + bevacizumab rispetto a quella dei pazienti trattati con il solo IFN



Numero di pazienti a rischio	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
IFN	363	286	221	177	148	118	98	64	37	10	1	0
IFN + bevacizumab	369	314	242	190	160	139	116	94	42	17	2	0

goria di rischio secondo i criteri di Motzer, né in relazione alle terapie di seconda linea ricevute. L'analisi multivariata evidenzia invece un maggior beneficio dalla terapia di combinazione nei pazienti che non hanno eseguito una nefrectomia (sopravvivenza globale mediana 15,7 vs 9,4 mesi,  $p = 0,03$ )<sup>9</sup>.

## INTERPRETAZIONE DEI DATI PRESENTATI: DIFFERENZE TRA LO STUDIO AVOREN E LO STUDIO CALGB 90206

Dai dati sopra presentati è evidente che lo studio AVOREN e lo studio CALGB 90206, non solo condividono un disegno simile (ma – è importante sottolinearlo – non identico), ma hanno anche avuto un esito non dissimile, dimostrando entrambi un vantaggio in termini di PFS, ma non di sopravvivenza globale, a favore del braccio

sperimentale (bevacizumab + IFN). In termini numerici assoluti, se da una parte colpisce la sovrapposibilità dei valori di PFS (5,4 per lo studio AVOREN vs 5,2 per lo studio CALGB 90206) ottenuti con IFN (pur con il *bias* legato all'utilizzo o meno del placebo), appare invece stridente il confronto tra quanto ottenuto dal medesimo braccio sperimentale (bevacizumab + IFN) sia in termini di PFS (10,2 vs 8,5) sia di sopravvivenza globale (23,3 vs 18,3) tra i due studi.

Le ragioni potenzialmente in grado di spiegare queste differenze sono molteplici e possono essere schematizzate come segue:

- differenze di disegno e metodologia di conduzione dei due studi (lo studio AVOREN è uno studio internazionale, condotto in doppio cieco e controllato contro placebo, mentre lo studio americano è uno studio proposto e realizzato da un singolo gruppo cooperativo statunitense, condotto in aperto e non controllato contro placebo);
- differente gestione delle tossicità peculiari di IFN (a differenza di quanto accadeva in Europa, negli Stati Uniti l'IFN non era uno standard di trattamento riconosciuto per il carcinoma renale, con conseguente maggior disabitudine alla gestione complessiva dei pazienti trattati con IFN);
- differenze nelle popolazioni di pazienti arruolati (nello studio AVOREN, tutti i pazienti dovevano essere stati nefrectomizzati per poter essere inclusi nello studio, mentre la nefrectomia non era mandatoria nello studio CALGB 90206; inoltre, lo studio americano consentiva l'arruolamento anche di pazienti con istotipo non a cellule chiare, mentre i pazienti arruolati nello studio AVOREN dovevano avere, per lo meno, un 50% di componente a cellule chiare);

- diversa disponibilità di altri trattamenti attivi nel corso della conduzione dello studio (a netto favore dei colleghi americani).

Per quanto ciò non sia inequivocabilmente dimostrabile, è assai verosimile che tali fattori possano aver influenzato i risultati, globalmente inferiori rispetto a quelli dello studio AVOREN, ottenuti dal CALGB.

### **I**NTERPRETAZIONE DEI DATI PRESENTATI: CHE VALORE DARE ALLA MANCATA SIGNIFICATIVITÀ IN TERMINI DI SOPRAVVIVENZA GLOBALE?

Metodologicamente, uno studio che non raggiunga il proprio endpoint principale dovrebbe essere considerato come negativo. Non ci si può quindi che porre questo – rilevante – quesito allorché si prenda visione dei risultati degli studi AVOREN e CALGB 90206 sopra riportati: ci troviamo di fronte a due studi positivi o negativi?

Una prima osservazione da farsi è relativa alle stime di efficacia dell'IFN sulle quali si è costruito il disegno statistico dei due studi. Per lo studio AVOREN, ad esempio, la sopravvivenza globale attesa per il braccio di controllo era di 14 mesi; nella realtà, è stata superiore ai 21 mesi. È quindi credibile che tale sottostima dell'attività di IFN possa aver condizionato i risultati finali dello studio.

