

La 4^a Consensus Conference sulla terapia antiemetica organizzata congiuntamente dal MASCC e dall'ESMO si è tenuta a Copenaghen il 28 giugno u.s. Il panel era composto da 39 membri (contro i 23 della Consensus Conference precedente) di cui 22 dichiaravano di aver preso emolumenti dall'industria negli ultimi 3 anni e 17 di non averne ricevuti. Le raccomandazioni, pubblicate in forma di diapositive sul sito web del MASCC (di libero e semplice accesso), nonché la procedura con cui si è pervenuti a formularle, ci consentono di fare alcune importanti considerazioni utili a stimolare una riflessione sullo stato attuale della ricerca clinica nel campo degli antiemetici.

1. La ricerca indipendente dall'industria farmaceutica in questo settore è ormai ridotta al lumicino.

In particolare, se si escludono gli studi del Gruppo Italiano per la Ricerca sugli Antiemetici (IGAR), che hanno in qualche modo condizionato le linee guida sulla prevenzione dell'emesi ritardata da chemioterapie a base di cisplatino o di antracicline + ciclofosfamide in donne con cancro della mammella^{1,2}, la produzione scientifica indipendente si caratterizza per studi mal programmati, eseguiti con pochissimi fondi (spesso studi pilota), incapaci di dare risposta ai quesiti clinici ancora aperti nel campo della terapia antiemetica. Da questo punto di vista è paradigmatica la ricerca sull'olanzapina che blocca vari recettori coinvolti nell'induzione della nausea e del vomito da chemioterapia (i recettori 5-HT₃, D₁ e D₂, i muscarinici, gli H₁ e H₂, ecc.). L'olanzapina, farmaco ormai senza brevetto usato in psichiatria (si ricordi che l'ondansetron – zofran – era stato inizialmente sviluppato per la cura della schizofrenia), ha suscitato l'interesse di chi si occupa di antiemetici in seguito alla pubblicazione di risultati assai positivi, ma preliminari, in pazienti con nausea e vomito refrattari (v. la rubrica "Casi clinici" in CASCO 5 e 4, anche per riguardare i canoni di una corretta ricerca clinica sugli antiemetici). I risultati conseguiti con questi primi studi sembrano addirittura mostrare un'attività anti-nausea e, com'è noto, il controllo della nausea, soprattutto quella ritardata indotta da chemioterapia (ma anche da oppiacei, da interventi chirurgici, da radioterapia), è uno dei problemi irrisolti del trattamento antiemetico. Purtroppo l'interesse dell'industria farmaceutica a sviluppare questa molecola anche come antiemetico è stato nullo (brevetto scaduto). Pertanto gli studi indipendenti eseguiti per dimostrare l'efficacia, la tollerabilità e il ruolo dell'olanzapina rispetto ai farmaci antiemetici già disponibili sono stati mal pianificati, spesso non eseguiti in doppio-cieco (la nausea è un sintomo soggettivo e la conoscenza del trattamento cui il paziente è sottoposto

può influenzare i risultati) e con problemi metodologici rilevanti così da renderli non in grado di impattare sulle linee guida di Copenaghen.

Se veramente vogliamo fare gli interessi del paziente – che coincidono con quelli del SSN, dato il basso costo del farmaco – è necessario che l'AIFA finanzi uno o più trial i cui risultati potrebbero migliorare il controllo della nausea e del vomito e ridurre fortemente i costi del trattamento antiemetico (l'olanzapina costa pochissimo rispetto ai 5-HT₃ di seconda generazione ed ai nuovi NK1 antagonisti). Tra le raccomandazioni vi è un'unica diapositiva sull'olanzapina, in cui si consiglia il farmaco sulla base dell'unico studio di confronto disponibile tra olanzapina e metoclopramide nel controllare l'emesi refrattaria (*breakthrough emesis*), cioè la nausea ed il vomito insorto nonostante la somministrazione della miglior terapia antiemetica³. Anche questo studio (discusso in forma di abstract nella rubrica "Casi clinici" in CASCO 5, quando ancora non era stato pubblicato), purtroppo, presenta importanti limiti uno dei quali è che entrambi i farmaci venivano somministrati per via orale, mentre è noto che se un paziente presenta vomito o nausea intensa un trattamento di salvataggio va somministrato per via parenterale perché per via orale indurrebbe ancora più nausea o vomito.

Di conseguenza,

2. la Consensus Conference ha esaminato quasi soltanto i risultati di studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica.

Larga parte della discussione si è incentrata sui nuovi NK1 antagonisti (netupitant, commercializzato in una singola compressa associato al palonosetron, e rolapitant, al momento approvato solo dalla FDA).

