

Intervallo QT e terapia farmacologica

QT INTERVAL AND DRUG THERAPY
Drug and Therapeutics Bulletin
BMJ 2016; 353:i2732

RIASSUNTO

Introduzione

L'intervallo QT viene misurato su un elettrocardiogramma dall'inizio del complesso QRS fino al termine dell'onda T e rappresenta il periodo di tempo necessario al miocardio ventricolare per depolarizzarsi e ripolarizzarsi. L'intervallo varia notevolmente con età, sesso, tono simpatico e pattern diurno. Poiché il QT aumenta se la frequenza cardiaca diminuisce, le misurazioni dell'intervallo QT sono solitamente corrette per questo parametro (QTc).

Sebbene il prolungamento dell'intervallo QT sia associato a torsione di punta (TdP) e a morte cardiaca improvvisa, rappresenta un fattore predittivo imperfetto. Infatti, pazienti con QT lungo possono non avere mai avuto TdP, mentre pazienti con TdP potevano presentare un QT normale prima dell'episodio. Allo stesso modo, alcuni farmaci (ad esempio amiodarone) possono prolungare notevolmente il QT, ma sono raramente associati a TdP. Tuttavia, mediamente, ogni aumento di 10 ms del QTc è associato ad un aumento del 5-7% del rischio di sviluppare TdP, e quando il QTc assoluto è >500 ms, l'aumento del rischio di TdP è considerato rilevante, comportando la necessità di un intervento.

Condizioni che influenzano l'intervallo QT

Diverse condizioni genetiche e acquisite possono provocare il prolungamento del QT. Alcune sindromi congenite del QT lungo (LQTS), come la sindrome di Romano-Ward e la sindrome di Jervell e Lange-Nielsen, vengono da tempo associate ad alto rischio di aritmia e morte improvvisa prematura. Queste sindromi sono causate prevalentemente da mutazioni dei geni che codificano per i canali del potassio e del sodio coinvolti nella regolazione della durata del potenziale d'azione del cardiomiocita. Le mutazioni contribuiscono a una ripolarizzazione cardiaca ritardata e a un aumento del rischio di aritmia. Varianti di almeno 13 geni separati hanno dimostrato di causare LQTS, ma quelli che interessano i tipi 1-3 LQTS (KCNQ-1, KCNH-2, e SCN-5A) rappresentano circa il 90% di tutti i casi positivi al genotipo. Queste forme classiche di LQTS sono tipicamente associate a diverse morfologie anomale dell'onda T sull'elettrocardiogramma. La LQTS congenita è rara, con una prevalenza stimata di circa 1 su 2000 neonati.

Nelle forme non genetiche, i farmaci rappresentano la causa più comune di QT lungo, anche se il prolungamento del QT e la TdP indotti da farmaci restano eventi relativamente rari. La maggior parte dei farmaci che prolungano il QT agiscono attraverso l'inibizione della componente rapida della corrente rettificante tardiva del canale del potassio (IKR) (**Tabella 1**). Tuttavia, l'effetto non è specifico, in quanto non tutti i farmaci che bloccano questa corrente provocano TdP.

Tabella 1 Farmaci che possono causare il prolungamento del QT.

<i>Farmaci anti-aritmici</i>	Amiodarone, disopiramide, dronedarone, flecainide, sotalolo
<i>Altri farmaci cardiaci</i>	Ranolazine, macrolidi (es. eritromicina, claritromicina, azitromicina), chinoloni (es. levofloxacina, moxifloxacina)
<i>Antifungini</i>	Fluconazolo, ketoconazolo
<i>Agenti antimotilità e antiemetici</i>	Domperidone, granisetron, ondansetron
<i>Antimalarici</i>	Chinino, cloroquina
<i>Antistaminici</i>	Idrossizina
<i>Antipsicotici</i>	Clorpromazina, clozapina droperidolo, flufenazina, aloperidolo, olanzapina, pimozide, paliperidone, quetiapina, risperidone
<i>Antidepressivi</i>	Amitriptilina, citalopram, escitalopram, dosulepina doxepina, fluoxetina, imipramina, lofepramina
<i>Altri</i>	Metadone, antiretrovirali (es. foscarnet), inibitori della protein-chinasi (es. sorafenib, sunitinib).

