

**SOMMARIO**

■ <b>INTRODUZIONE</b> Tumori rari: il rischio è che divengano malattie neglette	<i>di Paolo Casali</i>	<b>5</b>
■ <b>CAPITOLO 1</b> La definizione di «rari» deve tenere conto dell'incidenza ovvero dei nuovi casi diagnosticati e registrati ogni anno	<i>di Paolo Casali</i>	<b>8</b>
■ <b>CAPITOLO 2</b> Neoplasie rare: le difficoltà sul piano diagnostico, il ruolo del patologo e l'importanza delle reti dedicate	<i>di Angelo Paolo Dei Tos</i>	<b>11</b>
■ <b>CAPITOLO 3</b> La metodologia della ricerca clinica nei tumori rari: da monolite a strumento adattabile in corso d'opera	<i>di Paolo Bruzzi</i>	<b>12</b>
■ <b>CAPITOLO 4</b> La ricerca transazionale a caccia delle alterazioni molecolari capaci di migliorare diagnosi e terapia	<i>di Maurizio D'Incalci</i>	<b>15</b>
■ <b>CAPITOLO 5</b> Farmaci tra accesso e sostenibilità: il punto d'equilibrio deve scaturire dalla concertazione tra Ssn e imprese	<i>di Filippo de Braud</i>	<b>17</b>
■ <b>CAPITOLO 6</b> L'impatto dei nuovi farmaci nella cura dei tumori rari: il caso esemplare del carcinoma midollare della tiroide	<i>di Lisa Licitra e Roberta Granata</i>	<b>18</b>
■ <b>CAPITOLO 7</b> Accesso ai nuovi farmaci: prove di farmacoeconomia per trovare il miglior valore soglia di costo-efficacia	<i>di Ornella Gonzato</i>	<b>21</b>
■ <b>CAPITOLO 8</b> Il ruolo e le aspettative delle associazioni dei pazienti: parlano Favo, Associazione Paola e Associazione Gist	<i>di Francesco De Lorenzo, Ornella Gonzato e Anna Costato</i>	<b>24</b>

Il no. 240RE  
**Sanità**  
 direttore responsabile  
 ELIA ZAMBONI  
 coordinatore editoriale  
 Roberto Turno  
 Allegato al n. 39  
 del 23-29 ottobre 2012  
 reg. Trib. Milano n. 679 del 7/10/98



INTRODUZIONE

# Tumori rari: il rischio è che divengano malattie neglette

di Paolo Casali \*

**N**on tutti i tumori hanno la stessa frequenza. Ve ne sono alcuni, pochi, che sono frequenti, noti anche come *big killer*: si tratta, in particolare, delle neoplasie di polmone, mammella, colon, prostata. Ve ne sono poi altri, molti, assai meno frequenti: i tumori rari. Poiché si tratta di decine di neoplasie, esse sono rare singolarmente, ma non nel loro insieme. Costituiscono infatti il 20% dei nuovi casi di tumore.

Alcuni tumori rari risultano guaribili nella maggior parte dei casi, altri meno. Questo avviene anche nel caso dei tumori frequenti. Molto dipende dal tipo di tumore e dai progressi dell'oncologia nella specifica neoplasia. Quale dunque la differenza? Le malattie rare, anche quelle non oncologiche, comportano maggiori difficoltà nella decisione clinica, nell'organizzazione dell'assistenza, nella ricerca, anche quando le probabilità di guarigione sono di per sé elevate. Il rischio è che divengano malattie neglette, per un difetto di attenzione causato dallo scarso numero di pazienti. Ciò può anche riguardare il mercato, in particolare quello dei farmaci. Si parla perciò di farmaci orfani per indicare i medicinali che trovano indicazione nelle malattie rare. La scarsità di mercato può limitare l'interesse delle aziende farmaceutiche a sviluppare questi farmaci, penalizzando i pazienti portatori di malattie rare.

Per questo sono state prodotte regolamentazioni specifiche per i farmaci orfani, che tendono a incentivarne lo sviluppo da parte delle aziende, mediante agevolazioni nell'iter regolatorio e una maggiore durata dell'esclusività di mercato. L'impatto di tali norme è stato notevole, a partire dal 1983 negli Stati Uniti e dal 2000 nell'Unione europea. Esse hanno segnato una grande vittoria della comunità delle malattie rare. Più di sessanta farmaci orfani sono stati approvati per uso clinico nell'Unione europea negli ultimi dodici anni, a fronte di oltre 800 farmaci in sviluppo qualificati come farmaci orfani. Certo queste regole non risolvono tutti i problemi. Anche per quanto riguarda i farmaci, resta in ogni caso la mag-

giore difficoltà a generare "evidenza". Se la ricerca clinica è più complessa, perché è più difficile effettuare studi clinici con un'adeguata casistica (cioè con un'adeguata rilevanza statistica), il rischio in cui può incorrere un'azienda farmaceutica sarà quello di non riuscire a ottenere l'approvazione regolatoria per un difetto di evidenza di buona qualità. In ogni caso, gli investimenti a monte saranno stati comunque elevati, come del resto avviene per lo sviluppo di qualsiasi nuovo farmaco. In mancanza di approvazione, anche i vantaggi consentiti dalla normativa sui farmaci orfani non si possono attuare.

