

IL RUOLO DEGLI ONCOLOGI
NELL'INNOVAZIONE E SOSTENIBILITA'
DEI TRATTAMENTI

Fausto Roila

Oncologia Medica, Terni

RUOLO DEGLI ONCOLOGI

- Valutare criticamente l'innovazione e distinguere:
 - reali novità terapeutiche
 - non novità terapeutiche
 - farmaci di dubbia efficacia
 - farmaci con risultati statisticamente significativi ma clinicamente irrilevanti
 - nuovi farmaci vs placebo (e non terapia standard)
- Garantire l'appropriatezza prescrittiva

PERCHE' VALUTARE SE UN NUOVO FARMACCO E' UNA REALE INNOVAZIONE?

- gli enti regolatori approvano la maggior parte dei farmaci oncologici sulla base di dati di attività:

- non dati di efficacia
- non dati di tossicità a medio e lungo termine

FARMACI DI DUBBIA EFFICACIA

LA POLITICA DELLA FDA E EMEA

Dal 1990 al 2002 la FDA ha approvato solo il 32% (18/71) dei farmaci oncologici su endpoints di efficacia (sopravvivenza). L' EMEA tra il 1995 e il 2004 ne ha approvato solo 2/27 indicazioni di 14 farmaci approvati.

L'approvazione accelerata di un farmaco ritarda l'esecuzione da parte dell'industria di studi controllati (come richiesto dalla FDA): per 8 farmaci gli studi confirmatori saranno completati in circa 10 anni (Mitka M. JAMA 2003; 289: 3227)

LA POLITICA DELLA FDA E EMEA

- Ciò è dovuto ad una “dipendenza” degli enti regolatori dall’industria farmaceutica
- Fino recentemente la richiesta minima per approvare un farmaco era di dimostrarne l’efficacia in uno studio clinico controllato.
- Tali risultati dovevano peraltro essere confermati da almeno un altro studio clinico randomizzato

BEVACIZUMAB E CARCINOMA MAMMELLA AVANZATO

- Studio randomizzato di fase III in 722 pts che ha confrontato paclitaxel + bevacizumab vs paclitaxel come prima linea di chemioterapia
- La differenza in PFS mediana, endpoint primario (11 vs 5.9 mesi) era statisticamente significativa ma simili erano la OS mediana (26.7 vs 25.2 mesi, rispettivamente) e la qualità di vita. I pts trattati con paclitaxel alla progressione non ricevevano il bevacizumab.

PERCHE' VALUTARE SE UN NUOVO FARMACO E' UNA REALE INNOVAZIONE?

- gli enti regolatori approvano i farmaci oncologici sulla base di studi che dimostrano una **differenza statisticamente significativa ma clinicamente irrilevante** tra i trattamenti in studio:

- erlotinib nel ca pancreatico metastatico
- cetuximab nel ca colon-retto metastatico
- panitumumab nel ca colon-retto metastatico

ERLOTINIB E CARCINOMA PANCREATICO AVANZATO

- Studio doppio-cieco in 569 pts di confronto tra gemcitabina da sola vs gemcitabina + erlotinib
- La differenza in OS mediana, endpoint primario (5.9 vs 6.2 mesi) e in sopravvivenza a 1 anno (17% vs 23% rispettivamente) era statisticamente significativa.
- Tossicità modesta anche se superiore con erlotinib

Moore MJ, J Clin Oncol 2007; 25: 1960-6

CETUXIMAB E CARCINOMA COLON-RETTO AVANZATO

- Anticorpo monoclonale approvato per pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico esprime il recettore per l'epidermal growth factor in combinazione con irinotecan dopo fallimento di terapia citotossica contenente irinotecan (FDA e EMEA) o in monoterapia in pazienti che non tollerano l'irinotecan (FDA)

CETUXIMAB

(pts in progressione dopo irinotecan)

- Studio di fase II randomizzato in 329 pts in cui cetuximab associato a irinotecan (218 pts) è confrontato con cetuximab da solo (111 pts)
- RP: 22.9% vs 10.8%, $p = 0.007$; durata mediana risposte: 5.7 vs 4.2 mesi

Cunningham D, N Engl J Med 2004; 351: 337-45

CETUXIMAB

- Lo studio di fase III (CRYSTAL) è stato eseguito in 1217 pts e ha confrontato FOLFIRI + cetuximab vs FOLFIRI come prima linea di chemioterapia.
- Il cetuximab ha determinato un aumento della PFS (endpoint primario) statisticamente significativo (8.9 vs 8.0 mesi) rispetto al trattamento di controllo.

