



Associazione Italiana di Oncologia Medica

RASSEGNA STAMPA

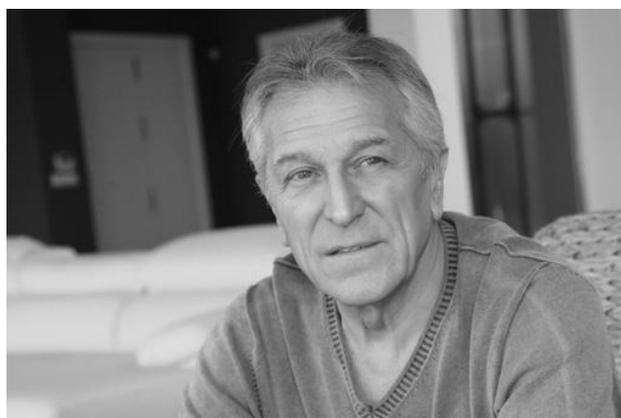
22-09-2019

1. PHARMASTAR Cancro alla prostata metastatico, Fda approva apalutamide per i pazienti sensibili alla castrazione
2. BRESCIA OGGI Per il tumore al seno la chemio è evitabile
3. PHARMASTAR Farmaci oncologici, approvazioni concesse senza il giusto rigore.
Studio sul Bmj
4. IL GIORNALE "A rischio canco"Ritirati farmaci contro l'ulcera
5. NOTIZIE OGGI "Vivere più a lungo, vivere meglio": Onda promuove manifesto europeo

<https://www.pharmastar.it/>

Cancro alla prostata metastatico, Fda approva apalutamide per i pazienti sensibili alla castrazione

Il 17 settembre 2019, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato apalutamide (per i pazienti con cancro alla prostata metastatico sensibile alla castrazione (mCSPC). L'apalutamide è stata inizialmente approvata nel 2018 per i pazienti con carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione. Sviluppato da Janssen, il farmaco è in commercio con il marchio Erleada perché ha già ricevuto in precedenza l'approvazione Fda per il trattamento del cancro alla prostata non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC).



L'mHSPC si riferisce a uomini il cui cancro alla prostata si è diffuso in aree del corpo al di fuori della prostata stessa, e che sono ancora sensibili agli agenti che abbassano il testosterone. Questo può riferirsi a uomini che hanno subito precedenti interventi chirurgici o radiazioni e recidive, o uomini a cui è stata inizialmente diagnosticata una malattia che era già metastatica. I pazienti che sono "sensibili agli ormoni" possono aver ricevuto in precedenza una terapia di privazione degli androgeni (ADT) per un certo periodo di tempo, ma il loro cancro non ha ancora sviluppato una resistenza all'ADT.

Apalutamide è un farmaco orale di nuova generazione, un inibitore del recettore degli androgeni (AR), che

blocca la via del segnale degli androgeni nelle cellule tumorali prostatiche. Il farmaco inibisce la crescita delle cellule tumorali in tre modi: impedendo il legame degli androgeni al recettore degli androgeni (AR); impedendo al recettore degli androgeni di penetrare nelle cellule tumorali e impedendo al recettore degli androgeni di legarsi al Dna della cellula tumorale.

Lo studio che ha portato all'ottenimento della nuova indicazione

L'efficacia di questo farmaco nello specifico setting oggetto della nuova approvazione da parte dell'Fda è stata dimostrata nello studio di fase 3 TITAN presentato all'American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting del 2019 e pubblicato sulla prestigiosa rivista medica The New England Journal of Medicine.

TITAN è un trial randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e multicentrico, che ha arruolato 1.052 pazienti con mCSPC. I pazienti hanno ricevuto apalutamide 240 mg al giorno o placebo, per via orale. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia di privazione degli androgeni (ADT) - sia attraverso concomitante somministrazione di un analogo dell'ormone gonadotropina o con orchietomia bilaterale. Sono stati arruolati nello studio pazienti con malattia ad alto e basso volume.

