La valutazione dei farmaci antitumorali.. Mini Guida per il Medico Pratico.

Data 26 novembre 2017
Categoria oncologia

Brevi considerazioni sugli endpoint surrogati usati per valutare l'efficacia dei nuovi farmaci oncologici.

Pochi mesi or sono una ricerca inglese ha suscitato grande interesse e preoccupazione in quanto ha dimostrato che la maggior parte dei nuovi farmaci oncologici approvati dall'ente di controllo europeo (EMA: European Medicines Agency) aumentano la sopravvivenza per periodi di tempo molto limitati- settimane o mesi- a prezzi molto elevati. (1)

I dettagli dello studio sono stati discussi in una recente pillola(2). Dato che la ricerca oncologica è tra i settori più innovativi della medicina, proponiamo una breve guida per comprendere la peculiarità, la complessità ma anche la fragilità degli studi di farmacologia clinica in oncologia. Ne sintetizziamo le caratteristiche salienti:

1) **La ricerca farmacologica in oncologia è costantemente tesa a dimostrare in tempi brevi l' efficacia di nuovi farmaci**: i legittimi interessi delle case farmaceutiche e dei pazienti concorrono a creare un clima di forti aspettative in questa direzione

2) A differenza di altri farmaci, nei quali la valutazione di efficacia è agevole e si basa sulla guarigione (es. antibiotici) o su alcuni indicatori correlati con la salute del paziente (per esempio mortalità e morbilità) **per i farmaci oncologici la valutazione è molto più complessa in quanto la guarigione purtroppo non è la regola ma spesso ancora una eccezione…**

3) **Il più solido , preciso ed affidabile indicatore di efficacia di una terapia oncologica è l'aumento della sopravvivenza globale (overall survival)** che misura il tempo di sopravvivenza aggiuntiva che la nuova terapia offre al paziente e valuta nel contempo i suoi possibili effetti negativi sulla sopravvivenza (3).

4) **Un altro importante indicatore è il miglioramento della qualità di vita (quality of life QoL)** :se usato a complemento dell'aumento della sopravvivenza globale esso fornisce indicazioni preziose, se usato da solo può addirittura essere fuorviante, in quanto il miglioramento della qualità di vita potrebbe essere raggiunto a scapito della sopravvivenza (4).

Nella ricerca oncologica vi è tuttavia un aspetto paradossale: se utilizziamo come indicatore il tempo di sopravvivenza globale dobbiamo attendere il decesso dei soggetti,il che significa paradossalmente che un farmaco eccellente potrebbe essere immesso in commercio molto più tardi rispetto a farmaci che aumentino la sopravvivenza di pochi mesi.
Si sono quindi introdotti degli indicatori surrogati che consentissero la valutazione e la successiva approvazione ed immissione in commercio dei farmaci in tempi relativamente brevi, consentendo così ai pazienti di utilizzarli. **L'uso degli "endpoint" surrogati può sicuramente avere aspetti positivi ma può anche portare ad approvare farmaci che in seguito non si dimostreranno utili a produrre benefici su sopravvivenza e morbilità** (1,5).

I principali endpoint surrogati sono il tasso di risposta della massa tumorale (objective response rate), l'intervallo libero dalla recidiva di malattia (recurrence free survival) e l'intervallo libero dalla progressione della malattia (progression free survival).
Vi sono tuttavia forti margini di incertezza, in quanto il primo di questi indicatori fa riferimento al puro dato anatomico della riduzione della massa tumorale, mentre il secondo ed il terzo hanno una maggiore aderenza allo stato di salute del paziente ma non sempre consentono di distinguere tra la semplice recidiva localizzata e l'inizio della diffusione metastatica della malattia (5,6).