Ma il problema delle malattie rare, e dei tumori rari, non è solo quello dei farmaci. Se la ricerca clinica è difficile, l'evidenza tende a essere più debole in ogni ambito del trattamento. Ciò determina, nel complesso, una maggiore incertezza clinica nell'approccio alla decisione nei casi rari. A ciò si aggiunge il fatto che anche l'esperienza è meno diffusa sul territorio. Solo alcuni centri (i centri di riferimento o i centri di eccellenza) tendono a maturare un *expertise* adeguato su singole malattie rare. Accedere a queste strutture, però, non è facile, dato che i centri sono pochi e spesso lontani dalla residenza del paziente, il che determina una migrazione sanitaria. Inoltre, le risorse del centro sono, quasi per definizione, insufficienti rispetto alla domanda, dato che quest'ultima tende a concentrarsi su un'unica struttura. Questo sistema determina meccanismi di razionamento implicito delle risorse, con potenziali disparità significative nell'accesso alle cure. In aggiunta, la qualità di cura quotidiana nel centro di eccellenza potrebbe risultare compromessa, dato che la struttura sarà spesso congestionata e quindi meno in grado di soddisfare l'infinita richiesta di attenzione di ogni paziente oncologico.

La migrazione sanitaria e le disparità di trattamento sono di fatto le conseguenze più negative di cui possono soffrire i pazienti affetti da malattie rare, che nel complesso sono almeno 5mla e riguardano più del 5% della popolazione. Rispetto alle malattie rare, i tumori rari hanno l'ipotetico vantaggio di appartenere a una malattia, il cancro, ad altissima incidenza

\* Responsabile della Struttura semplice dipartimentale di Oncologia medica dei tumori mesenchimali dell'adulto della Fondazione Irccs - Istituto nazionale dei tumori, Milano

globale, che riceve il massimo di attenzione da parte dei sistemi sanitari. E tuttavia questo vale di più per i *big killer* e per i tumori a incidenza intermedia, ma assai meno per i tumori rari. Questi ultimi patiscono, quindi, in gran parte, gli stessi problemi di cui soffrono le malattie rare in genere.

In Italia, inoltre, a differenza di quanto accade in Europa e nel resto del mondo, i tumori rari non sono inclusi nell'elenco nazionale delle malattie rare. Il secondo capitolo del documento comprende pochissimi tumori pediatrici e alcune condizioni che predispongono alle neoplasie, ma la quasi totalità dei tumori rari risulta esclusa. Ciò fu originariamente determinato dal fatto che l'elenco mirava a esentare dal ticket le malattie rare e tutti i tumori erano già esenti. Attualmente l'elenco viene però usato per altre finalità, a esempio per le norme sulla rimborsabilità dei farmaci *off label* o per i finanziamenti della ricerca. Posto che le regole riguardanti malattie rare non oncologiche e tumori rari potrebbero anche differire tra loro, almeno concettualmente l'Italia dovrebbe attribuire ai tumori rari lo *status* di malattia rara, come avviene già in tutto il mondo.

Del resto, tra i farmaci in sviluppo qualificati come orfani dall'Unione europea, più del 40% è costituito da farmaci oncologici. L'oncologia è quindi l'area con il maggior numero di farmaci orfani designati come tali e approvati per uso clinico. Peraltra l'oncologia si sta avviando verso una sempre maggiore frammentazione dei tumori in sottogruppi caratterizzati da specificità biomolecolari di rilievo farmacologico. In pratica, i nuovi farmaci a bersaglio molecolare saranno sempre più rivolti a sottogruppi di tumori, rari o frequenti che siano. Questo farà sì che anche i tumori frequenti divengano complessi di tumori rari, perlomeno in riferimento al trattamento farmacologico. E dunque i problemi relativi alla ricerca clinica accomuneranno sempre di più tumori rari e tumori frequenti.

Ciò vale assai meno per la qualità di cura. In altri termini, l'*expertise* clinico presente sul territorio su un tumore frequente sarà meno condizionato dalla stratificazione in sottogruppi. La frequenza del tumore sarà dunque il determinante fondamentale della disponibilità sul territorio dell'*expertise*. I tumori rari saranno cioè problematici come i sottogruppi dei tumori frequenti sul piano della ricerca clinica, ma saranno più problematici per quanto riguarda la qualità di cura sul territorio. I tumori rari includono vari

tumori solidi dell'adulto, gran parte dei tumori ematologici, tutti i tumori pediatrici. Da questo punto di vista, l'oncologia pediatrica ha sviluppato negli anni alcuni centri di eccellenza sul territorio nazionale, che collaborano tra loro. Anche l'ematologia ha sviluppato circuiti collaborativi efficaci, coinvolgendo varie istituzioni di eccellenza sul territorio. Questo processo si è verificato in minore misura nel caso dell'oncologia dei tumori solidi rari dell'adulto, che includono sarcomi, tumori neuroendocrini, mesotelioma, tumori germinali, tumori del sistema nervoso centrale, tumori rari della testa e del collo e molti altri ancora. D'altra parte, essi sono la quota prevalente, circa il 15% del totale dei nuovi casi di tumore maligno. In Italia numerosi sono i centri di eccellenza che si occupano di questi tumori, ma manca un generale coordinamento.