Sono stati dimostrati miglioramenti statisticamente significativi sia nella sopravvivenza globale (OS) che nella sopravvivenza radiografica libera da progressione (rPFS). Al momento di un'analisi intermedia pre-specificata, l'hazard ratio per la OS era di 0,67 (95% CI: 0.51, 0.89; p = 0.0053); tuttavia, la OS mediana non è stata raggiunta in nessuno dei due bracci.

L'hazard ratio per il miglioramento rPFS era di 0,48 (95% CI: 0.39, 0.60; p < 0.0001). La rPFS mediana non è stato raggiunto per l'apalutamide più braccio ADT, ed era 22,1 mesi per il placebo più braccio ADT.

Le reazioni avverse più comuni (incidenza $\geq 10\%$) per i pazienti che hanno ricevuto apalutamide sono state affaticamento, artralgia, eruzione cutanea, diminuzione dell'appetito, caduta, diminuzione del peso, ipertensione, vampate di calore, diarrea e frattura.

La dose raccomandata di apalutamide è di 240 mg (quattro compresse da 60 mg) per via orale una volta al giorno, con o senza cibo. I pazienti devono anche ricevere contemporaneamente un analogo dell'ormone gonadotropin-releasing hormone (GnRH) o devono aver subito un'orchietomia bilaterale.

SALUTE. Le nuove frontiere per la cura del cancro alla mammella

Per il tumore al seno la chemio è evitabile

Nel 65% dei casi. Sono interessate 24mila donne

Manuela Correra

ROMA

Per oltre 24.000 donne italiane con tumore al seno metastatico, pari al 65% dei casi per questo tipo di neoplasia, la chemioterapia può essere evitata e sostituita con cure mirate. La svolta arriva da un grande studio internazionale, coordinato da ricercatori italiani e pubblicato su *Lancet Oncology*, che ha dimostrato per la prima volta che in queste pazienti la combinazione di ormonoterapia e delle nuove terapie a bersaglio molecolare è più efficace o equivalente rispetto a tutti i regimi di chemioterapia. I ricercatori hanno effettuato un'analisi di 140 studi (pubblicati fra il 2000 e il 2017) che ha incluso 50.029 pazienti, dimostrando anche che la nuova combinazione di terapie è migliore anche rispetto alla sola ormonoterapia standard poiché la sopravvivenza libera da progressione della malattia è raddoppiata. Lo studio è il risultato di una collaborazione internazionale, coordinata da Mario Giuliano dell'Università Federico II di Napoli e Daniele Generali dell'Università di Trieste, con la partecipazione di molti ricercatori italiani. In Ita-



Manifestazione per sensibilizzare sui temi del tumore al seno

lia, nel 2018, spiega Lucia Del Mastro, responsabile Breast Unit dell'Ircss Ospedale Policlinico San Martino di Genova, «sono state stimate 52.300 nuove diagnosi di carcinoma della mammella e circa 37mila donne vivono con la malattia in fase metastatica». Per queste donne, il nuovo studio si dimostra «molto importante perché, per la prima volta - afferma - pone a confronto l'efficacia dei regimi oggi disponibili di chemioterapia e ormonoterapia, con o senza terapie mirate. E conferma quanto stabilito dalle linee guida internazionali, che raccomandano,

anche in prima linea l'impiego dell'ormonoterapia con o senza terapie mirate, posticipando l'uso della chemioterapia in queste pazienti». La nuova combinazione, evitando la chemio, può essere utilizzata sia per le pazienti che al momento della prima diagnosi hanno già metastasi sia per quelle già operate ma che presentano una recidiva con metastasi. Sono chiari i vantaggi di una scelta di questo tipo in termini, afferma Del Mastro, di «minore tossicità e migliore qualità di vita. Sarebbe non etico continuare a trattare questo tipo di pazienti con la chemio». •

<https://www.pharmastar.it/>

Farmaci oncologici, approvazioni concesse senza il giusto rigore. Studio sul Bmj

Uno studio britannico dimostra che circa la metà delle sperimentazioni cliniche che hanno sostenuto le approvazioni di nuovi farmaci antitumorali in Europa sono state giudicate ad alto rischio di distorsione, il che significa che alcuni effetti terapeutici potrebbero essere stati esagerati sulla base delle metodiche di analisi.