Oltre ai farmaci di per se stessi, diversi fattori aumentano o amplificano il rischio di prolungamento del QT e di TdP farmaco-indotti (**Tabella 2**). La maggior parte dei casi clinici di QT lungo iatrogeno si verifica in presenza di almeno uno di questi fattori di rischio, e oltre il 70% dei casi si verifica in presenza di due o più di essi.

Tabella 2 Fattori di rischio per TdP con prolungamento del QT indotto da farmaco.

<i>Demografia</i>	Sesso femminile, età avanzata
<i>Biochimica</i>	Disturbi elettrolitici (es. ipopotassemia)
<i>Genetica</i>	Predisposizione genetica, anomalie dei canali ionici
<i>Condizioni sistemiche</i>	Danno epatico, danno renale
<i>Problemi cardiaci</i>	Sindrome del QT lungo occulta, bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT al basale, cardioversione recente con farmaco che prolunga l'intervallo QT, malattie cardiache primarie (insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, infarto del miocardio).
<i>Terapia farmacologica</i>	Uso concomitante di più farmaci che prolungano l'intervallo QT, terapia diuretica concomitante, digossina, infusione endovenosa rapida di farmaco che prolunga il QT, alta concentrazione di farmaco che prolunga l'intervallo QT.

Minimizzare i rischi di prolungamento dell'intervallo QT farmaco-indotto

La *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* ha pubblicato una guida per monitorare l'effetto dei farmaci sul QT nelle fasi precliniche e cliniche di sviluppo del farmaco. I potenziali nuovi farmaci sono sottoposti, durante lo sviluppo preclinico, a test di interazione con il canale del potassio mediante studi in vitro e in vivo. A livello normativo, deve essere valutato attentamente il livello di prolungamento dell'intervallo QT, il rischio di aritmia pericolosa per la vita e i benefici clinici associati al farmaco. La valutazione del rischio/beneficio è influenzata dalla entità del prolungamento dell'intervallo QT/QTc, dal verificarsi dell'effetto nella maggior parte dei pazienti o solo in alcuni di essi e dall'utilità e fattibilità delle procedure di gestione del rischio. Generalmente, un prolungamento medio del QTc di 5 ms è considerato la soglia di attenzione e un prolungamento >20 ms è associato ad una sostanziale probabilità che il farmaco sia pro-aritmico. Se i farmaci che possono potenzialmente prolungare il QT offrono benefici sufficienti, il farmaco potrà essere commercializzato ma nell'elenco delle caratteristiche del prodotto dovranno essere specificati opportuni avvertimenti e requisiti di monitoraggio. Va comunque ricordato che i trial clinici, solitamente, non sono abbastanza ampi per determinare gli effetti avversi rari, compreso il potenziale pro-aritmico di un farmaco con effetti modesti sul prolungamento dell'intervallo QT. La sorveglianza post-marketing è quindi fondamentale per una valutazione continua del rischio di TdP e di aritmia cardiaca con farmaci che potenzialmente prolungano il QT. In effetti, il prolungamento dell'intervallo QT è una delle principali ragioni del ritiro di farmaci in tutto il mondo (es. astemizolo, cisapride, grepafloxacina, terfenadina e tioridazina).

Minimizzare i rischi nella pratica clinica

Esistono alcune raccomandazioni per la gestione del rischio di QT prolungato su base iatrogena. I farmaci che possono prolungare l'intervallo QT non devono essere utilizzati nei pazienti con LQTS congenita. Quando sono utilizzati nei pazienti senza LQTS ereditaria ma ad alto rischio di QT lungo, questi devono essere informati sui sintomi comuni delle aritmie cardiache, come vertigini, palpitazioni e sincope, e nel caso deve essere loro raccomandato un tempestivo consulto medico. Prima di iniziare il trattamento con un farmaco che prolunga il QT, devono essere valutati i fattori di rischio per QT lungo e il rischio complessivo di QT lungo indotto da farmaci nei pazienti. La valutazione deve includere i fattori di rischio per LQTS ereditaria e farmaci concomitanti che potrebbero interagire e aumentare il rischio di prolungamento del QT. Deve essere valutato attentamente il rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il farmaco che prolunga il QT. Se possibile, devono essere corretti i fattori di rischio modificabili (es. anomalie elettrolitiche). Non c'è accordo su quando intraprendere il monitoraggio