Migliaia di pazienti sono stati coinvolti in studi di discutibile eticità (almeno 5) condotti per dimostrare quanto già era noto dal 2003 e cioè che l'aggiunta di un NK1 antagonista, l'aprepitant, a desametasone + un 5-HT₃ antagonista (l'ondansetron o il granisetron) aumenta la percentuale di risposte complete (no vomito né trattamento di salvataggio antiemetico) sia nei giorni 1 che nei giorni 2-5 e 1-5 dopo chemioterapia con cisplatino o con antracicline più ciclofosfamide, quest'ultima somministrata a donne affette da carcinoma della mammella. In questo editoriale, non vogliamo entrare nel merito del ruolo che hanno le agenzie regolatorie a livello internazionale (FDA ed EMA prima di tutte) nel pianificare insieme all'industria studi che servono solo a dimostrare ciò che è nell'interesse dell'industria farmaceutica (del resto non è da oggi che le riviste internazionali più serie quali

il *British Medical Journal* e il *JAMA* sostengono che le agenzie regolatorie, vivendo per il 70% del loro fatturato con i soldi che l'industria paga per esaminare i dossier dei nuovi farmaci, dipendono di fatto dall'industria farmaceutica), né del ruolo assolutamente secondario svolto ormai dai Comitati Etici, che, forse per mancanza di conoscenze specifiche, approvano studi non etici quali quelli sopra esposti. In questa sede, vogliamo invece parlare del paziente oncologico, arruolato in tali studi, che viene informato e firma il consenso. Se il consenso fosse davvero "informato", non riusciremmo ad immaginare quale paziente possa aver acconsentito a partecipare allo studio sapendo che la metà dei pazienti arruolati sarà sottoposto ad un trattamento antiemetico ormai desueto come la combinazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone, senza un NK1 antagonista, che determinerà un 10-20% di protezione in meno rispetto al regime antiemetico standard con cui sarebbe trattato se non partecipasse allo studio.

Vogliamo parlare del ruolo delle riviste scientifiche internazionali di maggior prestigio, fra le quali brilla di luce propria il *Lancet Oncology*, che ha pubblicato alcuni di questi lavori che, oltre ad essere non etici, non sembrano aggiungere nulla alle conoscenze precedenti. Si resta meravigliati a pensare che una costola del prestigioso *Lancet* si presti a tali operazioni.

Vogliamo parlare delle associazioni degli oncologi, e in particolare dell'ASCO (American Society of Clinical Oncology), che si prestano talora a veicolare messaggi di contenuto più pubblicitario che scientifico: si pensi che l'ASCO ha pubblicato un update delle linee guida sugli antiemetici ma non l'ha fatto sulle poche novità reali e di interesse per i pazienti (quali, ad esempio, il ruolo dell'aprepitant* nella prevenzione sia dell'emesi da cisplatino somministrato per più giorni consecutivi, come utilizzato nel cancro del testicolo, sia dell'emesi indotta da alte dosi di chemioterapia o da chemioterapia altamente emetogena nei bambini), ma ha pubblicato un update focused sul netupitant associato al palonosetron⁴. Speriamo che gli oncologi, che hanno il dovere di tutelare i loro pazienti (e il SSN), verifichino costantemente i contenuti scientifici dei messaggi che vengono loro inviati, senza dare importanza alla natura del mittente.

Fortunatamente nonostante tutti questi fuochi d'artificio le linee guida MASCC/ESMO concludono che nella prevenzione del vomito acuto indotto da cisplatino o antracicline più ciclofosfamide (in donne con carcinoma della mammella) è raccomandata una tripletta di antiemetici costituita da un 5-HT3 antagonista, desametasone e un NK1 antagonista (cioè aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant). È ovvio che difficilmente vedremo uno studio sponsorizzato dall'industria che confronti seriamente i tre diversi NK1 antagonisti che fino a prova contraria devono essere considerati un *me too* dell'aprepitant.

Per finire va aggiunto che quasi tutti i 5 studi sui nuovi

NK1 antagonisti hanno scelto come endpoint primario la risposta completa nei giorni 2-5, endpoint scorretto in quanto i risultati ottenuti nei giorni 2-5 dipendono dal risultato ottenuto nel giorno 1 dopo la somministrazione della chemioterapia che, a sua volta, dipende dalla profilassi dell'emesi acuta.