Lo studio condotto dal British Medical Journal si è concentrato su studi e approvazioni concesse tra il 2014 e il 2016. Nel suo rapporto, la rivista britannica ha detto che i risultati sollevano preoccupazioni circa "bassi standard di evidenza" che supportano l'approvazione di nuovi trattamenti oncologici. Lo studio solleva preoccupazioni circa gli studi clinici dei trattamenti oncologici approvati che non includono la sopravvivenza globale come endpoint primario.

Durante i tre anni coperti dalla valutazione, l'Agenzia europea per i medicinali ha approvato 32 nuovi trattamenti oncologici. Le approvazioni sono state supportate da 54 diversi studi

clinici. Di questi, 41 studi erano trial controllati e randomizzati, di cui 39 erano stati pubblicati su riviste mediche, ha detto il BMJ.

Gli altri 13 (24%) erano studi non randomizzati o a singolo braccio.

Nel suo rapporto, la testata scientifica ha osservato che di quei 39 studi che includevano una pubblicazione scientifica, solo 10 includevano la sopravvivenza globale come end point primario. I restanti 29 hanno valutato misure indirette di beneficio clinico, ha detto il BMJ, che ha aggiunto: "non sempre prevedono in modo affidabile se un paziente vivrà più a lungo o avrà una migliore qualità di vita".

Il BMJ ha detto che a partire dal 1995 ci sono state preoccupazioni per quanto riguarda i "deficit" nella progettazione di studi clinici che possono influenzare i risultati degli studi. Queste preoccupazioni, ha detto BMJ, sono particolarmente pertinenti per quanto riguarda gli studi sul cancro a causa del fatto che questi farmaci sono tra i trattamenti più spesso approvati.

"La maggior parte dei farmaci oncologici entra sul mercato sulla base dei loro effetti sugli endpoint surrogati, piuttosto che degli esiti clinici che contano per i pazienti e i loro caregiver - sopravvivenza globale e qualità della vita. I farmaci antitumorali che sembrano efficaci sugli endpoint surrogati possono rivelarsi inefficaci per la sopravvivenza globale", dice il rapporto.

Come esempio, il BMJ ha indicato alcuni farmaci per i quali valgono le considerazioni sopra esposte tra cui bevacizumab studiato per glioblastoma, cancro metastatico al seno e cancro ovarico avanzato; axitinib per il carcinoma a cellule renali avanzate; everolimus per il cancro metastatico al seno e atezolizumab per il cancro uroteliale.

Guardando gli studi valutati nel rapporto, il BMJ ha detto che 19 di essi, pari al 49%, sono stati considerati ad alto rischio di distorsione "a causa di un deficit nella loro progettazione, condotta o analisi". Le prove che hanno valutato la sopravvivenza complessiva erano a minor rischio di essere considerati a priori, dice il rapporto. Il rapporto continua a dimostrare che 10 dei 32 farmaci approvati durante questo periodo di tempo hanno avuto alcuni problemi di superficie.

Nel 2017, l'organizzazione Cancer UK ha condotto uno studio che ha mostrato alcuni farmaci oncologici approvati dall'Agenzia europea per i medicinali potrebbe non hanno fornito prove sufficienti dei benefici di sopravvivenza. Secondo tale studio, solo circa la

metà delle approvazioni dal 2009 al 2013 ha dimostrato che i farmaci hanno migliorato la sopravvivenza o la qualità della vita.

Nelle loro critiche, BMJ ha osservato che ci sono alcune limitazioni all'analisi. A titolo di esempio, la pubblicazione ha detto che i ricercatori che hanno intrapreso questo compito non hanno incluso i rapporti di studio clinico. Tali rapporti contengono informazioni dettagliate riguardanti la conduzione dello studio e i suoi risultati.