Fondamentale per quanto riguarda la qualità di cura è il riferimento appropriato del paziente, mantenendo una buona accessibilità e limitando la migrazione sanitaria. La parola chiave da questo punto di vista è "rete". Poiché il numero di casi dei principali tumori rari solidi dell'adulto è elevato, pochi centri di eccellenza non sarebbero in grado di farsene carico in maniera adeguata. Per questo essi devono saper lavorare in rete.

Quali le difficoltà? In tempi di crisi economica, i centri di eccellenza sono i primi a soffrire. È più facile limitare le risorse di un centro di eccellenza su una patologia rara che chiudere un ospedale con pochi letti. Quest'ultimo impatta su una comunità piccola, ma organizzata. Il centro impatta invece su una comunità più ampia, ma dispersa e spesso poco organizzata, soprattutto in Italia. Da questo punto di vista, le associazioni dei pazienti contribuiscono a far valere i diritti dei malati con tumore raro, affinché non risultino discriminati dalla loro diagnosi.

Inoltre, le reti collaborative richiedono risorse. Spesso è stato commesso l'errore di considerarle a costo zero, come se lavorare in rete fosse solo un diverso modo di svolgere lo stesso lavoro. Oppure si è detto che i costi sarebbero stati essenzialmente tecnologici. Oggi, di fatto, i costi dell'infrastruttura di rete e delle tecnologie informatiche sono abbastanza limitati. Ciò che invece costa è il "tempo medico", cioè il tempo che i medici devono impiegare nell'attività collaborativa di rete. Peraltra, l'oncologia dei tumori solidi è sempre più un'oncologia multidisciplinare, in cui diverse competenze devono interfacciarsi

*Per la qualità di cura è fondamentale il riferimento al paziente mantenendo buona accessibilità e limitando la migrazione sanitaria*

si per la gestione appropriata del singolo caso. A maggior ragione sarà difficile reperire tutto l'*expertise* clinico multidisciplinare di cui necessita il caso quando si tratta di tumori rari. Un centro di eccellenza avrà più probabilità di disporre al suo interno, ma spesso anche questa struttura deve aprirsi all'esterno per i suoi stessi casi. Ancora, la crisi economica non aiuta. Spesso i centri di eccellenza sviluppano negli anni competenze iperspecialistiche, che poi, per la mancanza di risorse, non riescono a trattenere, così che vengono disperse. Questo, oltre a essere anti-economico per i centri, danneggia selettivamente i pazienti con malattie rare. Non va dimenticato che la cattiva qualità di cura non comporta solo un esito peggiore per i pazienti, ma, secondariamente, anche costi sanitari più elevati, determinati da trattamenti impropri. Occorrerebbe una consapevolezza del rapporto costo-efficacia, nella prospettiva globale del sistema sanitario, per giustificare il finanziamento dei centri di eccellenza.

Nell'ambito dei tumori rari solidi dell'adulto, la rete tumori rari, coordinata dall'Istituto nazionale tumori di Milano, sta condividendo da anni migliaia di casi clinici con alcune decine di centri oncologici dislocati su tutto il territorio nazionale. Attualmente, il ministero della Salute dovrebbe finanziarne stabilmente il coordinamento clinico-organizzativo e il centro servizi, su proposta della conferenza Stato-Regioni. Le singole Regioni dovrebbero poi supportare i propri centri che interagiscono con la rete. Si tratta di una grande occasione per l'Italia, che potrebbe così avvicinarsi ad altri Paesi europei, come la Francia. Il cambiamento dovrebbe passare, oltre che attraverso il previsto finanziamento della rete e delle sue articolazioni territoriali, anche attraverso il sostegno ai centri di eccellenza. Una questione economica, ma anche di regole. In genere, i centri di eccellenza funzionano con le stesse norme degli ospedali periferici, la loro stessa organizzazione ricalca quella dei nosocomi. Ma, ad esempio, è chiaro che, per trattenere una competenza professionale di eccellenza occorrerà riconoscerle autonomia organizzativa e questo necessita o di un numero di apicalità superiore rispetto a quello, in diminuzione, degli ospedali periferici, o di un'organizzazione diversa.

Per quanto riguarda la ricerca clinica, occorrerebbero nuove regole a livello globale. Il sistema regolatorio dovrebbe aggiornarsi, ma fondamentale da questo punto di vista è la stessa comunità dei ricercatori.

Essa dovrebbe riuscire ad adattare la metodologia della ricerca clinica alle esigenze dei "piccoli numeri". È il problema degli *small population clinical trial*, gli studi clinici su piccoli numeri (in oncologia, questo riguarda i tumori rari e i sottogruppi rari di tumori frequenti). Dopo un evento di consenso a Bruxelles nel 2008, è in corso in Europa l'iniziativa Rare cancers europe, che ha tra l'altro prodotto un nuovo evento di consenso, espressamente dedicato alle nuove metodologie per la ricerca clinica sui tumori rari. La Commissione europea ha sollecitato progetti da finanziare sullo stesso argomento. La sfida è quella di cambiare la metodologia della ricerca, attualmente ancorata a regole che richiedono numeri eccessivi per le malattie rare. Dalle centinaia, a volte migliaia, di casi richiesti dagli attuali studi clinici bisognerebbe passare a studi su poche decine di casi, privilegiandone l'omogeneità, a fronte di biomarcatori sempre più facilmente identificabili grazie alla ricerca preclinica. Ciò si

