Pattern di utilizzo delle terapie orali nel carcinoma prostatico in Toscana: studio osservazionale retrospettivo basato su database amministrativi regionali

Autori:
Università di Pisa: Irma Convertino, Emiliano Cappello, MariaCristina DiGangi, Benedetta Huryk, Carmela Grillo, Matteo Fornai, Guido Bocci
Asl Toscana Nord Ovest: Giacomo Allegrini
ARS Toscana: Giulia Hyeraci, Giuseppe Roberto, Rosa Gini
Università degli Studi di Firenze: Sabrina Giometto, Ersilia Lucenteforte
Regione Toscana: Janette Monzillo

Domanda

Come si sono evoluti nel tempo i pattern di utilizzo delle terapie sistemiche orali per il cancro alla prostata in Toscana, con l'introduzione degli anti-androgeni di nuova generazione (apalutamide, enzalutamide, darolutamide) rispetto alla terapia orale precedente maggiormente utilizzata (abiraterone)? Qual è il profilo clinico dei pazienti? Vi sono differenze tra le aree vaste della Regione Toscana? Quali sono stati gli eventi avversi in acuto durante l'utilizzo di tali trattamenti che hanno portato ad una ospedalizzazione o accesso in pronto soccorso?

Contesto della domanda

Il tumore alla prostata rappresenta il secondo tumore più frequentemente diagnosticato negli uomini e la quinta causa di morte per cancro a livello globale, con circa 1,47 milioni di nuovi casi e quasi 400.000 decessi stimati nel mondo nel 2022. A causa del progressivo invecchiamento della popolazione, si prevede un ulteriore incremento dell'incidenza nei prossimi decenni [1].

Dopo il trattamento radicale della malattia localizzata (prostatectomia radicale o radioterapia), la recidiva biochimica, definita dall'innalzamento dei livelli di antigene prostatico specifico (PSA), si verifica in circa un terzo dei pazienti: nel 20–50% dei casi dopo prostatectomia e nel 30–40% dopo radioterapia.

La recidiva biochimica è definita, secondo criteri specifici, da un valore di PSA ≥ 0,2 ng/mL confermato da due misurazioni consecutive dopo prostatectomia oppure, dopo radioterapia, da un aumento del PSA ≥ 2 ng/mL oltre il valore nadir post-radioterapia (criterio di Phoenix). La valutazione comprende inoltre il tempo di raddoppiamento del PSA (PSADT): un PSADT rapido, generalmente ≤ 10 - 12 mesi, oppure un PSADT lento (> 12 mesi).

Sebbene non tutti i pazienti progrediscano verso forme cliniche avanzate, la recidiva biochimica comporta un aumento del rischio di progressione metastatica (circa un terzo dei casi) e di mortalità specifica per tumore della prostata [2].

Negli ultimi anni, il trattamento del carcinoma prostatico ha subito un'importante evoluzione grazie all'introduzione degli inibitori di seconda generazione del recettore degli androgeni (ARIs) — apalutamide, enzalutamide e darolutamide — indicati in associazione alla terapia di deprivazione androgenica (ADT), e all'impiego crescente dell'inibitore della sintesi androgenica abiraterone [3].

I trial clinici registrativi hanno ampiamente dimostrato l'efficacia di queste molecole. Apalutamide, nello studio SPARTAN, ha dimostrato in combinazione con ADT, una sopravvivenza mediana libera da metastasi (MFS) di 40,5 mesi rispetto ai 16,2 mesi con placebo (HR 0,28; IC 95% 0,23–0,35; p < 0,001) [4]. Enzalutamide, nello studio PROSPER, ha mostrato una MFS di 36,6 mesi rispetto ai 14,7 mesi con placebo (HR 0,29; IC 95% 0,24–0,35; p < 0,001) [5]. Darolutamide, nello studio ARAMIS, ha evidenziato una MFS di 40,4 mesi rispetto ai 18,4 mesi con placebo (HR 0,41; IC 95% 0,34–0,50; p < 0,001) [6]. Ulteriori trial (tra cui ARCHES, STRIVE, TERRAIN e PREVAIL) [7-10] hanno confermato i benefici clinici sia nel carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC) sia in quello resistente alla castrazione (mCRPC).

Parallelamente, anche per abiraterone esiste una solida ed estesa letteratura scientifica a supporto del suo impiego nei diversi contesti di malattia. Nel setting mHSPC, gli studi di fase III LATITUDE [11] e STAMPEDE [12] hanno dimostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale (OS) e sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS) con l'aggiunta di abiraterone (in associazione a prednisone/prednisolone) alla ADT. Nel setting CRPC, i trial registrativi COU-AA-301 [13], in pazienti già trattati con chemioterapia a base di docetaxel, e COU-AA-302 [14], in pazienti naïve alla chemioterapia, hanno evidenziato l'efficacia del farmaco, con un prolungamento clinicamente e statisticamente significativo della OS.