Inoltre, lo studio si è concentrato sul rischio di distorsione rispetto alla distorsione stessa, che, secondo i ricercatori, potrebbe essere un difetto nella progettazione della loro analisi. I ricercatori di BMJ ha detto che è una "possibilità che i deficit metodologici identificati dagli autori non abbiano portato a risultati parziali". Lo studio sottolinea la necessità di "migliorare la progettazione, la conduzione, l'analisi e la segnalazione degli studi sul cancro" in Europa, ha detto BMJ.

In conclusione, la maggior parte degli studi che hanno costituito la base per l'approvazione europea dei nuovi farmaci antitumorali tra il 2014 e il 2016 sono stati studi randomizzati e controllati. Tuttavia, quasi la metà di essi sono stati giudicati ad alto rischio di distorsione in base alla loro progettazione, conduzione o analisi, alcuni dei quali potrebbero però essere inevitabili a causa della complessità degli studi sul cancro.

I documenti normativi e la letteratura scientifica presentavano lacune nelle loro relazioni. Le pubblicazioni scientifiche non hanno messo in evidenza i principali limiti delle prove disponibili identificate nei documenti normativi.

“I nostri risultati – dicono i ricercatori- evidenziano la necessità di migliorare la progettazione, la conduzione, l'analisi e la rendicontazione degli studi sul cancro. Le agenzie regolatori e i loro requisiti di evidenza definiscono le caratteristiche di progettazione degli studi fondamentali. Pertanto, è necessaria un'azione normativa per garantire che le case farmaceutiche valutino regolarmente i loro prodotti in studi randomizzati che raccolgono dati su risultati significativi. In assenza di tali dati, rimane difficile sapere se i nuovi farmaci antitumorali soddisfino le esigenze dei pazienti, dei medici e dei sistemi sanitari.”

Design characteristics, risk of bias, and reporting of randomised controlled trials supporting European Medicines Agency approvals of cancer drugs, 2014-2016: Cross-sectional analysis, BMJ (2019). DOI: 10.1136/bmj.l5221

[leggi](#)

IN ITALIA

«A rischio cancro» Ritirati farmaci contro l'ulcera

■ L'Agenzia Italiana del Farmaco ha disposto il ritiro dalle farmacie di tutti i medicinali che contengono «ranitidina» prodotta dall'officina farmaceutica indiana Saraca Laboratories LTD in attesa che vengano analizzati. La «ranitidina» è un inibitore della secrezione acida utilizzato nel trattamento dell'ulcera, del reflusso gastroesofageo e del bruciore di stomaco. È commercializzata in Italia sia come medicinale soggetto a prescrizione medica, sia di automedicazione, in forma di compresse, sciroppi o soluzioni iniettabili. Il motivo dello stop è la presenza, in alcuni di questi lotti, di N-nitrosodimetilammina classificata come sostanza cancerogena. La raccomandazione, essendo disponibili in commercio altri medicinali con le stesse caratteristiche, è sospendere la cura rivolgersi al proprio medico per terapie alternative.