*Il cambiamento deve passare attraverso il finanziamento della rete tumori rari e delle sue articolazioni sul territorio*

interseca con la disponibilità di banche dei tessuti sempre più potenti. Su di esse aleggia però un problema regolatorio, rappresentato dalle normative sulla privacy. Attualmente l'Unione europea sta aggiornando la sua regolamentazione sulla protezione dei dati sensibili e la comunità oncologica si sta battendo affinché essa riduca i vincoli suscettibili di rendere impossibili le banche dei tessuti e perfino la ricerca clinica retrospettiva. Il diritto alla privacy non dovrebbe diventare un

dovere, laddove il paziente, come in genere accade, desidera contribuire alla ricerca futura, anche a quella che oggi non si può prevedere e alla quale non può quindi estendersi il consenso informato al trattamento dei dati personali. È logico chiedere che i dati sensibili vengano conservati al meglio, ma non ha alcun senso imporre ai medici di chiedere nuovamente al paziente il consenso ogniqualvolta su un tessuto archiviato si intenda effettuare una nuova determinazione biologica per esclusive finalità di ricerca, anche dopo molti anni dal consenso originario. Come si vede, la questione dei tumori rari si interseca con altri problemi e potrebbe costituire un prezioso laboratorio per sperimentare soluzioni organizzative, regolatorie, metodologiche, la cui ricaduta andrà oltre i pazienti. Il loro numero, paradossalmente elevato nonostante la rarità epidemiologica delle singole condizioni patologiche, giustificherebbe ogni sforzo, ribadendo il diritto individuale a non soffrire oltre ciò che la malattia già comporta di per sé. ●

## CAPITOLO I

**La definizione di «rari» deve tener conto dell'incidenza ovvero dei nuovi casi diagnosticati e registrati ogni anno**di **Paolo Casali** \*

**L'**Unione europea definisce "rara" una malattia che si presenta in meno di cinquanta persone ogni centomila. Questa definizione potrebbe però non essere ideale per i tumori, dato che fotografa la prevalenza, ovvero il numero di casi in una popolazione, indipendentemente dal fatto che si tratti di casi nuovi o vecchi. Si tratta di una valida definizione quando il carico assistenziale è quello di una malattia cronica ma, nel caso dei tumori, circa la metà dei pazienti guarisce completamente e vi sono dunque poche ragioni per considerare questi casi nel computo totale. Anche nei pazienti che non guariscono, le varie tipologie di trattamento vengono effettuate, in prima approssimazione, una volta sola per periodi relativamente limitati (una chemioterapia di prima linea, per esempio, anche se dura molti mesi, viene effettuata per definizione una volta sola). In generale, la mortalità è molto variabile, così che il numero di casi prevalenti potrebbe essere elevato per un tumore raro che guarisce spesso e basso per un tumore frequente che guarisce raramente. Per questo, un progetto europeo coordinato dalla Struttura complessa di Epidemiologia dell'Istituto nazionale tumori di Milano ha cercato di definire i tumori rari sulla base dell'incidenza, cioè dei

*Serve attenzione particolare dei sistemi sanitari verso questa categoria di patologie: perciò è fondamentale la rete, intesa come collaborazione a distanza per evitare dispersioni sul territorio*

nuovi casi diagnosticati ogni anno. È stata effettuata un'analisi epidemiologica dell'incidenza nei registri tumori di popolazione europei, cui è seguito un processo di consenso, che ha condotto gli oncologi europei esperti nelle varie patologie tumorali a tentare di individuare una soglia di rarità. Alla fine, essi hanno proposto una definizione orientativa, che intende come rara una neoplasia la cui incidenza sia pari o inferiore a sei nuovi casi all'anno ogni centomila persone. Inoltre, hanno validato una lista di tumori, rari e frequenti, che accorpa in un numero ragionevole le innumerevoli entità codificate nelle classificazioni anatomopatologiche. La lista, pubblicata recentemente, è articolata in più strati, a seconda del dettaglio che interes-

sa. Per motivi clinici e di ricerca può essere utile un dettaglio elevato, per l'organizzazione dell'assistenza può invece essere sufficiente individuare poche famiglie di tumori rari, che sono: tumori rari emato-oncologici, tumori rari della testa e del collo, tumori del sistema nervoso centrale, sarcomi, tumori rari del torace, tumori rari uro-genitali, tumori rari dell'apparato genitale femminile, tumori germinali maschili, tumori neuroendocrini, tumori delle ghiandole endocrine, tumori rari dell'apparato digerente, tumori rari della cute, tumori pediatrici.

Quest'ultima definizione è più conservativa rispetto a quella basata sulla prevalenza. In pratica, individua il 20% dei tumori maligni come rari. Non pochi, quindi, anche se meno rispetto alla definizione basata sulla prevalenza, che ne individuerrebbe il 30 per cento.

Proprio la significativa frequenza complessiva rende necessaria un'attenzione particolare dei sistemi sanitari nei riguardi dei tumori rari. Da questo punto di vista, fondamentale è la rete, cioè una collaborazione a distanza che consente di superare la dispersione nel territorio dell'expertise clinico, senza tuttavia indurre un'esagerata migrazione sanitaria. Ciò corrisponde a una razionalizzazione del riferimento dei pazienti, con riduzione dei costi sanitari da trattamenti impropri e dei costi sociali da migra-

\* Responsabile della Struttura semplice dipartimentale di Oncologia medica dei tumori mesenchimali dell'adulto della Fondazione Irccs - Istituto nazionale dei tumori, Milano

zione. Tutti i sistemi sanitari più maturi ragionano sui tumori rari in un'ottica di rete.