ECG e il follow-up per i pazienti che hanno iniziato ad assumere farmaci potenzialmente in grado di prolungare il QT. È stato stimato che sono necessari circa 16.000 screening ECG per identificare un singolo caso di sindrome del QT lungo asintomatica. Pertanto, mentre è probabilmente impraticabile eseguire un ECG prima di prescrivere un farmaco che può prolungare il QT (in particolare nell'assistenza primaria), è prudente considerare ECG basali su specifici pazienti, in base al parere del medico. Per esempio, quando il rischio di prolungamento del QT indotto da farmaco è considerato elevato (ad esempio, quando non è possibile l'utilizzo di un farmaco alternativo non-QT lungo in un paziente ad alto rischio di prolungamento del QT farmaco-indotto), deve essere effettuato un ECG sia al basale, sia quando il farmaco aggiunto raggiunge lo stato stazionario.

Quando un farmaco che prolunga il QT è associato a QTc di 470-500 ms negli uomini, di 480-500 ms nelle donne o ad un aumento del QTc >60 ms, è consigliata una riduzione della dose o la sospensione del farmaco. Se il QTc raggiunge o supera 500 ms, il farmaco deve essere sospeso, l'ECG ripetuto e sentito il parere dello specialista.

Farmacoterapia negli anziani: la necessità di valutare l'inappropriatezza prescrittiva

Azermai M, Vander Stichele RR, Elseviers MM
**QUALITY OF PHARMACOTHERAPY IN OLD AGE: FOCUS
ON LISTS OF POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS
(PIMS): CONSENSUS STATEMENTS FROM THE EUROPEAN
SCIENCE FOUNDATION EXPLORATORY WORKSHOP**
Eur J Clin Pharmacol 2016; 72:897-904

RIASSUNTO

Introduzione

L'ottimizzazione della terapia è essenziale quando ci si prende cura di un paziente anziano, data la sua complessità e il maggior rischio di inappropriatezza ed effetti avversi. Il processo di prescrizione medica è complesso e include diversi passaggi critici: decidere se un farmaco è indicato, scegliere il farmaco migliore nella terapia, determinare la dose, programmare quella appropriata in base allo stato fisiologico del paziente, monitorare l'efficacia e la tossicità, educare il paziente riguardo gli effetti indesiderati e l'eventuale necessità di un nuovo consulto medico. La farmacoterapia negli anziani deve essere valutata nel contesto del processo di invecchiamento, tenendo in considerazione l'importanza di multimorbilità, disabilità, fragilità e cambiamento degli obiettivi di cura. Diverse caratteristiche proprie dell'invecchiamento influenzano infatti in modo diretto la prescrizione e il regime terapeutico appropriato in età geriatrica.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati molteplici strumenti che possono essere utili ai medici nella valutazione della prescrizione. Essi sono spesso classificati in misure implicite o esplicite. Le misure implicite sono basate sul parere (soggettivo) di chi valuta, sono specifiche per il singolo paziente e riescono a considerare l'intero regime terapeutico. Un esempio è la *medication review* (revisione delle terapie) utilizzando l'indice MAI (*medication appropriateness index*, un indicatore composto da 10 criteri impliciti relativi all'adeguatezza del farmaco in funzione dell'indicazione, della scelta del dosaggio e della durata, della presenza di duplicati terapeutici). Le misure implicite richiedono molto tempo e un alto grado di abilità da parte del valutatore. Le misure esplicite sono invece basate su liste predefinite, variamente ampie, di criteri orientati al farmaco e/o alla malattia (ad es. liste di Beers, STOPP-START, PRISCUS e NORGE). Questi criteri espliciti sono sviluppati principalmente partendo da revisioni pubblicate e/o dal consenso tra esperti. Non sono basati su domande, ma sono piuttosto formulati come algoritmi utilizzati per verificare i requisiti che identificano farmaci potenzialmente inappropriate (*potentially inappropriate medication*, PIM). Questi farmaci possono essere definiti come "farmaci che non hanno chiara indicazione basata sull'evidenza, comportano un rischio elevato di effetti indesiderati o

non sono costo-efficaci". Gli elenchi di PIM sono stati utilizzati nella valutazione sia della terapia farmacologica di singoli pazienti che della qualità complessiva delle cure nei contesti sanitari. I principali ostacoli ad un uso più generalizzato di questi strumenti nella pratica quotidiana sono l'adattabilità ai contesti nazionali, diversi in termini di farmaci commercializzati e/o disponibili, l'idoneità ad analisi elettroniche automatiche e l'accesso a informazioni cliniche di alta qualità nelle cartelle cliniche elettroniche. La *European Science Foundation* ha recentemente promosso un workshop esplorativo allo scopo di definire i requisiti per la valutazione di routine della qualità della terapia farmacologica.