Alla luce di tali evidenze, le principali linee guida internazionali e nazionali (ASCO [15], NCCN [16], ESMO [17], AIOM [18]) raccomandano l'impiego diabiraterone, apalutamide, enzalutamide e darolutamide nei setting terapeutici in cui ne è stata dimostrata l'efficacia. Tuttavia, esistono precise differenze nelle indicazioni autorizzative in funzione dello specifico profilo clinico (**Tabella 1**):

- Carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC/M0 CRPC) ad alto rischio: in questa popolazione abiraterone non dispone di indicazione autorizzativa; il trattamento è riservato agli ARIs di seconda generazione (apalutamide, enzalutamide e darolutamide) sulla base dei rispettivi trial dedicati SPARTAN, PROSPER e ARAMIS.
- Carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC): le indicazioni per la terapia ormonale orale riguardano principalmente abiraterone ed enzalutamide.

Tabella 1
Indicazioni approvate e rimborsate SSN dei farmaci in studio

Farmaco	Indicazione	Approvazione EMA, *anno*	Rimborsabilità SSN, *anno*
Abiraterone (Zytiga)[1]	Indicato in associazione a prednisone o prednisolone per il trattamento del mCRPC, negli uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel	2011	2013
	Indicato in associazione a prednisone o prednisolone per: - il trattamento del mCRPC negli uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; - il trattamento del mCRPC negli uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.	2012	2014
	È indicato in associazione a prednisone o prednisolone per: - il trattamento del mHSPC di nuova diagnosi ad alto rischio negli uomini adulti, in associazione alla terapia di ADT; - il trattamento del mCRPC negli uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; - il trattamento del mCRPC negli uomini adulti la cui malattia è progredita durante o dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel.	2017	Non rimborsato secondo la determina AIFA del 2020*
Enzalutamide (Xtandi)	Trattamento di uomini adulti con mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel	2013	2014
	-Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel.	2014	2016
	-Trattamento di uomini adulti affetti da nmCRPC ad alto rischio; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel.	2018	2021
	-Trattamento di uomini adulti affetti da mHSPC, in associazione alla terapia di ADT; -Trattamento di uomini adulti affetti da nmCRPC ad alto rischio; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; -Trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel.	2021	2022
	- In monoterapia o in associazione alla terapia di ADT, per il trattamento di uomini adulti affetti da nmHSPC con recidiva biochimica ad alto rischio, non candidabili alla radioterapia di salvataggio; - In associazione alla terapia di ADT, per il trattamento di uomini adulti affetti da mHSPC - Per il trattamento di uomini adulti affetti da nmCRPC ad alto rischio; - Per il trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di ADT, per i quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata; - Per il trattamento di uomini adulti affetti da mCRPC, la cui malattia è progredita durante o dopo la terapia con docetaxel.	2024	2025
Apalutamide (Erleada)	In uomini adulti per il trattamento del nmCRPC ad alto rischio di sviluppare una malattia metastatica	2019	2019
	-Negli uomini adulti, per il trattamento del mHSPC, in associazione alla terapia di ADT; -Negli uomini adulti, per il trattamento del nmCRPC, ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica.	2020	2022
Darolutamide (Nubeqa)	Trattamento degli uomini adulti con nmCRPC che sono ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica	2020	2021
	Per il trattamento di uomini adulti affetti da: -mHSPC, in associazione a docetaxel e terapia di ADT; -nmCRPC, ad alto rischio di sviluppare malattia metastatica.	2023	2024
	Per il trattamento degli uomini adulti affetti da: -mHSPC, in associazione alla terapia di ADT; -NmCRPC, ad alto rischio di sviluppare una malattia metastatica; - mHSPC, in associazione a docetaxel e alla terapia di ADT	2025	2026

* Da marzo 2024 abiraterone è rimborsato a carico del SSN ai sensi della L. 648/1996 limitatamente all'associazione con docetaxel e ADT nei pazienti mHSPC ad alto volume".
[1] Dal 2021 abiraterone è fuori brevetto (off patent); il primo farmaco equivalente è stato autorizzato all'immissione in commercio.

Dal punto di vista della tollerabilità e della sicurezza, gli effetti avversi più frequentemente associati agli ARIs includono fatigue, ipertensione, cadute e fratture. In particolare, apalutamide si associa a un maggior rischio di rash cutaneo e ipotiroidismo; enzalutamide a convulsioni e ischemia cardiaca; darolutamide a fatigue, fratture ed epatotossicità [3]. Una metanalisi di trials randomizzati ha evidenziato, per enzalutamide, un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari, in particolare per infarto miocardico acuto (OR 3,11; IC95% 1,17–8,28; p=0,02), malattia coronarica (OR 8,33; IC95% 1,54–44,95; p=0,01) e ipertensione severa (OR 4,94; IC95% 1,11–22,06; p=0,04). Complessivamente, gli ARIs sono risultati associati a un aumento del rischio di ipertensione di qualsiasi grado, angina pectoris e infarto miocardico, con differenze tra i singoli principi attivi [19].

Va tuttavia considerato che nei trial clinici registrativi erano generalmente esclusi i pazienti con patologie cardiache clinicamente significative al basale. Ciò rende particolarmente rilevante il monitoraggio e la caratterizzazione di tali eventi nella popolazione non selezionata della pratica clinica reale (*real-world*).