A Copenaghen si è discusso animatamente del ruolo degli NK1 antagonisti nella prevenzione della nausea e vomito acuto da carboplatino. Il carboplatino è classificato come un farmaco moderatamente emetogeno (e come tale rimane) ma con un rischio di nausea e vomito più elevato rispetto a quello dell'oxaliplatino, dell'irinotecan, e degli altri farmaci della stessa classe di emetogenicità. A sostenere l'utilità dell'aggiunta degli NK1 antagonisti al desametasone + 5-HT3 antagonista sono stati i risultati di analisi per sottogruppi non pianificate degli studi eseguiti con aprepitant, rolapitant e netupitant che dimostrano una tendenza ad una maggiore percentuale di risposte complete con l'aggiunta dell'NK1 antagonista. Inoltre c'era un unico studio eseguito in pazienti con carcinoma dell'endometrio, dell'ovaio o della cervice uterina, che dimostrava come l'aggiunta di aprepitant protegge più frequentemente le pazienti sottoposte a carboplatino più paclitaxel⁵. Purtroppo la risposta completa e l'assenza di vomito erano endpoint secondari di questo studio che era stato pianificato per dimostrare l'impatto di aprepitant sulle reazioni di ipersensibilità da paclitaxel (endpoint primario, non trovato significativamente differente nei due bracci di trattamento). Questo si è scoperto solo dopo la pubblicazione del lavoro per esteso perché l'abstract dell'ASCO poneva l'impatto sulla nausea e sul vomito come se fosse questo l'endpoint primario. Purtroppo nel mondo accademico accade anche questo. In conclusione, la Consensus Conference, pur con i legittimi dubbi di alcuni partecipanti, ha raccomandato che un NK1 antagonista sia associato ad un 5-HT3 antagonista ed al desametasone per prevenire l'emesi acuta da carboplatino.

Come anticipato sopra, la Consensus Conference ha raccomandato un NK1 antagonista nella prevenzione del vomito da cisplatino somministrato per più giorni consecutivi, per le alte dosi di chemioterapia in pazienti sottoposti poi a trapianto di midollo e nei bambini sottoposti a chemioterapia di alto potere emetogeno: questi sì che sono reali avanzamenti terapeutici!

Infine, la Consensus Conference ha introdotto le raccomandazioni per il trattamento o la prevenzione dell'emesi nei pazienti con carcinoma avanzato in cui il fenomeno è multifattoriale e il primo passo consiste nell'identificare e trattare se possibile le varie cause (occlusione intestinale, disonie fra cui l'ipercalemia, la gastroparesi, le metastasi cerebrali, e così via). Se l'emesi persiste è ragionevole proporre un trattamento antiemetico che, pur in assenza o quasi di studi controllati, è rappresentato dalla metoclopramide nei pazienti senza occlusione intestinale inoperabile, dalla combinazione di somatostatina + desametasone e ioscina butilbromuro se c'è occlusione intestinale, e da un antiemetico (non sono disponibili studi per raccomandarne uno in particolare) nel caso di emesi da oppiacei.

* Aprepitant è indicato per la prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena in adulti e adolescenti dai 12 anni.

Per concludere, occorre fare due considerazioni.

La prima, comune a molte altre linee guida, concerne la composizione del panel che prende decisioni. A nostro avviso sarebbe ora di evitare che soggetti con conflitti di interesse con l'industria prendano parte alla Consensus Conference. Da più parti si osserva che, però, in tal modo, verrebbero a mancare importanti expertise sull'argomento. A nostro avviso (evidence-based), la loro inclusione produce sicuramente bias e perdite di tempo, mentre la loro esclusione non produrrebbe danni irreparabili: è meglio un'eventuale minore precisione nelle raccomandazioni che l'ombra del sospetto aleggi intorno alle linee guida quando ad approvarle contribuiscono anche soggetti che hanno ricevuto benefici dall'industria. Dal sospetto alla sfiducia il passo è breve: ma la EBM non può permetterselo in quanto le linee guida costituiscono ormai uno strumento fondamentale della pratica clinica che regola anche i rapporti con i pazienti.

La seconda considerazione scaturisce dalla vivacità e dalle lungaggini delle discussioni durante i lavori della Consensus Conference, dovute a disaccordi circa la valutazione dei risultati di molti degli studi esaminati. Ma le divergenze di opinioni nascono da una cattiva ricerca, cioè da studi clinici che o sono intrinsecamente scorretti o i cui risultati non rispondono direttamente ai quesiti che sorgono dalla pratica clinica. Da una cattiva ricerca non possono nascere linee guida affidabili e raccomandazioni sufficientemente certe. Malgrado i nostri documenti che reclamavano a gran voce una maggior correttezza degli studi clinici, purtroppo nemmeno in questa Consensus Conference sono stati formulati appelli

per la conduzione di una ricerca clinica corretta che, unica, può rispondere ai quesiti che sorgono dalla pratica clinica. Segno che ormai la scientificità del processo con cui sono acquisiti i risultati non interessa quasi più a nessuno: predomina il marketing!

Enzo Ballatori
Fausto Roila

Bibliografia

1. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized, double-blind study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1248-53.
2. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol* 2013; 32: 101-6.
3. Navari RM, Nagy CK, Gray SE, et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1655-63.
4. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol* 2016; 34: 381-6.
5. Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, et al. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol* 2015; Dec 10, PMID: 26662632.