“Vivere più a lungo, vivere meglio”: Onda promuove manifesto europeo

La nostra società sta cambiando: secondo le proiezioni Istat, le persone con un'età superiore ai 65 anni, che rappresentano già oltre il 22 per cento degli italiani, supereranno nel 2030 la soglia del 25 per cento, 1 persona su 4, e raggiungeranno nel 2040 il 32 per cento della popolazione. Questo fenomeno non riguarda solo il nostro Paese, ma l'intera Europa, dove si stima che gli over 65 rappresenteranno il 29 per cento della popolazione totale, ossia 155 milioni di persone, nel 2040. L'invecchiamento della popolazione ha importanti ricadute sulla società e sul sistema sanitario, legate alla conseguente diffusione di malattie correlate all'età. Per rispondere a quella che potrà essere la futura emergenza sociale e sanitaria dovuta all'aumento esponenziale delle malattie cardiache strutturali, cioè le malattie delle valvole cardiache, viene presentato per la prima volta in Italia il Manifesto europeo per un'Europa più sana. Vivere più a lungo, vivere meglio, promosso da Fondazione Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere. «Onda è impegnata da tempo nel diffondere la cultura di un invecchiamento positivo e attivo. Le donne, protagoniste assolute del processo di invecchiamento, vivono più a lungo, ma in condizioni di maggior fragilità biologica e vulnerabilità socioeconomica, per questo è importante preservare la salute delle persone più anziane, con un'attenzione specifica al genere. Secondo una nostra indagine, invecchiare fa paura (il 41 per cento afferma di temerlo molto o moltissimo), non tanto per la fine della vita – a cui non si pensa così frequentemente – quanto più per gli ostacoli che l'invecchiamento comporta come perdita dell'autosufficienza (il 72 per cento la teme molto), sviluppo di malattie (51 per cento) e limitazioni nel movimento (50 per cento)», spiega Francesca Merzagora, presidente Onda.

Tra le malattie correlate all'età, ci sono quelle cardiache strutturali quali la stenosi aortica, il rigurgito mitralico e tricuspide che riguardano un declino funzionale delle valvole cardiache. La loro prevalenza aumenta con l'avanzare dell'età e riguarda oggi il 12,5 per cento degli italiani con più di 65 anni, stimando che nel 2040 colpiranno 2,5 milioni di persone. Se si guarda alla situazione europea, secondo le proiezioni Eurostat, nel 2040 le persone over 65 con malattie delle valvole cardiache saranno 20 milioni. Per questo, il Manifesto europeo per un'Europa più sana vuole essere un appello all'Unione europea e agli Stati membri per far adottare un'azione congiunta sulle malattie delle valvole cardiache in modo da attuare piani di intervento per garantirne la diagnosi tempestiva all'interno di programmi di screening per le persone over 65 e assicurare loro un trattamento adeguato e tempestivo. «Qualche mese fa abbiamo presentato al Parlamento europeo questo Manifesto lanciando un appello all'Unione e agli Stati membri per l'adozione di misure volte a fronteggiare attivamente i problemi legati all'invecchiamento della popolazione», dichiara Brando Benifei, Parlamento Europeo. Curare e occuparsi delle persone affette da malattie legate all'invecchiamento, come le malattie delle valvole cardiache, significa tutelare la sostenibilità dei sistemi sanitari e socio-assistenziali, preservare l'autonomia dei cittadini più anziani e permettere loro di mantenersi attivi all'interno della propria comunità. È necessario pertanto che Commissione e Stati membri adottino un'azione congiunta affinché si dia priorità all'armonizzazione dei piani di intervento in modo da garantire a tutti i cittadini dell'Unione europea di avere accesso ai piani di prevenzione. Chiediamo che in tutta Europa gli accertamenti diagnostici per individuare queste malattie siano inclusi tra i controlli sanitari per le persone con più di 65 anni di età. Proponiamo infine di assicurare finanziamenti adeguati per il trattamento tempestivo e la cura di queste malattie così che i pazienti possano tornare rapidamente a condurre una vita normale assicurando il proprio contributo alla società».

«Considerando l'impatto che l'invecchiamento ha sulla società e sui sistemi sanitari, è importante adottare politiche che possano garantire alle persone anziane di rimanere attive e indipendenti, continuando a contribuire alla società – dice Matteo Cesari, direttore UOSD Geriatria, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano e Membro Società Italiana di Gerontologia e Geriatria (SIGG). Per fare questo è necessario prestare particolare attenzione al ruolo che il fenomeno dell'invecchiamento gioca nella definizione e cura delle