Alcuni dati ci aiutano a capire:

1) Tra il 2009 ed il 2013 l'EMA europeo ha approvato l'uso di 48 farmaci antineoplastici per 68 indicazioni: al momento della immissione in commercio vi erano dati significativi sull' aumento della sopravvivenza solo per 24 su 68 indicazioni (35%). **Nelle 44 indicazioni per le quali non vi erano dati sufficienti, gli studi post marketing hanno evidenziato benefici solo in 3 studi per la sopravvivenza ed in 5 per la qualità di vita (1).**)

2) Analoga la situazione per l' FDA americana che fra il 2009 ed il 2014 ha approvato farmaci antineoplastici per 83 indicazioni oncologiche: 55 farmaci ovvero il 61% sono stati approvati sulla base di indicatori surrogati (31 mediante il response-rate e 24 mediante il progression free survival (8). **Tra il 2004 ed il 2008 l' FDA approvò sulla base degli end point surrogati 36 farmaci oncologici: 18 di essi, ovvero il 50% dopo 4 anni non avevano dimostrato di migliorare la sopravvivenza globale, 13 (36%) non avevano fornito dati certi e solo 5 farmaci avevano dimostrato di migliorare la sopravvivenza globale (9).**

3) Il monitoraggio dopo la immissione in commercio non sempre è adeguato e talora non individua tempestivamente eventi avversi gravi che dovrebbero modificare il giudizio iniziale. Ad esempio nel 2008 Il bevacizumab fu approvato in combinazione con pacitaxel per il cancro al seno metastatico HER2 negativo, sulla base di studi dimostranti un aumento

dell' intervallo libero da progressione di 5-6 mesi. Nonostante la immissione in commercio abbia evidenziato rilevanti problemi di tossicità e nessun effetto sulla sopravvivenza globale il bevacizumab continuò ad essere usato e fu ritirato dal commercio solo nel 2011 (10).

Conclusioni

Nessuno Vuol negare una speranza ad un paziente con il cancro ma... alcune chiare semplici regole possono evitare errori ed illusioni:

1) **La valutazione della efficacia dei farmaci oncologici è affidabile solo se basata sulla sopravvivenza globale (ovvero sulla mortalità per tutte le cause) in quanto chemioterapia e target-terapia potrebbero bloccare la malattia a prezzo di un aumento di mortalità globale** .

2) **La valutazione della qualità di vita è un indicatore quanto mai prezioso se associato alla sopravvivenza globale.. se usato da solo può condurre a valutazioni parziali e fallaci** .

3) **Gli endpoint surrogati dovrebbero essere sempre valutati con mente aperta e spirito critico evitando di cadere in pericolosi illusioni. Vi sono precise condizioni che possono giustificare l'uso di endpoint surrogati, in particolare: la Rarità o la Gravità della condizione morbosa, la reale Assenza di Terapie Alternative efficaci, la Impossibilità di utilizzare l'indicatore della Sopravvivenza Globale.**
In queste circostanze l'uso degli endpoint surrogati è una scelta generalmente favorevole al paziente.
In altre circostanze purtroppo l'uso di svariati surrogati non apporta nessun beneficio sostanziale ai pazienti, può confondere le idee ai medici e comporta rilevanti spese per i vari servizi sanitari (8).

Riccardo De Gobbi

Bibliografia

1) Davis C, Naci H, Gurpinar E et Al. : Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency:retrospective cohort study of drug approvals 2009-13 BMJ 2017;359:j4530

2) www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=6847

3) Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, et al.: Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. Lancet Oncol 2015;16:e43-52.doi:10.1016/S1470-2045(14)70380-8

4) Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, et al.: American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. J ClinOncol 2011;29:755-60. doi:10.1200/JCO.2010.33.1744

5) Kim C et al.: Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival. An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals
JAMA Intern Med. 2015 Dec;175:1992-1994.

6) Oxnard GR et al.: Response Rate as a Regulatory End Point in Single-Arm Studies of Advanced Solid Tumors. JAMA Oncol. 2016 Jun;2:772-779.

7) Amir E, Seruga B, Kwong R, Tannock IF, Ocaña A.: Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: are composite endpoints the answer? Eur J Cancer 2012;48:385-8. doi:10.1016/j.ejca.2011.10.028

8) Kemp R, Prasad V. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? BMC Medicine (2017) 15:134

9) Kim C, Prasad V. Cancer drugs approved on the basis of a surrogate endpoint and subsequent overall survival: an analysis of 5 years of US Food andDrug Administration approvals. JAMA Intern Med. 2015;175:1992–4.

10) Carpenter D, Kesselheim AS, Joffe S. Reputation and precedent in the bevacizumab decision. N Engl J Med. 2011;365,e3