Van Cutsem E, Proc ASCO 2007; 25: 164s

CETUXIMAB

- Lo studio di fase III (EPIC) eseguito in 1298 pts già trattati con fluoropirimidine + oxaliplatino ha confrontato irinotecan + cetuximab vs irinotecan come seconda linea di chemioterapia.

- La OS (endpoint primario) era 10.7 vs 10.0 mesi (n.s.).
La PFS era significativamente superiore on cetuximab (4.0 vs 2.6 mesi) così come la qualità di vita (?)

Sobrero A, J Clin Oncol 2008; 26: 2311-2319

CETUXIMAB

- Lo studio di fase III eseguito in 572 pts dopo CT con oxaliplatino, irinotecan e fluoropirimidine ha confrontato cetuximab vs BSC come terza linea di chemioterapia
- La sopravvivenza a 1 anno (endpoint primario su cui era stato calcolato il campione considerando una \neq di almeno il 10%) era 21% vs 16% e la OS mediana era 6.1 vs 4.6 mesi, differenze ambedue statisticamente significative

Jonker DJ, et al. N Engl J Med 2007; 357: 2040-8

CETUXIMAB

Conclusioni

- I tre studi più importanti con il cetuximab hanno dimostrato un aumento statisticamente significativo della OS o della PFS rispetto ai trattamenti di controllo **ma tali risultati sono clinicamente irrilevanti**

e allora perché il SSN dovrebbe continuare a rimborsarlo?

FATTORI PREDITTIVI EFFICACIA CETUXIMAB

Grande enfasi ha ricevuto all'ultimo ASCO l'impatto del cetuximab sulla PFS in base all'espressione del K-ras

Tali risultati, ottenuti in un'analisi per sottogruppi nello studio di fase III eseguito in prima linea nel carcinoma colon-retto avanzato, possono solo essere generatori di ipotesi e non criteri di scelta dei trattamenti
(NECESSITA' DI VERIFICA IN STUDI PROSPETTICI RANDOMIZZATI)

PANITUMUMAB E CARCINOMA COLON-RETTO AVANZATO

- Anticorpo monoclonale umano che specificamente inibisce l'EGFR approvato per pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, esprime il recettore per l'epidermal growth factor, con malattia in progressione dopo regimi contenenti fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecan

PANITUMUMAB

Studio di fase III in 463 pts in 3-4 linea di CT che ha confrontato panitumumab (6 mg/kg ev ogni 14 giorni) vs BSC vs BSC

La PFS mediana (endpoint primario dello studio) era significativamente superiore con panitumumab (8 vs 7.3 settimane). La OS mediana era simile

Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-64

PERCHE' VALUTARE SE UN NUOVO FARMACCO E' UNA REALE INNOVAZIONE?

- sempre più spesso gli enti regolatori approvano nuovi farmaci (spesso non oncologici) sulla base della dimostrazione della superiorità rispetto al placebo ma non rispetto al trattamento standard o in uso nella pratica clinica

FARMACI APPROVATI CON STUDI VS PLACEBO

- erlotinib come II-III linea nel NSCLC
- antiemetici
- difosfonati
- fattori di crescita eritrocitari
- fattori di crescita granulocitari
- analgesici
- farmaci per stipsi da oppiacei

GARANTIRE L'APPROPRIATEZZA
PRESCRITTIVA

PERCHE' UNA PRESCRIZIONE APPROPRIATA? (1)

- I trattamenti antitumorali vengono spesso rapidamente implementati nella pratica clinica come conseguenza della presentazione dei risultati non solo su importanti riviste, ma anche sulla base della semplice presentazione di un abstract al congresso ASCO

PERCHE' UNA PRESCRIZIONE APPROPRIATA?