In questo contesto, la scelta terapeutica può essere orientata dal profilo di sicurezza dei diversi trattamenti e dalle caratteristiche del singolo paziente, con particolare attenzione al rischio metabolico e cardiovascolare. L'analisi dei database amministrativi sanitari della regione Toscana consente di descrivere i pattern prescrittivi, valutare l'andamento dell'utilizzo dei nuovi ARIs rispetto ad abiraterone e stimare la frequenza degli eventi avversi che hanno comportato ospedalizzazione o accessi in pronto soccorso. Il protocollo di studio è stato registrato su HMA-EMA Catalogues (EUPAS1000001049).

Come siamo arrivati alla risposta

È stato condotto uno studio osservazionale, retrospettivo e descrittivo basato sui dati amministrativi sanitari della regione Toscana nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2016 e il 31 dicembre 2025. La coorte ha incluso tutti i soggetti residenti in Toscana, iscritti al Servizio Sanitario Regionale (SSR) e di età ≥ 18 anni, che avevano ricevuto almeno una dispensazione di uno dei farmaci in studio (abiraterone, apalutamide, enzalutamide o darolutamide) nella data indice. Sono stati esclusi i pazienti con meno di 24 mesi di storia informativa disponibile nell'anagrafe sanitaria prima della data indice (*look-back*).

Gli utilizzatori sono stati classificati come:

- **utilizzatori in 1ª linea**: soggetti con prima dispensazione del farmaco indice e nessuna dispensazione di uno qualsiasi degli altri farmaci in studio nel *look-back*;
- **utilizzatori no first: soggetti** con prima dispensazione del farmaco indice e almeno una dispensazione precedente di uno degli altri farmaci in studio nel *look-back*.

L'esposizione ai trattamenti orali in studio è stata definita mediante i codici ATC nei flussi di dispensazione della farmaceutica territoriale e diretta.

Il follow-up si estendeva dalla data indice fino al 31 dicembre 2025, oppure fino alla data di decesso, trasferimento fuori regione, perdita al follow-up, interruzione del trattamento o *switch* verso altri farmaci antitumorali. Sono state condotte analisi descrittive degli utilizzatori in 1ª linea riguardanti il profilo demografico e clinico - età, sesso, area vasta centro (CE), Nord-Ovest (NO) e Sud-Est (SE) – le comorbidità al basale, i trattamenti concomitanti i pattern di trattamento e gli eventi avversi.

Le comorbidità considerate comprendevano ipertensione, cardiopatia ischemica, infarto miocardico, aritmie, angina, ictus ischemico o emorragico, attacco ischemico transitorio, scompenso cardiaco, dislipidemia, diabete mellito e insufficienza renale cronica. I trattamenti concomitanti, almeno due dispensazioni nei 12 mesi precedenti la data indice, comprendevano corticosteroidi, antianginosi, antitrombotici, ipolipemizzanti, antidiabetici e bifosfonati.

I risultati sono presentati come frequenze assolute e percentuali; mediana e intervallo interquartile (IQR). È stata descritta la distribuzione degli utilizzatori per anno di calendario (2016–2025) e per area vasta.

Sono stati identificati 5.437 soggetti iscritti al SSR con un periodo di osservazione sovrapposto al periodo di studio (2016-2025). Dopo la verifica dell'anagrafe sanitaria, della coincidenza dei periodi di osservazione e il filtro per età (≥ 18 anni alla data indice), la popolazione finale analizzata è risultata di 5.167 soggetti.

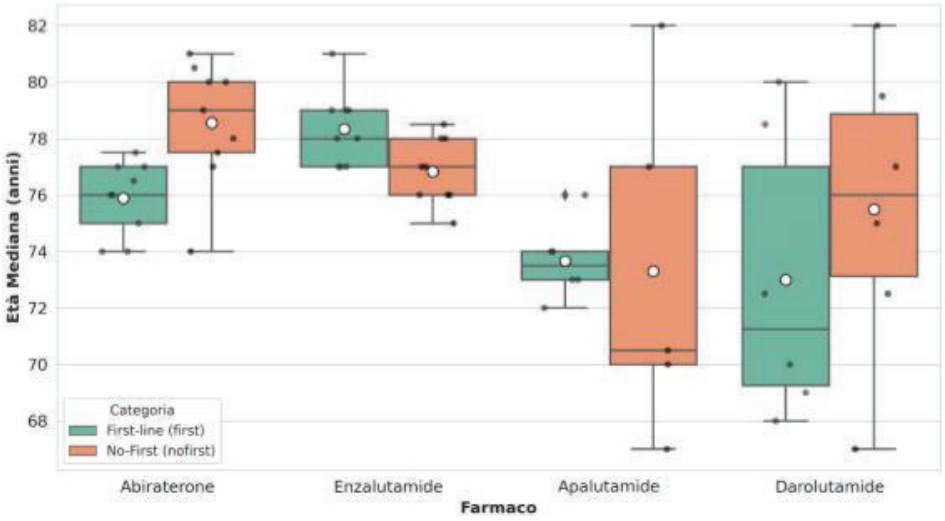
La distribuzione del farmaco è la seguente:

- abiraterone: 2.577 utilizzatori, di cui l'84% in 1ª linea e il 16% linee no first;
- enzalutamide: 2.309 utilizzatori, di cui il 72% in 1ª linea e il 28% linee no first;
- apalutamide: 663 utilizzatori, di cui il98% in 1ª linea e 2% linee no first;
- darolutamide: 183 utilizzatori, di cui 91% in 1ª linea e 9% linee no first.