Inoltre, al di là della presenza di un certo numero di pazienti ai quali è stato concesso il *cross-over* a progressione, ancor più rilevante appare il problema dei successivi trattamenti attivi ricevuti dai pazienti, trattamenti che possono aver condizionato i risultati finali dei due studi in oggetto in termini di sopravvivenza globale. Come già avvenuto per svariate neoplasie – in anni relativamen-

te recenti, basti pensare al carcinoma del colon-retto<sup>10</sup> – la disponibilità di svariati trattamenti attivi, utilizzabili (ed utilizzati) in sequenza, può rendere impossibile evidenziare un qualsivoglia vantaggio in termini di sopravvivenza da parte di un trattamento utilizzato in prima linea.

Questa banale, ma estremamente realistica osservazione, ha suscitato e sta suscitando una rilevante controversia metodologica su quale debba essere l'endpoint principale per gli studi prossimi venturi (sopravvivenza globale o PFS?<sup>10</sup>) in una neoplasia quale il carcinoma renale, dove l'improvvisa abbondanza di trattamenti attivi, se non può che essere un'ottima notizia per i pazienti, rappresenta una specie di incubo metodologico per il clinico ed il biostatistico.

Basti pensare che, nello studio AVOREN, il 55% dei pazienti trattati con bevacizumab + IFN, e addirittura il 63% di quelli trattati con IFN + placebo, hanno successivamente ricevuto una o più ulteriori linee di trattamento, nella stragrande maggioranza dei casi potenzialmente attive. Il 25% dei pazienti arruolati nel braccio sperimentale ed il 29% di quelli trattati nel braccio di controllo hanno infatti ricevuto sunitinib in seconda linea, il 18% e 16%, rispettivamente, sono stati trattati con sorafenib, ed il 4% e 2% con un inibitore di mTOR (Tabella 1)<sup>8</sup>.

È da sottolineare come gli autori abbiano messo in evidenza una notevole variabilità geografica nel tipo di terapie utilizzate nelle successive linee di trattamento; in particolare nei paesi dell'Est europeo, che hanno partecipato allo studio AVOREN, solo una minoranza di pazienti ha ricevuto una terapia di seconda o di terza linea<sup>8</sup>.

A questo proposito, alcune considerazioni vanno fatte sull'influenza sulla sopravvivenza globale esercitata dalle linee successive di terapia (Tabella 2).

TABELLA 1

Studio AVOREN: trattamenti successivi ricevuti dai pazienti

Trattamento	IFN + bevacizumab (n = 327)		IFN + placebo (n = 322)	
	N.	%	N.	%
Totale pazienti con $\geq 1$ trattamento	180	55	202	63
Inibitori VEGF				
Sunitinib	83	25	92	29
Sorafenib	60	18	50	16
Bevacizumab	10	3	12	4
Altro*	7	2	6	2
Inibitori mTOR**	14	4	6	2
Citochine	32	10	52	16
Chemioterapia***	28	9	47	15

\*Pazopanib, erlotinib, sorafenib in cieco, sunitinib in cieco, altri inibitori dell'angiogenesi non specificati, altri inibitori del VEGF non specificati.  
 \*\*Temsirrolimus, everolimus (RAD001).  
 \*\*\*Antimetaboliti, alcaloidi della vinca, altri agenti antineoplastici.

TABELLA 2

Studio AVOREN: impatto sulla sopravvivenza globale dei trattamenti successivi ricevuti dai pazienti

	IFN + bevacizumab vs IFN + placebo (n)	OS mediana		HR (IC 95%)
		IFN + bevacizumab (mesi)	IFN + placebo (mesi)	
Successivo TKI*	113 vs 120	38,6	33,6	0,80 (0,56-1,13)
Sunitinib successivo	83 vs 92	43,6	39,7	0,88 (0,58-1,35)
Sorafenib successivo	60 vs 50	38,6	30,7	0,73 (0,44-1,20)

\*Come terapia successiva si intende qualsiasi terapia post-protocollo di qualsiasi linea (prima o dopo progressione di malattia). TKI comprendono sunitinib, sorafenib, pazopanib, erlotinib, sorafenib in cieco, sunitinib in cieco e altri TKI non specificati.

Dai dati sopra mostrati, un trattamento di seconda linea con sunitinib, a fallimento di una prima linea con bevacizumab ed IFN, sembra-

rebbe essere la strategia migliore, con una sopravvivenza che supera abbondantemente i 40 mesi<sup>8</sup>.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Nonostante l'inaspettata mancanza di significatività in termini di sopravvivenza globale per entrambi, ampiamente giustificabile sulla base delle considerazioni sopra riportate, gli studi AVOREN e CALGB 90206 hanno confermato la rilevanza del VEGF come *target* terapeutico nel carcinoma renale (a conferma dei dati originali di Yang et al.<sup>11</sup>), nonché la sostanziale attività dell'associazione bevacizumab + IFN nel trattamento di prima linea di questa neoplasia.