- Istruttivo è quanto successo con i taxani come terapia adiuvante del cr. mammella:
Nel 1998 sulla base della presentazione all'ASCO dello studio 9344 del Cancer and Leukemia Group B il loro uso si diffondeva rapidamente dal 5.2% prima al 23.6% dopo la presentazione (*Giordano SH et al. JNCI 2006; 98: 382-88*)

PERCHE' UNA PRESCRIZIONE APPROPRIATA?

Ragioni di ciò:

- l'ASCO richiama migliaia di oncologi
- i media riportano con risalto i risultati
- l'industria diffonde rassegne stampa

PERCHE' UNA PRESCRIZIONE APPROPRIATA?

RISULTATI:

Quanto descritto è avvenuto ben 5 anni prima della pubblicazione per esteso del lavoro sui taxani e prima della approvazione della FDA

PERCHE' UNA PRESCRIZIONE APPROPRIATA?

RISULTATI:

Questa politica oltre i potenziali benefici per i pazienti presenta molti rischi:

-molti risultati presentati a congressi possono cambiare anche in modo sostanziale nella successiva pubblicazione peer reviewed

- in alcuni casi i risultati non vengono neanche pubblicati

PERCHE' UNA PRESCRIZIONE APPROPRIATA? (2)

- Il rischio di ottenere risultati discordanti tra l'efficacia dimostrata dai nuovi farmaci nei RCT e l'effectiveness della pratica clinica è elevato

PERCHE' UNA PRESCRIZIONE APPROPRIATA? (3)

- Il costo dei trattamenti antitumorali innovativi è rilevante e non giustificato dai costi per lo sviluppo dei nuovi farmaci (Cox MC, J Clin Oncol 2004; 22: 962-63; Lancet Oncology 2006; 7: 444-445)

COSTO DEI FARMACI ANTITUMORALI: C'E' UN RAZIONALE?

(Cox MC, J Clin Oncol 2004; 22: 962-63)

Ipotesi: i farmaci che impiegano più tempo per essere approvati dalla FDA hanno un costo maggiore perché l'industria ha meno tempo per recuperare i costi per la ricerca e lo sviluppo del nuovo farmaco

Il costo medio per ciclo di 11 farmaci approvati più presto (53.9 mesi) rispetto agli 11 farmaci approvati più tardi (126.8 mesi) è di \$ 28,975 vs \$ 6,001.

COSTO DEI FARMACI ANTITUMORALI: C'E' UN RAZIONALE?

(Cox MC, J Clin Oncol 2004; 22: 962-63)

Ipotesi: i farmaci che hanno un mercato più ampio (data le indicazioni approvate) hanno un costo minore

Il costo di un mese di terapia con gemcitabina (\$ 1.591) approvata per il carcinoma del pancreas che negli USA nel 2003 ha colpito 30.700 pazienti è inferiore a quello dell'irinotecan (\$ 5.100) approvato per il carcinoma del colon-retto che ha colpito 147.500 pazienti.

COSTO DEI FARMACI ANTITUMORALI: C'E' UN RAZIONALE?

(Cox MC, J Clin Oncol 2004; 22: 962-63)

IL PREZZO DI UN NUOVO FARMACO E'
UNA VARIABILE INDIPENDENTE

CHE VIENE ATTRIBUITO IN BASE A QUANTO
LE INDUSTRIE FARMACEUTICHE REPUTANO
CHE IL MERCATO POSSA SOPPORTARE

PERCHE' UNA PRESCRIZIONE APPROPRIATA? (4)

- tale costo non è sostenibile da alcun sistema sanitario nazionale

PERCHE' UNA PRESCRIZIONE APPROPRIATA? (5)

Perché è una delle soluzioni (tra le tante) che permetteranno di utilizzare i farmaci innovativi in tutti i pazienti che ne possano trarre beneficio nella pratica clinica