Poiché alcuni pazienti possono aver ricevuto più un farmaco in studio durante il periodo osservato, la somma degli utilizzatori per singolo principio attivo può superare il numero totale dei soggetti inclusi nella coorte.

I pazienti trattati con le molecole di più recente introduzione (apalutamide e darolutamide) presentano un'età mediana in 1ª linea inferiore (~73 anni) rispetto ai farmaci introdotti precedentemente, con età mediana compresa tra circa 76 e 78 anni. (**Figura 1**).

Figura 1
Età mediana negli utilizzatori first e no-first per i quattro farmaci in studio



Età mediana per linea di trattamento e per ciascun farmaco in studio

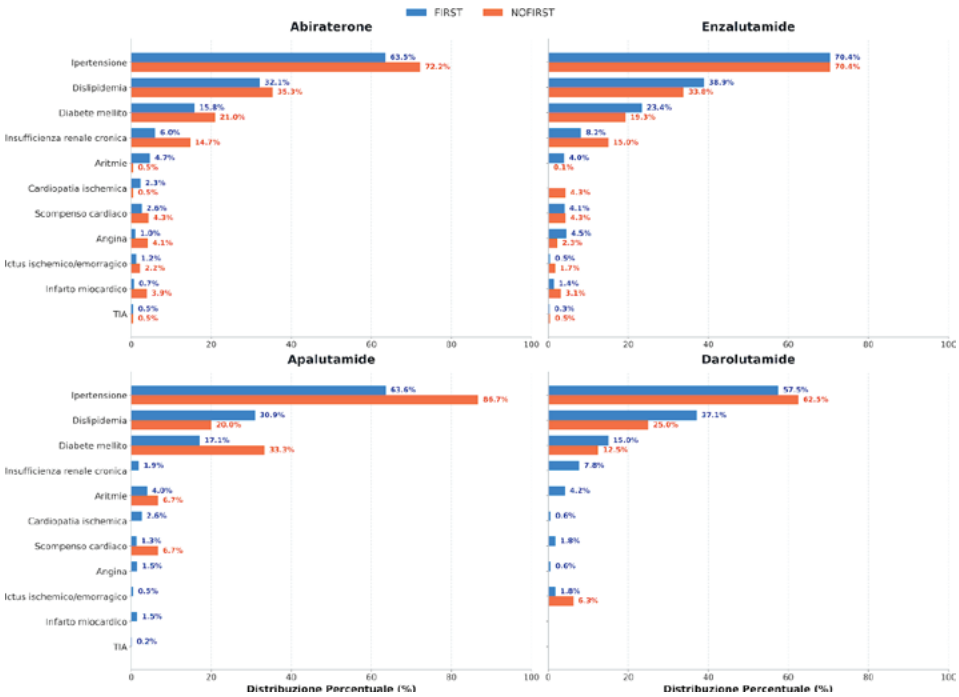
Per quanto riguarda le caratteristiche al baseline, si osserva che i corticosteroidi e gli antitrombotici risultano tra i farmaci concomitanti più frequentemente dispensati in tutte e quattro le coorti, con una prevalenza generalmente maggiore negli utilizzatori in linee no first. Per abiraterone, l'associazione con deltacortene 5mg due volte al giorno è prevista dalla scheda tecnica.

Tra le comorbilità considerate, le più rappresentate sono l'ipertensione e le dislipidemie. La distribuzione delle comorbilità risulta sostanzialmente simile negli utilizzatori in 1ª linea per tutti e quattro i farmaci in studio (**Figura 2**).

La distribuzione per area vasta degli utilizzatori in 1ª linea (n = 4.634) ha mostrato che l'area vasta Centro raccoglie la quota maggiore, pari al 43% (1.981 pazienti), seguita dalla Nord-Ovest con il 34% (1.574 pazienti) e dalla Sud-Est con il 23% (1.079 pazienti).

Osservando la ripartizione geografica per singolo farmaco, abiraterone presenta quote simili nell'area vasta Nord-Ovest (40%) e nella Centro (39%), mentre nella Sud-Est risulta utilizzato nel 21% dei casi. Enzalutamide è il più utilizzato nell' area vasta Centro(48%), con quote simili invece nella Nord-Ovest (28%) e nella Sud-Est (25%). Apalutamide è il più utilizzato nell' area vasta Centro (42%), seguito dalla Nord-Ovest (33%) e dalla Sud-Est (26%) Darolutamide è più utilizzato nell' area vasta Centro (41%), seguito dalla Sud-Est (36%) e dalla Nord-Ovest (23%).