In Italia, la collaborazione in rete ha da sempre riguardato la ricerca clinica. I gruppi collaborativi italiani per la ricerca hanno ottenuto in passato grandi successi. Oggi essi soffrono l'irrigidimento delle regole formali degli studi clinici, che mette in crisi la loro debolezza organizzativa. Nell'ambito dei tumori rari, i tumori pediatrici e i tumori ematologici hanno da sempre trovato circuiti collaborativi molto efficaci, intorno a centri di eccellenza riconosciuti. Nei tumori rari solidi dell'adulto, cioè i tre quarti del 20% dei tumori maligni costituiti da tumori rari, non sono mancati gruppi collaborativi per la ricerca e centri di eccellenza, ma sono mancate reti per l'assistenza. Ne deriva un'impressionante migrazione sanitaria, spesso affidata alla sola capacità dei pazienti e delle loro famiglie di trovare autonomamente i centri di riferimento a cui rivolgersi, generalmente in Regioni lontane.

Per ovviare a questa situazione è nata nel 1997 la Rete tumori rari, avviata dall'Istituto nazionale tumori di Milano all'interno della collaborazione G7 Sanità, finalizzata alla costituzione di reti oncologiche nazionali interconnesse a livello internazionale. Si tratta, in sostanza, di una collaborazione permanente tra decine di centri oncologici sul territorio nazionale, finalizzata al miglioramento dell'assistenza ai pazienti con tumori rari solidi dell'adulto. Lo strumento essenziale è la condivisione a distanza di casi clinici.

Si potrebbe supporre che il problema sia soprattutto come agire in un determinato tumore, applicando ciò che si può trovare nei manuali e trattati e nelle cosiddette linee guida per la pratica clinica o che si può acquisire aggiornandosi a congressi e convegni. In realtà, la medicina reale è sempre più com-

plexa ed è infatti buona norma affidarsi a medici che abbiano non solo una vasta cultura teorica, ma anche una valida esperienza personale su una specifica patologia. Per definizione, ciò non accade nel caso delle malattie rare. Inoltre, nei tumori solidi è molto importante la condivisione multidisciplinare delle decisioni cliniche. La maggior parte dei pazienti viene, infatti, trattata con più modalità terapeutiche, ovvero chirurgia, radioterapia, terapia medica, terapie palliative e riabilitative, a fronte di valutazioni diagnostiche integrate, che coinvolgono biologi, patologi, radiologi, medici nucleari. Questo è vero soprattutto per quanto riguarda le

*Il nuovo progetto sarà governato dalla Stato-Regioni in collaborazione con la Salute secondo un business plan triennale*

decisioni strategiche nella storia clinica di un paziente oncologico, cioè quelle che definiscono la scelta del programma di trattamento in ogni fase terapeutica. Ogni paziente può attraversare più fasi in successione oppure limitarsi alla prima qualora conduca alla guarigione. Le probabilità di guarigione vengono massimizzate da una decisione clinica multidisciplinare assunta da un team di specialisti nella singola neoplasia. Questo vale sia per i tumori rari che per quelli frequenti, anche se è assai più difficile reperire l'expertise clinico necessario quando la neoplasia risulta rara.

Fondamentale per una buona decisione clinica è una corretta diagnosi

isistopatologica. In letteratura vi sono ormai numerosi dati riguardanti l'elevata discordanza nei tumori rari tra la diagnosi patologica sul territorio e quella effettuata nei centri di riferimento. Poiché una diagnosi inappropriata conduce inevitabilmente a decisioni inappropriate, è invalso l'uso di consultare i centri di riferimento. Probabilmente l'estensione della centralizzazione delle diagnosi istopatologiche di tumore raro sarebbe il provvedimento più semplice in grado di impattare efficacemente sulla qualità di cura di queste patologie. Ogni anno la Rete tumori rari rivede circa duemila diagnosi di neoplasia rara. Ma è troppo poco. E in Italia la revisione istopatologica non è neppure rimborsata dal Servizio sanitario nazionale.

Fino a oggi, la rete costituiva un progetto nell'ambito di Alleanza contro il cancro, finanziato da fondi del ministero per la Pubblica amministrazione e l'Innovazione e coordinato dall'Istituto nazionale dei tumori. Ora il progetto sta diventando una risorsa permanente del Servizio sanitario nazionale. La nuova rete sarà governata dalla conferenza Stato-Regioni in collaborazione con il ministero della Salute, sulla base di un *business plan* triennale, dopo il quale il sistema dovrebbe entrare a regime.

Nell'ambito dell'ultimo progetto, coordinato da Alleanza contro il cancro, è stato definito il prototipo di un centro servizi della rete, con una nuova piattaforma tecnologica. Tutte le Regioni hanno almeno un centro partecipante. L'adesione dei centri alla rete è strutturata in maniera formalizzata; ogni centro sottoscrive una convenzione e l'accesso alla documentazione clinica in rete è protetto da *smart card*. La sperimentazione ha avuto nelle intenzioni anche un significato di prototipo per le reti collaborative in medicina in ge-

nerale. L'esperienza della Rete tumori rari è stata utile, per esempio, per la realizzazione della Rete oncologica lombarda (Rol), estesa a tutta l'oncologia. Compito della rete è quello di interfacciarsi con le varie reti regionali. Le reti lombarda, piemontese, toscana saranno probabilmente le prime a tentare forme di interfacciamento attivo, ma anche altre Regioni stanno studiando come collaborare.