Conceptual framework

Il miglioramento della qualità della terapia farmacologica in età avanzata può essere considerato in ogni fase del processo di gestione dei farmaci (prescrizione, trascrizione, erogazione, preparazione e somministrazione dei farmaci e monitoraggio dei loro effetti).

Esiste un problema terminologico in questo campo: concetti come "eventi avversi", "eventi avversi legati ai farmaci", "effetti avversi" e "reazioni avverse da farmaco" sono utilizzati come sinonimi, mentre altri come "effetto farmacologico", "fallimento terapeutico", "prescrizione inappropriata" ed "errori terapeutici" sono stati definiti da diversi autori in differenti modi. Altri concetti chiave da sottolineare sono la prescrizione razionale e la medicina basata sull'evidenza. Nel 1985 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito che l'uso razionale dei farmaci si raggiunge quando "i pazienti ricevono farmaci appropriati alle loro necessità cliniche, in dosi che soddisfano le loro esigenze individuali, per un adeguato periodo di tempo e al costo più basso per se stessi e per la loro comunità". Nel 1996, la medicina basata sull'evidenza è stata definita come "l'utilizzo coscienzioso, esplicito e giudizioso della migliore evidenza disponibile per assumere decisioni sulla cura del singolo paziente. Ciò significa integrare la competenza clinica individuale con le migliori evidenze cliniche disponibili dalla ricerca sistematica".

Durante la conferenza è stato discusso come integrare questi concetti. Va anzitutto fatta una distinzione tra scelta problematica della terapia farmacologica ed esecuzione problematica della terapia farmacologica scelta. La prima si riferisce alla valutazione tradizionale della qualità della prescrizione come uso improprio, uso eccessivo o sottoutilizzo. La seconda si riferisce ai campi di ricerca relativi ad aderenza, errori terapeutici e gestione dei farmaci (compresi monitoraggio e documentazione della terapia). Ci dovrebbe essere un follow-up costante e frequente con la rivalutazione dei risultati terapeutici, dei regimi posologici e del rapporto rischio-beneficio, in particolare quando i farmaci sono aggiunti o eliminati, quando insorgono nuovi sintomi/patologie o quando i problemi diventano cronici. Il processo decisionale dovrebbe essere condiviso con attenzione alle preferenze del paziente e a priorità, necessità e qualità, e con eventuale adattamento degli obiettivi di trattamento.

Miglioramenti della terapia farmacologica in età avanzata possono essere ottenuti promuovendo un approccio multidisciplinare a più fasi, che includa medici, farmacologi clinici, farmacisti e infermieri. Insieme essi possono gestire una valutazione continua del profilo rischio-beneficio e della qualità di vita ed effettuare revisioni ricorrenti delle terapie. Anche la de-prescrizione dovrebbe essere considerata in un contesto multidisciplinare come una prerogativa preziosa della qualità della farmacoterapia in diversi ambiti terapeutici, tenendo conto delle preferenze del paziente e delle priorità e necessità, dell'aspettativa di vita e di futuri target di trattamento più lassi.

Creazione di un archivio europeo di farmaci potenzialmente inappropriati dalle liste esistenti

Le liste esistenti di PIM sono raccolte di criteri espliciti orientati al farmaco e/o alla malattia utilizzati nella valutazione dell'adeguatezza della prescrizione. Questi criteri espliciti sono regole di decisione relativamente semplici che identificano le sostanze attive (o classi di farmaci), il metodo di somministrazione (formulazione e via di somministrazione), il dosaggio, la durata del trattamento, le controindicazioni, le interazioni tra farmaci o tra farmaco e malattia e le indicazioni di trattamento. La maggior parte dei PIM riguarda solo informazioni sulla natura del farmaco (criterio farmaco-correlato).