Il buon profilo di tossicità di tale associazione, unitamente alla certezza di non perdere in

attività qualora si renda necessaria una riduzione di dose di IFN a causa della sua peculiare tossicità, è un ulteriore punto a favore dell'utilizzo della combinazione di questi due farmaci nel trattamento di prima linea del carcinoma renale avanzato.

È inoltre oggi possibile individualizzare la scelta terapeutica, prendendo in considerazione, per ciascun singolo paziente, diverse caratteristiche relative al paziente stesso, alla malattia, nonché alla finalità ultima del trattamento, caratteristiche che dovranno essere messe sulla bilancia con il profilo di attività e tollerabilità degli agenti attualmente disponibili, così come di quelli che lo saranno nel prossimo futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab in combination with interferon alfa-2a (Roferon) versus interferon alfa-2a and placebo as first-line treatment administered to nephrectomized patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Proc ASCO 2007, abstr 3.
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P et al: Bevacizumab plus interferon  $\alpha$ -2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. Lancet 2007; 370: 2103-2111.
3. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A et al: First-line bevacizumab combined with reduced dose IFN-alfa-2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. Ann Oncol 2008; 19: 1470-1476.
4. Escudier B, Ravaud A, Negrier S et al: Update on AVOREN trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): efficacy and safety in subgroups of patients (pts) and pharmacokinetic (PK) analysis. Proc ASCO 2008, abstr 5025.
5. Bajetta E, Ravaud A, Bracarda S et al: Efficacy and safety of first-line bevacizumab (BEV) plus interferon- $\alpha$ 2a (IFN) in patients (pts)  $\geq 65$  years with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Proc ASCO 2008, abstr 5095.
6. Rini B, Halabi S, Rosenberg JE et al: CALGB 90206: a phase III trial of bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in metastatic renal cell carcinoma. Proc ASCO Genitourinary 2008, abstr 350.
7. Rini B, Halabi S, Rosenberg JE et al: Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. J Clin Oncol 2008, 26: 5422-5428.

8. Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S et al: Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- $\alpha$ 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Proc ASCO 2009, abstr 5020.
9. Rini BI, Halabi S, Rosenberg WM et al: Bevacizumab plus interferon-alpha versus interferon-alpha monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: results of overall survival for CALGB 90206. Proc ASCO 2009, abstr 5019.
10. Yothers G. Toward progression-free survival as a primary end point in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 5153-5154.
11. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349: 427-434.

# L'INTERPRETAZIONE DEGLI STUDI DI PRIMA LINEA TERAPEUTICA NELLA MALATTIA METASTATICA. IL CASO DEL BEVACIZUMAB NEL CARCINOMA RENALE

A cura di  
**Giovanni L. Pappagallo**

Ufficio di Epidemiologia & Sperimentazioni Cliniche, UOC di Oncologia & Ematologia Oncologica,  
Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda ULSS 13 Mirano, VE

La recente diffusione dei risultati delle analisi di sopravvivenza degli studi AVOREN e CALGB 90206 è occasione per porre l'attenzione su alcuni elementi cardine per l'interpretazione dei risultati di uno studio clinico, e precisamente:

- a) la scelta dell'*endpoint primario* (plausibilità della sopravvivenza globale come indicatore di beneficio clinico di un trattamento di 1a linea metastatica);
- b) la stima del comportamento del *braccio di controllo* (e conseguentemente l'entità del beneficio clinico che si intende dimostrare);
- c) l'interpretazione del *test statistico* (significatività statistica vs rilevanza clinica);
- d) l'interpretazione dei risultati di *analisi per sottogruppi*.