Attualmente la rete si occupa di alcuni tumori rari nell'ambito dei tumori solidi dell'adulto, costituiti innanzitutto dai sarcomi. L'obiettivo è quello di occuparsi progressivamente di tutti i tumori rari solidi dell'adulto, anche attraverso un ampliamento dei centri di teleconsultazione. I centri aderenti potranno, infatti, condividere a distanza casi clinici con centri di consultazione e fungere da centri di riferimento per i pazienti e da centri di consultazione su neoplasie specifiche. Per ogni caso clinico, ciascun centro partecipante potrà scegliere il centro di consultazione tra quelli accreditati per la specifica neoplasia all'interno della rete.

Anche i casi non condivisi nel momento della decisione clinica possono essere registrati nel database della rete. Questo comporta la registrazione di numerosi casi di tumore raro in un unico database, da cui retrospettivamente sarà possibile estrarre informazioni utili alla ricerca clinica e traslazionale sui tumori rari. Anche se la rete non è un registro, e dunque non si pone un obiettivo di esaustività, il database può essere vitale per quanto riguarda i tumori molto rari (tumori eccezionali), in cui anche l'informazione sul singolo caso può essere utile alla comunità medica. L'informazione contenuta nel database della rete è di buon livello, in quanto inserita da centri clinici a elevata specializzazione, e comprensiva del *follow-up* completo del

paziente. Questo rappresenta un enorme valore aggiunto per la ricerca. In effetti, per quanto la rete si sia posta un obiettivo esclusivamente assistenziale, ha sempre collaborato con la ricerca, talora effettuando direttamente studi osservazionali, spesso incoraggiando l'inserimento dei pazienti condivisi negli studi clinici aperti in Italia, cercando di valorizzare i casi del proprio database. Nel 2011 è stato pubblicato su una rivista internazionale il primo articolo su un farmaco basato sul database della rete, che ne descriveva per la prima volta l'attività in un isotipo specifico di sarcoma.

Dunque il paziente "di rete" è va-

*Criticità sulle risorse:  
i costi della migrazione  
sanitaria sono a carico  
del paziente  
mentre quelli della rete  
sono solo sanitari*

riegato e può passare da una modalità di condivisione in rete a un'altra a seconda della fase in cui si trova. Così vi sono: il paziente "virtuale di rete", il cui caso viene condiviso in rete, così da maturare una decisione clinica multidisciplinare condivisa a distanza; il paziente "logico di rete", il cui caso viene affrontato nell'ambito della rete secondo criteri condivisi a priori e registrato nel database clinico; il paziente "fisico di rete", che viene trattato, lungo il decorso clinico, in più centri. Infatti, alcune modalità terapeutiche nei tumori rari possono essere centralizzate in pochi centri. Tendenzialmente, i trattamenti loco-regionali sono più spesso centralizzati (in particolare la

chirurgia), mentre la terapia medica tende a essere effettuata in strutture vicine alla residenza del paziente. Quindi la migrazione sanitaria non viene annullata, ma limitata e comunque razionalizzata.

La rete è oggi una collaborazione fra clinici di istituzioni diverse, la cui "attivazione" è decisa dal clinico e non dal paziente. In futuro, la rete studierà un'apertura diretta verso il paziente, dato che attualmente quest'ultimo deve giungere a un centro della rete perché il suo caso possa essere condiviso. Per raggiungere tale obiettivo, occorrerebbero risorse aggiuntive, oltre a un sistema di qualità in corso di sviluppo, in grado di garantire la medesima prestazione in ogni istituzione partecipante.

Permangono criticità in termini di risorse. I costi della migrazione sanitaria sono a carico del paziente e della società, mentre i costi della rete si trasformano in gran parte in costi sanitari, ovvero essenzialmente in tempo-medico, a carico del servizio sanitario. La riduzione dei costi sanitari da trattamenti impropri dovrebbe compensare abbondantemente tali costi, ma in qualche modo vi è una sorta di "conversione" di costi sociali in costi sanitari. Si tratta di una possibile problematicità delle reti collaborative, che solo la maturità di un sistema sanitario può risolvere, senza lasciare che la migrazione sanitaria continui a gravare sui pazienti, ignorando i costi sanitari occulti da prestazioni inappropriate. Solo un'attenzione reale al rapporto costo-efficacia in una prospettiva di sistema può condurre nella giusta direzione. Il prossimo finanziamento della rete da parte del ministero e della conferenza Stato-Regioni sembra un segno molto promettente. Può trattarsi di un primo passo, per i tumori rari e non solo, verso un uso della collaborazione in rete che riporti l'Italia più vicina all'Europa. ●