Le liste di PIM sono considerate validi strumenti:

- 1) per migliorare la qualità della prescrizione nei singoli pazienti;
- 2) per il monitoraggio dell'impatto delle azioni che migliorano la prescrizione (nei progetti di ricerca sanitaria);
- 3) per valutare la qualità della farmacoterapia a livelli sanitari differenti e in contesti diversi (ospedale, assistenza domiciliare, casa di cura), anche mediante analisi comparative, quando appropriate.

L'approccio alla scelta dei PIM da parte di un ricercatore, sia esso un clinico alle prese con una decisione terapeutica o un analista che debba valutare la qualità delle cure in un ampio contesto sanitario, deve tener conto di una serie di fattori, riguardanti anzitutto l'obiettivo dell'indagine, ma anche la tipologia dei dati disponibili.

Relazione tra PIM e indicatori di qualità prescrittiva in età avanzata

In alcuni casi, un criterio esplicito può originare un indicatore di qualità della prescrizione farmacologica (*indicator of quality prescribing*, IQP). Questi indicatori sono strumenti per valutare la qualità dei servizi sanitari, adatti per l'analisi comparativa, i programmi di garanzia della qualità, il feedback del prescrittore, il pagamento della prescrizione e la valutazione degli interventi. Essi sono espressi come percentuali e possono avere un cut-off o uno standard di riferimento, dovrebbero essere convalidati singolarmente e possibilmente raggruppati in serie. Gli IQP possono essere orientati al farmaco o alla malattia.

L'evoluzione a IQP da un criterio esplicito può essere mostrata mediante un esempio. Un criterio esplicito di prescrizione inappropriata potrebbe essere: "Se il paziente utilizza un farmaco obsoleto, non è persistente al trattamento poiché il farmaco è inefficace, e quindi il bilancio beneficio/danno è sfavorevole". Lo stesso criterio esplicito tradotto in IQP potrebbe essere il seguente: "Percentuale di residenti in una casa di cura che non hanno tra le loro terapie un farmaco obsoleto".

Per valutare la qualità della prescrizione nelle persone anziane a livello di salute pubblica, i criteri espliciti o PIM dovrebbero evolvere a IQP, attraverso ulteriori validazioni. Pertanto dovrebbero essere estesi i finanziamenti per la ricerca in materia di verifica di questi indicatori. Analogamente alla raccolta di tutti i PIM adatti a questa evoluzione, è quindi anche necessaria una selezione di IQP facilmente utilizzabili nelle ricerche riguardanti la popolazione anziana. Questi indicatori sono attualmente scarsi e spesso ancora in via di sviluppo. Una tale raccolta può diventare un set convalidato, con informazioni su tutti i dati necessari per applicarlo e valutarlo.

Prospettive future

Attualmente, i requisiti per una valutazione elettronica e automatizzata a livello nazionale della qualità della terapia farmacologica in età avanzata sono disponibili solo in alcuni Paesi (soprattutto quelli scandinavi). A livello europeo, deve essere ancora fatto molto prima che possa essere promosso un utilizzo generalizzato.

Tabella Griglia di selezione per la scelta dei PIM in un ambito di ricerca.

Quali sono i requisiti dei dati che si intende utilizzare?	
Tipo dati	Dati aggregati o dati per paziente
Dati farmaco	ATC codificati? Informazioni sulla posologia disponibili?
Dati clinici	Disponibilità di informazioni cliniche (diagnosi, gravità, indicazione)?
Qual è l'interesse?	
Focus	Screening generico su un numero limitato di PIM o valutazione approfondita?
Area terapeutica	Generale o focalizzata su una specifica area terapeutica?
Contesto sanitario	Generale o specifica?
Intervallo di tempo	Valutazione trasversale o longitudinale?
Qual è lo scopo?	
Chart review	Per singoli pazienti
Feedback	Per singoli prescrittori
Analisi comparativa	Fra prescrittori, reparti, ospedali, case di cura...
Definizione policy	A livelli locali, regionali o nazionali

Nel contesto del workshop, è stato deciso di istituire quattro gruppi di lavoro, focalizzati sulle principali carenze, al fine di sviluppare strumenti utili:

- 1) quadro concettuale e terminologia;
- 2) raccolta europea di PIM (e IQP);
- 3) modalità di raccolta, sintesi e presentazione di informazioni ed evidenze sul rischio/beneficio;
- 4) collaborazione con l'*International Assessment Resident Instrument Corporation* (InterRAI, un network internazionale che si pone l'obiettivo di migliorare la qualità della vita delle persone vulnerabili, attraverso un sistema di valutazione globale) per determinare la corrispondenza tra i requisiti per la raccolta dei dati e la necessità di dati clinici per PIM e PQI.