## ■ Endpoint primario

La sopravvivenza globale è stata per anni l'endpoint (*outcome measure*) di scelta per gli

studi di trattamento medico della malattia metastatica. L'introduzione di trattamenti di 2a linea 'efficaci' (anche in termini di sopravvivenza), così come il *cross-over* del braccio di controllo al trattamento 'vincente' al momento della progressione hanno di fatto reso quasi impossibile la dimostrazione di un beneficio di sopravvivenza di un nuovo trattamento di 1a linea vs controllo attivo. Attualmente le Agenzie Regolatorie (FDA - Cortazar P, ASCO 2008; EMEA - Pignatti F, ESMO 2008) sono infatti disponibili ad accettare come 'efficaci' trattamenti che dimostrino (in almeno 2 studi) un controllo della progressione (PFS) di rilevanza clinica, con significatività statistica adeguata ( $p < 0,01$ ), e che il dato di sopravvivenza non indichi un effetto detrimentalmente del trattamento in esame. I risultati di AVOREN e CALGB 90206 soddisfano tali requisiti, con HR (PFS) 0,63 ( $p = 0,0001$ ) e 0,71 ( $p < 0,00001$ ) rispettivamente. I dati di sopravvivenza, HR (OS) 0,86 (IC 95%: 0,72-1,04) e 0,86 (IC 95%: 0,73-1,01), rispettivamente 'certificano' (*vedi il valore del limite superiore dell'intervallo di confidenza*) l'effetto non-

detrimentale del bevacizumab, indicandone semmai un beneficio – seppure di entità inferiore a quanto originariamente stabilito (*vedi il paragrafo successivo*).

### ■ **Stima di comportamento del braccio di controllo**

Entrambi gli studi si proponevano di dimostrare una riduzione relativa del rischio di morte superiore al 20%, ponendo come base per tale obiettivo una mediana di sopravvivenza del braccio di controllo di 13-14 mesi, stima ragionevole al tempo in cui non erano ancora disponibili trattamenti di 2a linea efficaci. La mediana di sopravvivenza del braccio IFN è invece stata di 17,4 mesi nello studio CALGB e addirittura di 21,3 mesi nello studio AVOREN (*cross-over a bevacizumab?*, effetto dei trattamenti di 2a linea?), rendendo particolarmente problematica la dimostrazione di un beneficio nei termini originariamente previsti.

### ■ **Interpretazione del test statistico**

Spesso il risultato del test statistico ('p') viene erroneamente interpretato come indicatore della 'rilevanza clinica' di un effetto. Nella realtà esso rappresenta solo la probabilità che l'effetto osservato sia dovuto al caso. Per quanto sopra, la probabilità che la riduzione relativa del rischio di morte del 14% (ascrivibile a bevacizumab) sia dovuta al caso è del 13% ( $p = 0,129$ ) nello studio AVOREN e di circa il 7% ( $p = 0,069$ ) nello studio CALGB. L'attenzione del lettore dovrà quindi essere primariamente rivolta all'entità del beneficio clinico (riduzione relativa del rischio di morte) e solo secondariamente alla verifica se tale dato sia statisticamente affidabile.

### ■ **Interpretazione delle analisi per sottogruppi**

Lo scopo delle analisi per sottogruppi è di verificare se una (o più) caratteristica 'basale' (conosciuta già al momento della randomizzazione) sia associata a un particolare (migliore o peggiore) effetto del trattamento. Le analisi correlate hanno di solito solo valore esplorativo e non sono suscettibili di ricaduta sul piano clinico, con l'eccezione (non da tutti accettata) di un dato di particolare rilevanza clinica, determinato prospetticamente e confortato da un test di interazione significativo.

Quando invece la coorte di pazienti sia determinata da eventi susseguenti alla randomizzazione, quali per esempio la somministrazione di IFN a dose ridotta o l'effettuazione o meno della nefrectomia, le cautele di tipo interpretativo devono essere ancora maggiori, non dovrebbero essere eseguiti test di significatività statistica, e in ogni caso le evidenze riscontrate possono solo suggerire la ripetizione dell'esperimento con criteri di selezione come definiti dall'analisi per sottogruppi.

### ■ **Considerazioni conclusive**

I due studi in esame soddisfano i requisiti delle Agenzie Regolatorie in termini di prova di efficacia dei trattamenti di 1a linea della malattia metastatica: rilevanza clinica adeguata nella prevenzione della progressione di malattia e dati di sopravvivenza a sostegno di un effetto non-detrimentale del trattamento in esame.

La dimostrazione del beneficio di sopravvivenza dovrebbe essere eventualmente effettuata nell'ambito di un confronto tra strategie terapeutiche, predeterminando quindi per entrambi i trattamenti a confronto le linee terapeutiche successive a quella iniziale.

Finito di stampare nel mese di luglio 2009  
dalle Arti Grafiche Tris s.r.l.  
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma  
per conto de Il Pensiero Scientifico Editore, Roma