Figura 2
Comorbilità negli utilizzatori in 1ª linea e linee no first per i farmaci in studio

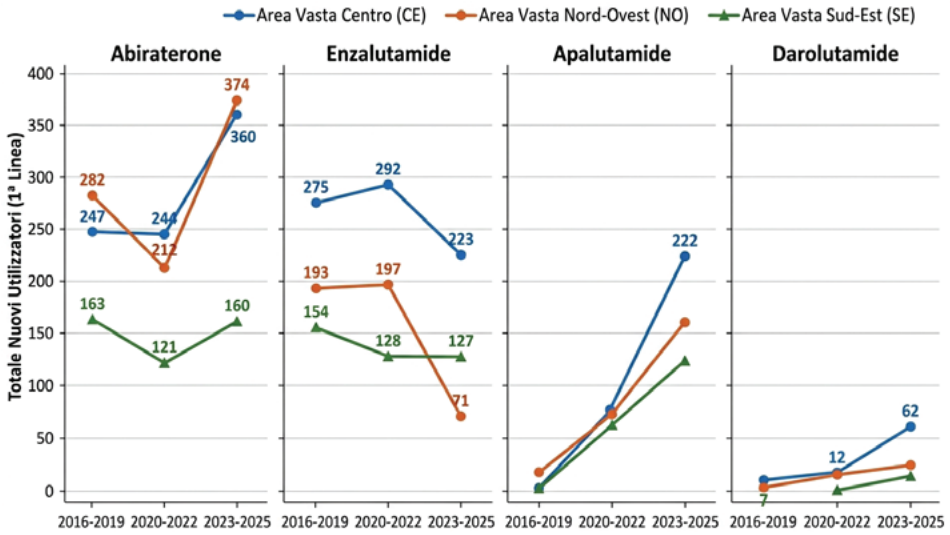


Le comorbidità sono state ottenute utilizzando algoritmi basati sulle informazioni registrate in uno o più flussi attraverso le terminologie di codifica ICD-9-CM per le diagnosi e i codici ATC per i farmaci utilizzati come proxy di patologia nei 24 mesi.

Abiraterone in 1ª linea presenta un trend in costante e progressivo aumento in tutte e tre le aree vaste, raggiungendo il valore massimo nel triennio 2023–2025 (308 pazienti in area vasta CE, 371 in NO, 160 in SE). Tale incremento è coerente con gli indirizzi di politica farmaceutica della Regione Toscana: a partire dal 2023, infatti, le direttive di budget e gli indicatori di monitoraggio prescrittivo regionali hanno introdotto una raccomandazione specifica per i farmaci per il carcinoma prostatico, fissando un target prescrittivo pari ad almeno il 70% di pazienti trattati con abiraterone sul totale dei trattati con terapie orali per tale patologia. Questa misura è stata adottata in seguito alla scadenza brevettuale del principio attivo abiraterone e alla disponibilità dei relativi farmaci generici, con l'obiettivo di favorire la sostenibilità economica e il rapporto costo-efficacia nell'ambito del SSR. Enzalutamide ha registrato il picco di utilizzo nel triennio 2020–2022, con292 pazienti nell' area vasta Centro, 193 nella Nord-Ovest e 128 nella Sud-Est, seguito da una flessione nel periodo 2023–2025 (223 in CE, 71 in NO, 127 in SE). Coerentemente con le rispettive date di immissione

in commercio, apalutamide e darolutamide mostrano un incremento dell'utilizzo a partire dal triennio 2020–2022, che prosegue nel 2023–2025. In tale periodo, il numero di utilizzatori in prima linea raggiunge222 nella Centro, 159 nella Nord-Ovest e 123 nella Sud-Est per apalutamide, e 62 nella Centro, 48 nella Nord-Ovest e 57 nella Sud-est per darolutamide nelle aree vaste CE, NO e SE. (**Figura 3**).

Figura 3
Trend negli anni (2016-2025) degli utilizzatori in 1ª linea per area vasta



Distribuzione numerica degli utilizzatori in 1ª linea negli anni 2016-2025 per farmaco e area vasta

Si osserva una lieve riduzione dell'età mediana in 1ª linea in tutte le aree vaste dal 2016 al 2025: nell'area vasta Centro passa da 77,1 a 75,3 anni; nella Nord-Ovest da 78,1 a 75,3 anni; nella Sud-Est da 78,0 a 75,3 anni. Nel triennio 2023–2025, l'età mediana converge a 75,3 anni in tutte e tre le aree.

La prevalenza delle comorbilità negli utilizzatori in 1ª linea per area vasta conferma l'ipertensione come condizione più frequente, interessando il 67% dei pazienti nell' area vasta Centro, il 66% nella Nord-Ovest e il 65% nella Sud-Est. La dislipidemia è presente nel 33% (CE), 35% (NO) e 37% (SE) della coorte. Il diabete mellito è stato rilevato nel 17% dei pazienti della Centro, 22% nella Nord-Ovest e 16% nella Sud-Est. L'insufficienza renale cronica è presente nel 6% dei pazienti della Centro e della Nord-Ovest e nel 9% della Sud-Est.