Valutazione dell'efficacia relativa dei farmaci oncologici per le decisioni di prezzo e rimborso

Kleijnen S, Lipska I, Leonardo Alves T, et al.
RELATIVE EFFECTIVENESS ASSESSMENTS OF ONCOLOGY MEDICINES FOR PRICING AND REIMBURSEMENT DECISIONS IN EUROPEAN COUNTRIES
Ann Oncol 2016; 27(9):1768-75

RIASSUNTO

Introduzione

I nuovi farmaci antitumorali promettono un miglioramento della prognosi dei pazienti affetti da malattie potenzialmente letali. Tuttavia, la maggior parte di essi sono modestamente efficaci e molto costosi. Questo dilemma porta a un acceso dibattito circa il valore di tali farmaci che entrano nel mercato europeo.

A differenza della decisione europea all'immissione in commercio, centralizzata per tutti gli Stati europei, ogni Stato membro produce in modo indipendente le proprie decisioni di rimborso. Uno dei criteri più importanti per queste decisioni è di solito l'efficacia comparativa osservata negli studi clinici e/o l'efficacia del nuovo trattamento nella *real life* rispetto alle opzioni esistenti. Questo confronto è spesso definito come *efficacy/effectiveness assessment* (REA) e viene eseguito dalle Agenzie che si occupano dell'*Health Technology Assessment* (HTA). Altri fattori rilevanti nella decisione di rimborso includono l'impatto etico, sociale, ed economico e le considerazioni di costo-efficacia.

Le evidenze ricavate dall'analisi di casi specifici suggeriscono che il modo con cui le Agenzie di HTA valorizzano i comuni end point clinici per farmaci antitumorali è diverso. In generale, i potenziali benefici di un nuovo trattamento derivano dal suo effetto sulla sopravvivenza globale (*overall survival*, OS) e/o la qualità della vita (*quality of life*, QoL), o loro surrogati, come la sopravvivenza libera da malattia (*disease-free survival*, DFS) e la sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS). La PFS è di solito definita come il tempo dalla randomizzazione nello studio clinico alla progressione del tumore o a morte per qualsiasi causa. L'uso crescente della PFS come end point primario negli studi antitumorali è dibattuto a causa di dubbi sulla sua significatività clinica.

Una maggiore armonizzazione nel valutare gli end point clinici per i farmaci antitumorali è importante per pazienti, operatori sanitari e pagatori, per guidare appropriatamente le decisioni di trattamento.

Metodi

È stata condotta una analisi retrospettiva trasversale comparativa delle valutazioni di HTA pubblicamente disponibili relative ai farmaci antitumorali che hanno ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio tra il

2011 e il 2013. Sono state confrontate le linee guida per le valutazioni di HTA e le REA utilizzate per le decisioni sui prezzi o di rimborso in Inghilterra, Francia, Germania, Paesi Bassi, Polonia e Scozia. Sono stati considerati i farmaci antitumorali che hanno ricevuto l'autorizzazione alla commercializzazione in Europa tra il 2011-2013, con almeno quattro REA nazionali disponibili.

Risultati

Per quanto riguarda le linee guida per le valutazioni di HTA, esse indicano una preferenza per end point rilevanti sia a livello clinico che relativamente al paziente, come i dati di morbilità, mortalità e qualità della vita. Gli end point surrogati non sono favoriti, ma vengono utilizzati se sono disponibili informazioni di supporto sul rapporto tra l'end point surrogato e la rilevanza dal punto di vista del paziente. La maggior parte delle linee guida non specificano se la PFS sia considerata un end point surrogato rilevante. In un documento di consenso francese, alcuni esperti clinici indicano che la PFS nella malattia metastatica è rilevante solo in specifici contesti. Al contrario, un report tedesco sugli end point surrogati in oncologia riporta che la PFS non dovrebbe essere considerata un surrogato valido per la OS nel cancro del colon-retto e della mammella. Le linee guida di Inghilterra e Scozia raccomandano disposizioni speciali per i trattamenti che allungano la sopravvivenza nei pazienti terminali, con la conseguenza che la maggiore rilevanza data alla valutazione del beneficio clinico offerto dal trattamento comporta una soglia di accettabilità della costo-efficacia più elevata.