CAPITOLO 2

# Neoplasie rare: le difficoltà sul piano diagnostico, il ruolo del patologo e l'importanza delle reti dedicate

di Angelo Paolo Dei Tos \*

**L**a diagnosi è fondamentale perché a una diagnosi accurata si associa in genere il miglior trattamento possibile. In particolare, la diagnosi è un elemento imprescindibile per pianificare in modo corretto le decisioni terapeutiche successive. Il livello di discrepanza diagnostica nel caso dei tumori rari in qualunque Paese del mondo occidentalizzato, Italia inclusa, varia tra il 20 e il 30%. Proprio la rarità è centrale per spiegare perché una quota variabile di inaccuratezza si osserva nella diagnostica delle patologie neoplastiche rare. Infatti, mentre nelle patologie frequenti la curva di apprendimento degli anatomopatologi è più rapida e viene mantenuta, nel caso di patologie rare la curva è inevitabilmente più lenta e la fase di mantenimento delle competenze è più complessa. Questa condizione costituisce anche un fattore critico per quanto riguarda l'attività educativa. Oggi la diagnosi istopatologica di tumori frequenti o rari si basa sull'integrazione di tre elementi: la

*Il livello di discrepanza diagnostica nei tumori rari in tutti i Paesi occidentali, Italia inclusa, varia dal 20% al 30%. Le reti diagnostiche ad hoc sono l'unica risposta al problema*

morfologia classica; l'utilizzo di tecniche ancillari, ovvero immunostochimica e patologia molecolare, che incrementano i livelli di accuratezza diagnostica, ma anche la complessità dell'analisi; consultazione e acquisizione di un secondo parere diagnostico, secondo una prassi consolidata, non normata. La morfologia, ovvero la visione dei preparati al microscopio ottico, è il fulcro della diagnosi. È frutto di una lunghissima

tradizione di osservazione e classificazione dei casi e di correlazione delle morfologie con il comportamento clinico. Negli ultimi vent'anni, all'osservazione dei preparati si è associata l'immunofenotipizzazione. Una vera rivoluzione nell'approccio diagnostico è poi avvenuta nell'ultimo decennio quando, sia nei tumori rari che in quelli frequenti, sono state progressivamente descritte alterazioni genetiche con livelli variabili di specificità. La determinazione di queste alterazioni può avere valore diagnostico, ma soprattutto applicazioni di tipo predittivo nei confronti delle possibilità di risposta ai trattamenti innovativi, come le terapie biologiche oncologiche. Tutto ciò diventa più critico nei confronti delle patologie oncologiche rare. Occorre pertanto sostenere le reti diagnostiche per le malattie rare, perché costituiscono di fatto l'unica risposta al problema. Questo può essere fatto sia fisicamente, come avviene oggi, sia attraverso la telemedicina, come probabilmente avverrà nel prossimo futuro. ●

\* Responsabile del reparto di Anatomia patologica dell'Ospedale S. Maria di Ca' Foncello, Treviso

CAPITOLO 3

# La metodologia della ricerca clinica nei tumori rari: da monolite a strumento adattabile in corso d'opera

di **Paolo Bruzzi** \*

**L**a moderna sperimentazione clinica randomizzata (Scr) è oggi considerata il fondamento della conoscenza scientifica nella medicina. In particolare è alla base della cosiddetta *evidence based medicine* (Ebm). La sperimentazione è un vero e proprio esperimento clinico, in cui i soggetti (pazienti, ma anche individui sani, negli studi di interventi preventivi) vengono assegnati con un meccanismo rigorosamente casuale (randomizzazione) a uno dei due interventi a confronto; gli esiti vengono registrati e analizzati nel modo più oggettivo possibile, utilizzando, se necessario e fattibile, meccanismi di mascheramento dei pazienti e dei medici (doppio cieco).

La metodologia della sperimentazione rappresenta l'espressione più compiuta di quell'impostazione metodologica e statistica che ha progressivamente assunto un ruolo dominante nello scenario della ricerca clinica internazionale: oggi nella valutazione dei risultati di uno studio clinico, la verifica della sua qualità metodologica e statistica e la discussione dei suoi possibili *bias* (errori sistematici o distorsioni) sono propedeutiche e occupano molto più tempo rispetto a qualsiasi eventuale valutazione dei risultati e delle loro implicazioni scientifiche e cliniche. Alcuni biostatistici di estrazione matematica e senza alcun background biomedico sono diventati autorità influenti e temute nelle patologie di cui si occupano e sono accolti

*La statistica bayesiana per la sua flessibilità è il partner ideale per questi disegni e sono già comparsi trial, approvati dalla Fda, basati su questa nuova filosofia sperimentale*

con favore ai congressi medici. Si è così consolidato un insieme di regole che stabiliscono come va progettata, condotta e analizzata la sperimentazione clinica di un nuovo intervento e che discendono direttamente dalle peculiarità della materia a cui si applicano, vale a dire la malattia e gli strumenti per modificarne la storia naturale e attenuarne o evitarne le conseguenze. In particolare, l'impossibilità di prevedere gli effetti di un intervento preventivo o terapeutico sulla base dei suoi meccanismi d'azione, a causa della complessità delle interazioni all'interno del sistema organismo-malattia-intervento, rende necessario che qualsiasi ipotesi terapeutica o preventiva, prima di poter essere utilizzata clinicamente, venga sottoposta a una verifica sperimentale che ne dimostri direttamente l'efficacia cli-

nica. In secondo luogo, la variabilità e l'imprevedibilità dell'evoluzione della malattia, sia nel singolo individuo che in gruppi di persone, implica la necessità di utilizzare strumenti statistici per descrivere l'evoluzione della malattia e gli effetti degli interventi preventivi e terapeutici; per lo stesso motivo, le sperimentazioni volte a dimostrare l'efficacia di un intervento devono seguire regole metodologiche molto rigorose. Infine, i vincoli etici, oltre a condizionare tutta la sperimentazione clinica, rendono molto difficile applicare in medicina uno dei fondamenti del metodo scientifico: la riproducibilità dei risultati di un esperimento. Infatti, una volta che si sono ottenuti e diffusi i risultati di uno studio, diventa spesso eticamente inaccettabile replicarlo.