Le patologie cardiovascolari considerate (aritmie, cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, angina, ictus e infarto miocardico) mostrano una distribuzione omogenea sul territorio regionale, negli utilizzatori in 1ª linea, con frequenze individuali inferiori al 6%. Anche i trattamenti concomitanti presentano una distribuzione simile nelle tre aree vaste: antitrombotici 43% nella Centro, 48% nella Nord-Ovest e 48% nella Sud-Est; ipolipemizzanti (34% CE, 33% NO, e 31% SE), corticosteroidi (30% CE, 29% NO e 26% SE) e antidiabetici (16% CE, 21% NO e 15% SE)

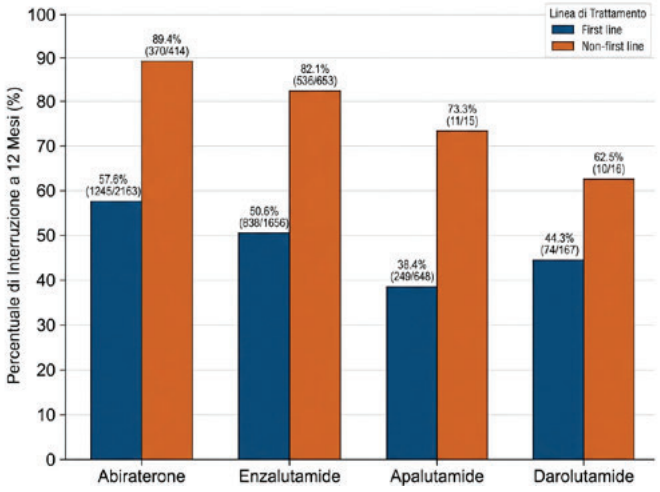
Gli eventi di *switch* verso un altro farmaco in studio o verso altri farmaci chemioterapici (classe ATC L01) sono stati rilevati nei 12 mesi successivi alla data indice. Per abiraterone, enzalutamide e apalutamide gli utilizzatori dei farmaci in linee no first mostrano una frequenza di passaggio superiore rispetto ai pazienti in 1ª linea. Il tasso di *switch* nelle linee no first è quasi il doppio, o superiore, rispetto alla 1ª linea (27.8% vs 17.5% per abiraterone, 19.9% vs 9.8% per enzalutamide, 13.3% vs 6.2% per apalutamide). Per darolutamide, i tassi di *switch* risultano simili tra la 1ª e le linee no first (circa il 18%), tuttavia, il dato si basa su una numerosità molto limitata, pari a 3 casi su 16 utilizzatori nelle linee no first. Il dettaglio sulla tipologia di farmaci verso cui avviene lo *switch* ha mostrato che, in tutte e quattro le coorti, la maggior parte degli *switch* sia in 1ª linea sia in linee no first, avviene verso altri agenti chemioterapici (ATC L01). Questo dato è compatibile con un utilizzo più frequente di tali opzioni nelle fasi avanzate della malattia, potenzialmente in presenza di progressione, ma i dati amministrativi non consentono di attribuire con certezza la motivazione clinica del cambiamento terapeutico. È interessante notare che non si osserva una quota di switch da enzalutamide ad abiraterone, poiché nella pratica oncologica è noto il limitato beneficio dell'impiego sequenziale di abiraterone dopo un ARI di seconda generazione (**Tabella 2**).

Sono state inoltre valutate l'interruzione del farmaco indice (*discontinuation*), definita come l'assenza di ulteriori dispensazioni a partire dall'ultima registrata, al termine della copertura stimata dalla confezione (28 giorni), maggiorata di un periodo di tolleranza (*grace period*) di 56 giorni, e la ripresa del trattamento tra i discontinuatori (*discontinuers),* considerando coloro che presentavano una dispensazione di uno dei farmaci in studio successiva al *grace period*. Abiraterone ed enzalutamide mostrano percentuali superiori all'80% negli utilizzatori in linee no first, rispetto al 50-60% nella prima linea. Per apalutamide e darolutamide, il trend è simile, con percentuali di interruzione nelle linee no first rispettivamente del 73% (11/15) e del 63% (10/16), a fronte di valori inferiori al 45% in 1ª linea. La numerosità delle coorti di apalutamide e darolutamide nelle linee no first è tuttavia molto limitata (**Figura 4**).

Tabella 2
Eventi di *switch* per farmaco e linea

Farmaco	Dettaglio switch	Prima linea (n)	Linee no first (n)
Abiraterone	**Totale utilizzatori**	**2.163**	**414**
	verso Apalutamide	2	3
	verso Enzalutamide	62	12
	verso Darolutamide	1	0
	verso Altri oncologici (ATC L01)	314	100
	Totale Switch	**379**	**115**
Enzalutamide	**Totale utilizzatori**	**1.656**	**653**
	verso Apalutamide	2	1
	verso Altri oncologici (ATC L01)	161	12
	Totale Switch	**163**	**130**
Apalutamide	**Totale utilizzatori**	**648**	**15**
	verso Enzalutamide	5	1
	verso Darolutamide	3	0
	verso Altri oncologici (ATC L01)	32	1
	Totale Switch	**40**	**2**
Darolutamide	**Totale utilizzatori**	**167**	**16**
	vs Enzalutamide	1	0
	vs Altri oncologici (L01)	29	3
	Totale Switch	**30**	**3**