Per quanto riguarda le REA, il numero variava tra 7 (Paesi Bassi) e 18 (Germania). Il 27% (21/79) delle valutazioni aveva una raccomandazione negativa, ma la percentuale variava considerevolmente tra i Paesi (6-69%). In generale, alcuni farmaci sono stati respinti in primo luogo per motivi clinici (4/79 raccomandazioni), mentre in 10/79 raccomandazioni sono stati respinti principalmente per problemi di costo o di costo-efficacia. Per 7/79 valutazioni il rifiuto era basato sia sul profilo clinico che sulla costo-efficacia.

I dati per l'OS erano inclusi in tutte le REA, costituendo l'end point preferito da parte delle agenzie di HTA, ma questi dati non erano sempre robusti o conclusivi. I dati per la QoL erano compresi solo nel 54% delle REA, con un impatto limitato sulle raccomandazioni. I dati della PFS erano compresi nel 70% delle REA, ma con grande variabilità nella misura in cui le Agenzie di HTA trovano questo end point rilevante.

Discussione

I costi dei nuovi farmaci antitumorali sono alti, anche se il loro valore clinico è a volte discusso, risultando in un dibattito circa la loro rimborsabilità nei sistemi sanitari pubblici nell'UE. Recentemente è stato riscontrato che i prezzi dei farmaci anti-cancro variano sostanzialmente tra 15 Stati europei. Per i Paesi in cui l'assistenza sanitaria è finanziata dalla fiscalità generale, come il Regno

Unito, le tecnologie hanno più probabilità di essere rimborsate tanto più basso è il loro rapporto di costo-efficacia incrementale. Tuttavia, la costo-efficacia non gioca un ruolo in Paesi come la Germania, dove le decisioni si basano esclusivamente su evidenze cliniche. In Francia, la costo-efficacia influenza solo il prezzo, non il rimborso. Nonostante questa variabilità, l'efficacia relativa di un farmaco è il criterio decisionale più comunemente condiviso in tutti i Paesi.

Questo studio ha messo in evidenza il divario esistente tra la situazione ideale (tipo preferito di evidenza, come richiesto dalle linee guida per la valutazione di HTA) e la realtà (evidenze disponibili). OS e QoL sono considerati rilevanti dal punto di vista del paziente, ma i dati conclusivi su questi end point non sono sempre disponibili. Ciononostante, per la qualità della vita, l'assenza di evidenze non sembra influenzare negativamente le raccomandazioni.

Il maggior grado di variabilità tra Paesi è stato riscontrato nella rilevanza attribuita ai dati di PFS, riflettendo il dibattito attuale sul reale significato clinico di questo end point. Concedere un accesso anticipato alle nuove terapie in base ai dati di PFS può beneficiare i pazienti che necessitano di terapie che allungano la vita, ma può comportare il rischio di rimborsare terapie che poi si riveleranno inefficaci o non sicure. Non è stato possibile identificare una posizione formale comune delle agenzie di HTA in merito all'importanza della PFS sulla base dei dati disponibili al pubblico, tranne per la Germania dove la PFS è esplicitamente considerata di influenza limitata. È interessante notare che la posizione tedesca non porta a raccomandazioni più negative rispetto agli altri contesti nazionali. Negli altri Paesi, le linee guida indicano la PFS come un end point surrogato, ma poiché le Agenzie di HTA sono riluttanti a scartare i dati nonostante la debole evidenza del ruolo della PFS come surrogato della OS, si potrebbe ipotizzare che le Agenzie si aspettino che un guadagno in PFS sia rilevante per i pazienti. In altre parole, sebbene non sia ancora chiaro il suo ruolo in termini clinici, sembra avere peso ciò che la sopravvivenza libera da malattia significa per un paziente.

Lo studio ha anche evidenziato un difficile dialogo tra le Agenzie di HTA e le Autorità regolatorie. Il regolatore accetta spesso un elevato grado di incertezza clinica, pur di accelerare l'accesso alle terapie. Inoltre, attualmente, i processi di sviluppo dei farmaci anticancro non sono disegnati per rispondere ai requisiti delle valutazioni di HTA. È essenziale un dibattito tra i diversi attori del sistema per allineare i requisiti delle evidenze cliniche in oncologia con una definizione collettivamente condivisa di "rilevanza" dei benefici.