patologie caratteristiche dell'età avanzata (incluse quelle alle valvole cardiache). L'eterogeneità clinica e la complessità biologica tipiche della popolazione anziana impongono scelte diagnostiche-terapeutiche che sfuggono ai tradizionali paradigmi medici, ma vedono nell'aspetto funzionale del paziente l'obiettivo primario degli interventi». Le malattie delle valvole cardiache possono infatti essere curate. «Il loro trattamento passa, in genere, per la riparazione o la sostituzione delle valvole danneggiate attraverso procedure di tipo chirurgico o percutaneo, a seconda di specifiche valutazioni cliniche, tra cui la gravità della malattia e lo stato di salute generale del paziente. In entrambi i casi, il trattamento ha un ruolo fondamentale nel prevenire non solo la mortalità – il 50 per cento delle persone con stenosi aortica sintomatica grave muore entro i 2 anni – ma anche il declino funzionale che può innescare un effetto domino con l'insorgenza di altre malattie. Oggi molte alterazioni strutturali cardiache possono essere curate grazie alla cardiocirurgia microinvasiva senza la necessità di aprire il torace, di utilizzare la circolazione extracorporea e fermare il cuore utilizzando le tecnologie transcateretere. Importante però è il controllo degli esiti nell'uso dei nuovi device non solo a breve termine ma anche a medio e lungo termine. Questo perché è importante per un sistema sanitario universalistico quale è il nostro che si passi dal concetto di acquisto di un dispositivo al concetto di acquisto di salute che vuol dire valutare ogni device per la capacità che garantisce, nel tempo, di ridurre mortalità ed ospedalizzazioni», spiega Gino Gerosa, presidente Società Italiana di Chirurgia Cardiaca (SICCH).

«Le tecniche a disposizione oggi, grazie alla ricerca scientifica, sono sempre più avanzate e consentono di curare non solo un maggior numero di pazienti, come ad esempio quelli un tempo ritenuti non idonei all'intervento cardiocirurgico, ma anche di tutelare la sostenibilità sociale» afferma Giuseppe Tarantini, presidente Società Cardiologia Interventistica (GISE). Nel 2040, si stima che un quarto delle prestazioni sanitarie sarà di persone con più di 65 anni e già entro il 2020 l'Italia spenderà 18,2 miliardi di euro per le malattie cardiovascolari. «Anche per questo, trattare le malattie delle valvole cardiache, contrastando la comparsa di multi-morbilità, può ridurre le ospedalizzazioni fino al 50 per cento contribuendo a una riduzione dei costi del sistema sanitario nazionale», continua Tarantini. È quindi importante che il sistema di governance per le politiche di accesso alle terapie innovative trovi una sua armonizzazione, tale da colmare le disparità regionali ed essere in grado di gestire adeguatamente l'invecchiamento della popolazione italiana. In Lombardia, ad esempio, ogni anno si stimano 10 mila nuovi casi di stenosi aortica severa. Di questi, il 30 per cento non manifesta sintomi e rischia quindi di non ricevere una diagnosi adeguata. Da qui l'importanza di promuovere iniziative di sensibilizzazione e screening, soprattutto nelle fasce di età più colpite.

«L'attenzione che Regione Lombardia porta avanti sulla salute di cittadine e cittadini – commenta Emanuele Monti, presidente della III Commissione Sanità e Politiche Sociali di Regione Lombardia – si traduce in azioni concrete e politiche attive che mirano a tutelare le persone sia sul posto di lavoro sia nello svolgimento della vita quotidiana. Un aspetto fondamentale è quello della prevenzione, sul quale come istituzione stiamo investendo molto, con un'opera di sensibilizzazione e di stretta collaborazione con le strutture sanitarie di tutte le nostre Province. L'attenzione verso le malattie cardiovascolari deve sempre essere altissima, per cui ringraziamo Fondazione Onda per l'occasione di confronto. Come Regione Lombardia intendiamo affrontare la tutela della salute e la prevenzione senza mai abbassare la guardia, con un impegno sempre maggiore e mettendo in campo tutti gli strumenti a disposizione della nostra istituzione. La Sanità lombarda rappresenta un'eccellenza riconosciuta anche a livello internazionale. Questo non deve farci credere che possiamo vivere di rendita, ma deve essere di stimolo per farci migliorare sempre di più». (EUGENIA SERMONTI)