Figura 4
Distribuzione delle interruzioni del farmaco indice a 12 mesi

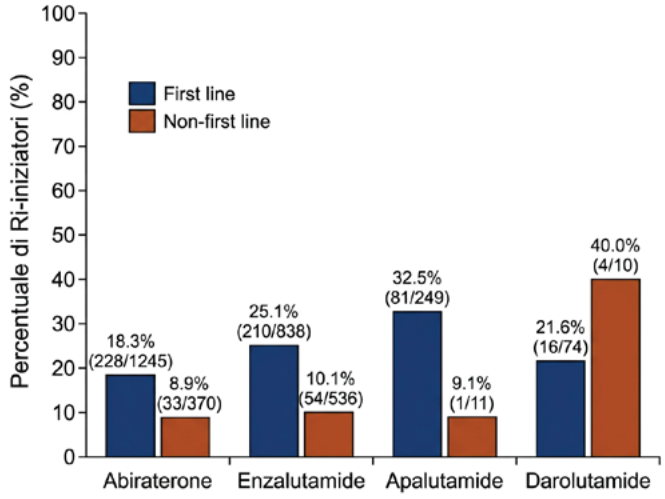


La distribuzione percentuale è stata calcolata sul totale degli utilizzatori per ciascuna linea per farmaco

Per abiraterone, enzalutamide ed apalutamide, i pazienti in 1ª linea classificati come *discontinuers* sono più propensi a riprendere una terapia tra quelle di interesse rispetto a quelli nelle linee no first. In particolare, in 1ª linea, circa un terzo dei pazienti che interrompono apalutamide e circa un quarto di quelli che interrompono enzalutamide riprendono un trattamento, a fronte di percentuali più basse nelle linee no first (circa il 9-10%). Darolutamide mostra una tendenza inversa, con una percentuale maggiore di ripresa del trattamento nelle linee no first (40%). Anche in questo caso, il dato si basa su una numerosità molto ridotta, pari a 4 utilizzatori su 10.

Queste osservazioni suggeriscono che, soprattutto per abiraterone ed enzalutamide, le due coorti più numerose, 20% circa di interruzioni in 1ª linea, sono interruzioni temporanee. Le possibili cause includono tossicità o patologie intercorrenti (es. complicanze cardiovascolari) che necessitano la temporanea sospensione del trattamento farmacologico. Tuttavia, i database amministrativi non consentono di confermare la motivazione clinica della sospensione o della ripresa (**Figura 5**).

Figura 5 Distribuzione dei soggetti *discontinuers* che riprendono un trattamento

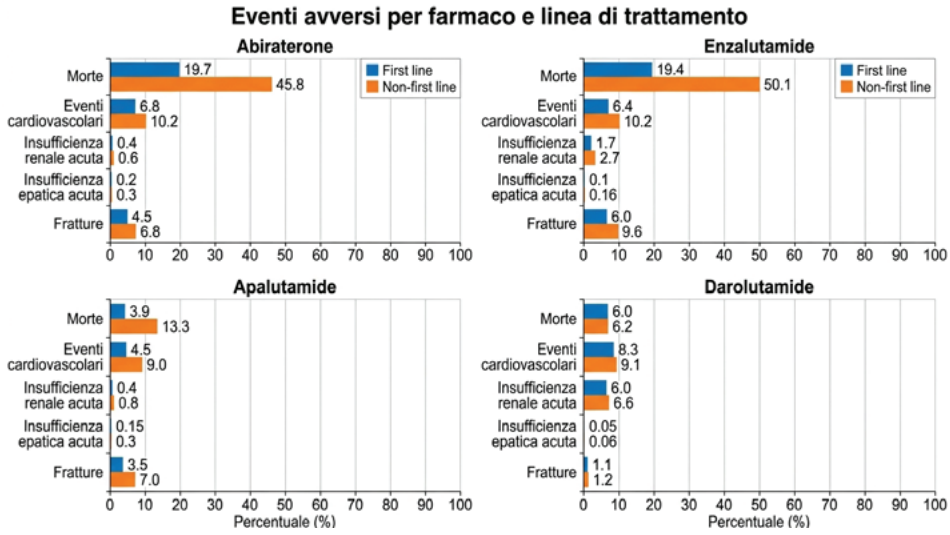


La distribuzione percentuale è stata calcolata sul totale degli interruttori per ciascuna linea per farmaco

Gli eventi avversi sono stati rilevati dalle ospedalizzazioni, attraverso le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), e dagli accessi in pronto soccorso nei 12 mesi di follow-up. Gli eventi considerati comprendevano infarto miocardico acuto, ictus, scompenso cardiaco, angina, aritmie, insufficienza renale acuta, insufficienza epatica acuta e fratture.

