



FORIERO



FALLIMENTO TERAPEUTICO

IN ONCOLOGIA:

indicatore in Real World dell'efficacia dei farmaci, pro e contro l'uso più diffuso della TTD come indicatore d'esito clinico

Sono numerosissime le indicazioni oncologiche che riportano, nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), l'uso del farmaco immunoterapico o target fino a fallimento terapeutico, ovvero fino a progressione di malattia o tossicità non gestibile. In aggiunta, a volte, è riportato che l'uso è consentito fino a che il paziente trae beneficio clinico. A titolo di esempio, un elenco (non esaustivo) tratto dagli RCP depositati alle agenzie regolatorie di alcuni farmaci oncologici è riportato nella [Tabella 1](#). Si tratta evidentemente del trattamento di stadi avanzati della malattia neoplastica e non di situazioni adiuvanti o neoadiuvanti, laddove invece il periodo di trattamento è specificato in mesi e/o cicli di trattamento.

Dalla [Tabella 2](#) risulta che le note in RCP si dividono tra uso fino a progressione / tossicità / beneficio clinico / stabilità clinica nei vari casi.

Note sulla durata del trattamento in 55 farmaco-indicazioni oncologiche (da RCP, vedi Tabella analitica 1), uso indicato fino a:	Nr. casi (n=55)	%
Progressione/tossicità inaccettabile	21	38,2
Progressione/tossicità inaccettabile/stabilità clinica	14	25,4
Beneficio clinico/tossicità inaccettabile	15	27,3
Non specificato, a fallimento	5	9,1

Tabella 2 - Elaborazione su analisi dell'analisi della [tabella 1](#)

OSSERVAZIONE N° 1

Solo in alcuni casi è specificata la prosecuzione del trattamento anche in pazienti clinicamente stabili con evidenza iniziale di progressione, fino alla conferma della progressione. Evidenze emerse in real world, come documentato in numerosi studi osservazionali già pubblicati, documentano invece una variabilità nella durata dei trattamenti che sembra correlarsi spesso ad un prolungamento del trattamento in caso di stato oligometastatico, ovvero con poche sedi metastatiche e stabilità globale della malattia, situazione non chiaramente riportata nelle schede tecniche e probabilmente non approfondita negli studi registrativi.

OSSERVAZIONE N° 2

In RCP sono sempre riportate le modifiche al dosaggio in caso di tossicità considerata gestibile e che non necessita l'interruzione del trattamento. In realtà, relazionandosi alla definizione di beneficio clinico e di terapia personalizzata, che comprende anche la valutazione dell'impatto della tossicità da fare insieme al paziente, la scelta se continuare il trattamento a dosaggio ridotto o interrompere, è una decisione caso per caso da prendere sempre con il paziente.

Le note di cui sopra e le raccomandazioni di personalizzare le terapie in alcuni casi, sono riportate sempre nelle linee guida cliniche di riferimento che definiscono gli algoritmi di trattamento e le sequenze terapeutiche (Lg NCCN, ESMO, AIOM).

Inoltre, la scelta di proseguire il trattamento può essere basata anche dalla disponibilità locale di studi interventistici che potrebbero garantire un'alternativa valida in caso di ipotesi di fallimento terapeutico in corso. In questo caso il trattamento passa eventualmente in una fase sperimentale che potrà essere valutata separatamente.

In base alle considerazioni di cui sopra, l'indicatore in real world **TTD, Time to Treatment Discontinuation**, Drug Survival, durata del trattamento, che è facilmente stimabile come tempo mediano o percentuale di pazienti in trattamento dopo un certo tempo, è soggetto a variabilità ma è comunque un indicatore da studiare, anche in relazione alla intensità di dose nel tempo che si correla alla tossicità. Numerosi studi pubblicati hanno messo in relazione TTD e PFS (progressione libera da malattia) evidenziando tempi mediani simili nello NSCLC in caso di immunoterapia e terapie target.¹

Diventa allora ancora più rilevante studiare la TTD per trattamento considerando le sequenze terapeutiche, laddove la scelta di proseguire fino alla mancanza totale di trattamenti diventa in pratica reale il punto importante di fallimento terapeutico per i pazienti. In sostanza, è il ricorso alle cure palliative domiciliari che definisce il passaggio a intenti terapeutici essenzialmente di supporto al paziente.