Abiraterone ed enzalutamide mostrano un profilo di sicurezza pressochè simile, sia in 1ª linea sia in linee no first, per tutti gli eventi osservati. Per apalutamide e darolutamide si registrano frequenze inferiori di eventi, ma il ridotto numero di utilizzatori, il tempo di osservazione più breve e l'assenza di un'analisi comparativa adeguata non consentono di interpretare tale differenza come indicativa di una maggiore sicurezza (**Figura 6**).

Figura 6
Eventi avversi che hanno comportato ospedalizzazione o accessi in pronto soccorso



La distribuzione percentuale degli eventi avversi in acuto è stata calcolata sul totale degli utilizzatori per ciascuna linea per farmaco

Risposta

Tra il 2016 e il 2025 sono stati inclusi 5.167 pazienti toscani con carcinoma prostatico trattati con terapie orali (abiraterone, enzalutamide, apalutamide e darolutamide), la maggior parte dei quali in 1ª linea. I trattati con le molecole più recenti (apalutamide e darolutamide) mostrano un'età mediana inferiore in 1ª linea (~73 anni). Le comorbilità al basale (ipertensione ~60–70%, dislipidemie ~30–38%) e i farmaci concomitanti risultano simili tra le quattro coorti in 1ª linea. L'Area Vasta Centro raccoglie la quota maggiore di utilizzatori in 1ª linea (43%), seguita da Nord-Ovest (34%) e Sud-Est (23%), evidenziando un uso differenziato dei singoli farmaci tra territori. Si osserva un netto incremento prescrittivo di abiraterone nel triennio 2023–2025 in tutte le aree, guidato dalla raccomandazione regionale del 2023 che ha fissato un target di utilizzo del 70% per abiraterone generico a tutela della sostenibilità economica. La maggior parte degli switch avviene verso la chemioterapia, riconducibile a progressione di malattia. Circa il 20% dei pazienti in 1ª linea che interrompono abiraterone ed enzalutamide riprende successivamente la terapia, indicando che una quota consistente delle sospensioni è solo temporanea (es. dovuta a tossicità gestibili).

Abiraterone ed enzalutamide mostrano un profilo di sicurezza reale sovrapponibile. I tassi inferiori di eventi avversi registrati per apalutamide e darolutamide non indicano una maggiore sicurezza, ma dipendono dalla minore numerosità e dal minor tempo di osservazione. L'analisi real-world è condizionata dalle differenti date di rimborsabilità SSN e dall'assenza nei dati amministrativi di variabili cliniche chiave (es. volume e classe di rischio). Sono necessari studi comparativi diretti e aggiustati per caratteristiche cliniche per definire il ruolo delle singole molecole nei diversi sottogruppi di rischio in Toscana.

Riferimenti bibliografici

1. Elizabeth J. Schafer, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, Isabelle Soerjomataram, Alberto Briganti, William Dahut, Freddie Bray, Ahmedin Jemal. Recent Patterns and Trends in Global Prostate Cancer Incidence and Mortality: An Update. European Urology, Volume 87, Issue 3, 2025, Pages 302-313, ISSN 0302-2838. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.11.013.

2. Simon NI, Parker C, Hope TA, Paller CJ. Best Approaches and Updates for Prostate Cancer Biochemical Recurrence. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022 Apr;42:1-8. doi: 10.1200/EDBK_351033.

3. EMA. https://www.ema.europa.eu/en/medicines. Accesso 31 marzo 2026.

4. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al.; SPARTAN Investigators. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378(15):1408-1418. doi:10.1056/NEJMoa1715546.

5. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2018;378(26):2465-2474. doi:10.1056/NEJMoa1800536.

6. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med. 2020;383(11):1040-1049. doi:10.1056/NEJMoa2001342.

7. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol. 2019;37(32):2974-2986. doi:10.1200/JCO.19.00799.

8. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: the STRIVE trial. J Clin Oncol. 2016;34(18):2098-2106. doi:10.1200/JCO.2015.64.9285.

9. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016;17(2):153-163. doi:10.1016/S1470-2045(15)00518-5.

10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al.; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-433. doi:10.1056/NEJMoa1405095.

11. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev B, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017;377(4):352-360. doi:10.1056/NEJMoa1704174.

12. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Getting Started on Androgen-Deprivation Therapy. N Engl J Med. 2017;377(4):338-351. doi:10.1056/NEJMoa1702901.

13. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005. doi:10.1056/NEJMoa1014618.

14. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. N Engl J Med. 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoa1208400.

15. Virgo KS, Rumble RB, Talcott JA, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39(11):1274-1305. doi:10.1200/JCO.20.03256.

16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 2.2025. Available from: https://www.nccn.org.

17. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-1134. doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011.

18. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). *Linee Guida Carcinoma della Prostata*. Edizione 2023-2024. Reperibile su: https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/.

19. Zhou S, Alerasool P, Kishi N, Joshi H, Sahni G, Tsao CK. Cardiovascular Toxicity Associated With Androgen Receptor Axis-Targeted Agents in Patients With Prostate Cancer: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin Genitourin Cancer. 2024 Jun;22(3):102066. doi: 10.1016/j.clgc.2024.102066.