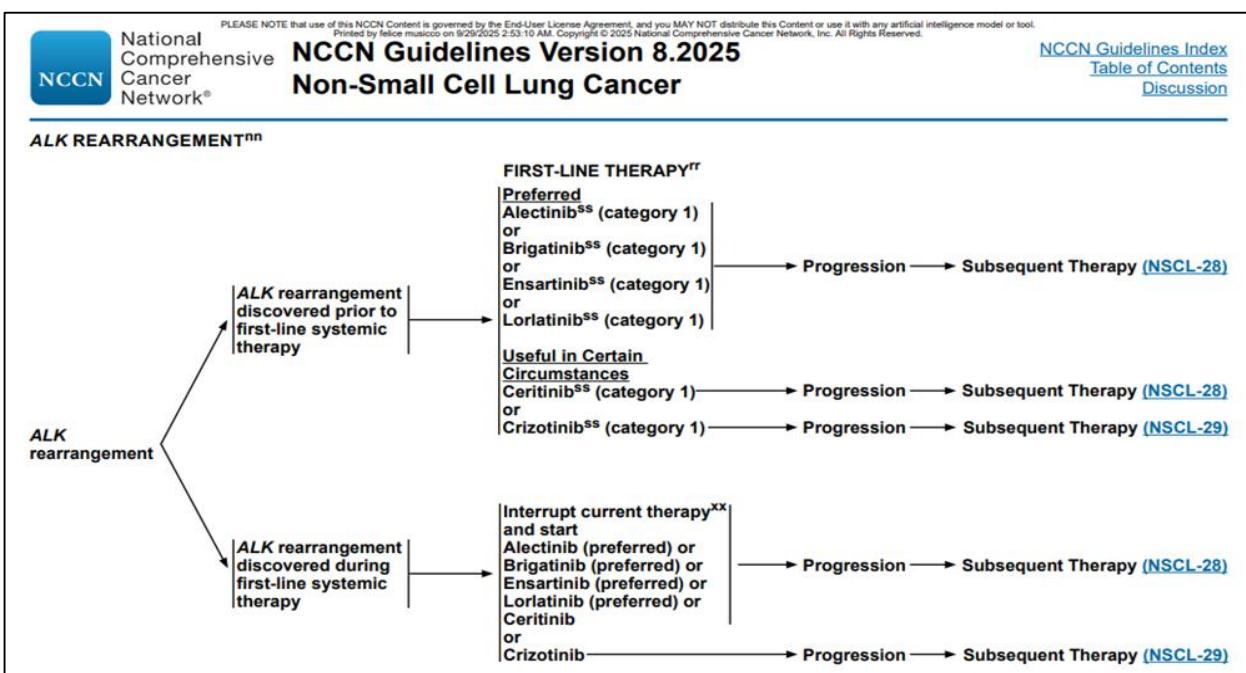


Figura 1

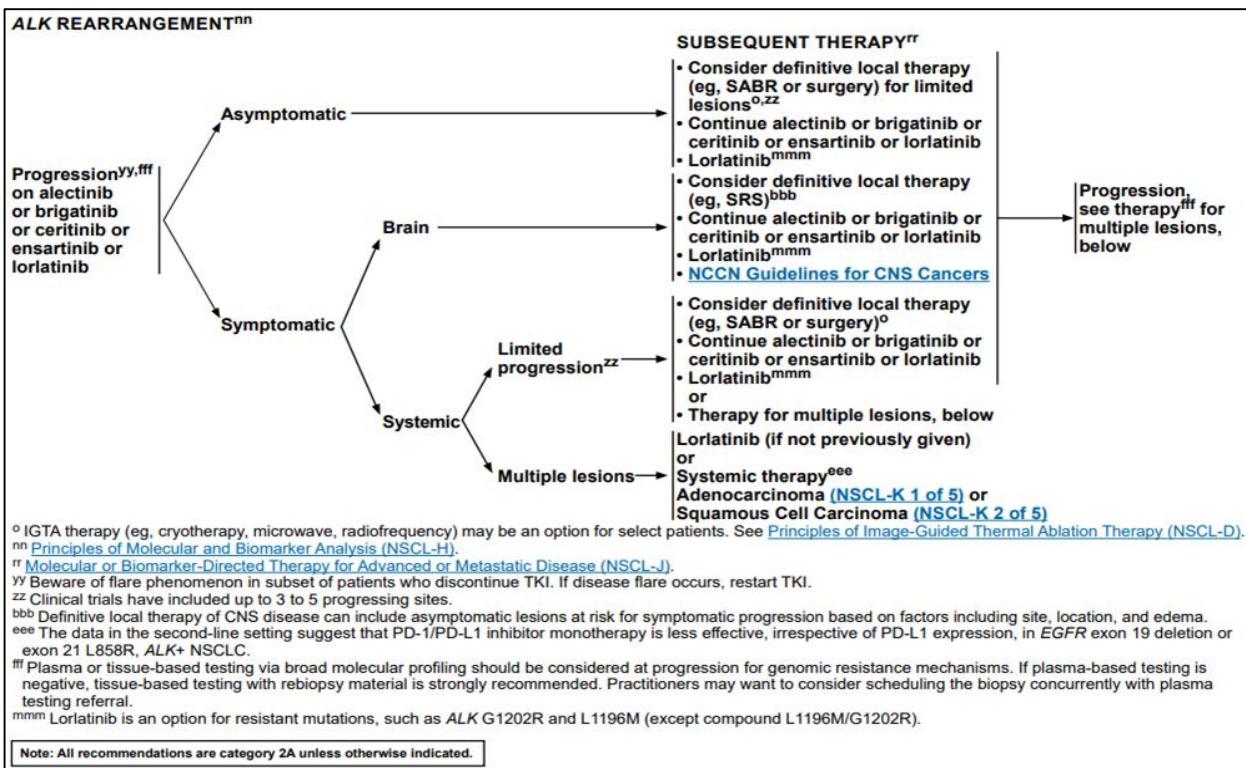


Figura 2

Quello che interessa è la durata complessiva dei trattamenti in relazione alla qualità di vita, fino al fallimento delle varie scelte utilizzate in sequenza. Tale quesito è indirizzato dalla mancanza dei trial di confronto, che lasciano aperta una problematica area grigia. La difficoltà nel formalizzare dal punto di visto regolatorio le equivalenze terapeutiche si ripercuote nelle incertezze invece formalizzate nelle linee guida. Probabilmente le incertezze e i quesiti che emergono dalle linee guida dovrebbero essere il riferimento base dei promotori di ricerca per impostare i loro studi.

Un indirizzo della ricerca indipendente dai singoli interessi farmaco-indicazione-centrati, invece più orientato sul problema clinico e sul percorso globale di cura è un altro tema che dovrebbe essere approfondito e valorizzato.

È comunque importante predisporre analisi in real world che, nel tempo, seguano le sequenze terapeutiche e nelle quali la durata complessiva dei trattamenti in base alla sequenza e alla tossicità fino al fallimento, definito dal passaggio a cure palliative, diventa l'esito interessante da analizzare. La conoscenza di questi risultati allo stato attuale potrebbe migliorare le scelte terapeutiche aiutando a individuare le sequenze da preferire, oppure aprendo nuovi quesiti di ricerca.

In ogni caso in real world, come anche in sperimentazione, ha molto più senso lo studio dell'intero percorso terapeutico dei pazienti rispetto a quello a segmenti di cura, in base ai quali attualmente vengono prese le decisioni in ambito regolatorio e le raccomandazioni terapeutiche.

In tempi di intelligenza artificiale, l'intelligenza umana dovrebbe forse dirci questo?

Come calcolare la TTD

Si tratta di un indicatore facilmente estraibile dal flusso delle prestazioni farmaceutiche laddove si considerino coorti omogenee per la farmaco-indicazione presa in esame. Disponendo della quantità di farmaco erogata e delle date di erogazione, deve essere stabilito un cut off per definire i trattamenti interrotti o meno in base alla data di fine analisi, di quella di ultima dispensazione e alla farmaco-indicazione considerata. Tale intervallo, in genere tra i 60 e i 120 giorni, permette di impostare i dati 1/0 per l'analisi di Kaplan Meier che ci fornisce la TTD mediana con gli intervalli di confidenza.

Dall'analisi delle singole erogazioni invece e dei minsan consegnati ai pazienti, si possono studiare la dose intensity o l'aderenza con il metodo della PDC (proportion of days covered), rapportando quanto effettivamente ricevuto dal paziente come terapie orali o iniettive rispetto alle schedule dell'RCP. Disponendo di dati completi e di qualità per paziente e delle sequenze terapeutiche nel tempo, il metodo di calcolo è lo stesso e permette di studiare facilmente il ciclo completo di cura fino al fallimento di cui più sopra trattato.

La **Figura 3** mostra le correlazioni analizzate con le Kaplan Meier tra TTD, TTF (Time to Treatment Failure da cartelle cliniche) e PFS in uno studio recente pubblicato dal gruppo FORIERO

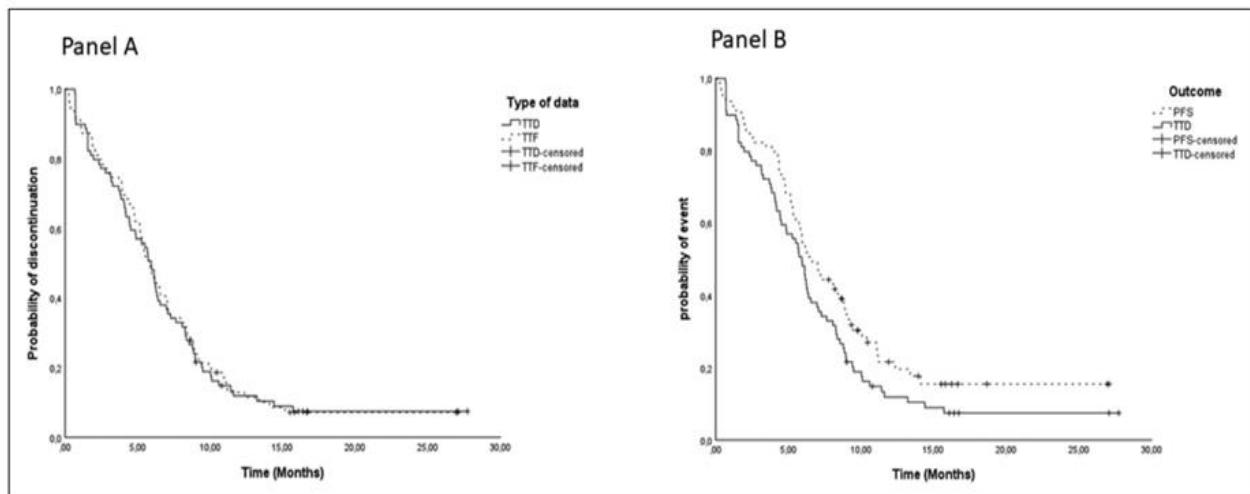


Figura 3 Time-to-discontinuation (TTD, administrative data) in comparison to time-to-failure (TTF, chart data) (Panel A) and to progression-free survival (PFS) (Panel B).

Fonte - Musicco F, Fulgenzio C, Malfa A, Jannitti N, Vitiello A, Carpano S, Fusco F, Cappuzzo F, Terrenato I, Sperduti I, Polidori P, Tarantino D, Cerbo LD, Pani M, Isgrò V, Lasala R. A real-world multicentre evaluation of atezolizumab plus platinum-etoposide chemotherapy as first-line treatment in patients with extensive-stage small cell lung cancer in Italy. *J Oncol Pharm Pract.* 2025 Apr;31(3):430-437. doi: 10.1177/10781552241242096. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38533561; PMCID: PMC11986083." [link](https://doi.org/10.1177/10781552241242096)

Bibliografia

Blumenthal GM, Gong Y, Kehl K, et al. Analysis of time-to-treatment discontinuation of targeted therapy, immunotherapy, and chemotherapy in clinical trials of patients with non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2019; 30: 830–838.



💡 Vuoi approfondire?

✍ Scrivici per ricevere il nostro commento tecnico completo o per partecipare a momenti di formazione sul tema RWD/RWE.

✉ Contatti: forierofarma@gmail.com

⌚ Iscriviti alla newsletter <https://foriero.net>

🗣 Seguici su [Linkedin](#)