Tra le regole della ricerca clinica ve ne è una ritenuta più vincolante di altre, secondo la quale una sperimentazione clinica randomizzata deve essere condotta su un numero adeguato di pazienti, tale da garantire una sufficiente probabilità (di solito almeno l'80%) di ottenere un risultato statisticamente significativo, che permetta di rifiutare l'ipotesi di completa inefficacia del trattamento sperimentale, nel caso in cui questo possieda l'efficacia desiderata. Se questo non è possibile, ad esempio per la rarità della malattia in questione, si ritiene generalmente, ma senza alcun fondamento, che tutto l'impianto metodologico della sperimentazione diventi inapplicabile. L'implicita conseguenza,

\* *Direttore del Dipartimento di Epidemiologia e prevenzione, Azienda ospedaliera universitaria San Martino, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Genova*

in questo caso, è che il nuovo trattamento viene sperimentato senza alcun vincolo, talvolta addirittura senza alcun disegno sperimentale. Questo sistema assiomatico ha progressivamente causato il consolidamento di un doppio standard di qualità della cura: da un lato, nelle malattie frequenti, soprattutto patologie cardiovascolari e tumori ad alta incidenza, vi sono standard comportamentali abbastanza rigidi, definiti da grandi sperimentazioni cliniche randomizzate molto rigorose, di eccezionale qualità, seguite da elaborazioni statistiche raffinate (a esempio, meta-analisi o studi di algoritmi prognostici e predittivi) che conducono alla produzione di linee guida e protocolli clinici sviluppati in base ai dettami dell'*evidence based medicine*; dall'altro, nelle malattie rare, e in particolare nei tumori rari, l'assenza di standard consolidati, per la carenza di informazioni derivate da studi di una sia pur minima qualità metodologica. Le indicazioni delle poche linee guida prodotte sui tumori rari sono costrette a fare riferimento all'esperienza maturata nei centri in cui si concentra la maggioranza dei pazienti oppure a *case report*. Il medico si trova in grande difficoltà nella decisione clinica, dovendo condividere con il paziente non tanto una valutazione dei rischi e dei benefici di una scelta, ma l'assenza di trattamenti di efficacia dimostrata e più in generale di solide informazioni e di orientamenti condivisi dalla comunità medica. Questa situazione, un tempo tipica dei tumori rari, in questi ultimi anni, con il progredire delle conoscenze sulla biologia molecolare dei tumori, si è estesa alle varianti molecolari rare dei tumori frequenti, per cui la numerosità delle casistiche disponibili per una sperimentazione clinica costituisce oggi uno dei problemi principali della ricerca in oncologia. In effetti, sono vari i motivi per cui è opportuno che la sperimentazione, quando possibile, includa un numero considerevole di pazienti, centinaia e

in qualche caso migliaia. Innanzitutto, in molte malattie croniche gli eventi di interesse si manifestano in un arco molto lungo di tempo o sono comunque poco frequenti e, per osservarne un numero adeguato in un periodo ragionevole, conviene ampliare il numero di pazienti reclutati. In secondo luogo, l'efficacia della maggior parte delle terapie che vengono sperimentate non è tale da trasformare drammaticamente la prospettiva di vita dei malati: è perciò necessario un numero elevato di pazienti al fine di valutare l'effetto in modo affidabile. Esiste però un'altra motivazione che giustifica le grandi dimensioni necessarie in una sperimentazione clinica: il tipo di logica statistica adottata. A partire dal-

*La sperimentazione clinica randomizzata si basa su un numero elevato di pazienti per valutare gli effetti in modo affidabile*

la nascita della moderna teoria della probabilità, sono state proposte varie definizioni del concetto di probabilità stesso, riconducibili a due principali correnti di pensiero: la probabilità come grado di certezza e la probabilità come frequenza relativa. È possibile far risalire queste due concezioni rispettivamente a Thomas Bayes (1763) e a Jakob Bernoulli (1713). La medicina, a parte qualche eccezione, come la diagnostica o la genetica, sia clinica che molecolare, ha abbracciato acriticamente la logica frequentista, integrandola con un principio di stretta derivazione empirista, per cui tutta l'evidenza considerata deve derivare dall'esperimento. La probabilità frequentista stima infatti la probabilità di un risultato dell'esperimento sotto

un'ipotesi di partenza, detta ipotesi nulla: in pratica, dopo la conclusione di uno studio si calcola la probabilità di osservare, se fosse vera l'ipotesi nulla (che di solito è l'ipotesi di totale inefficacia del trattamento sperimentale), i risultati della sperimentazione che si sono effettivamente osservati. Se questa probabilità è esigua (convenzionalmente inferiore al 5%), l'ipotesi nulla viene rifiutata e l'efficacia del trattamento sperimentale si considera dimostrata. In caso contrario, non è possibile rifiutare l'ipotesi nulla per cui si continua a considerare il trattamento sperimentale di efficacia dimostrata e quindi inefficace. L'elemento critico di questo ragionamento è che le conoscenze che costituiscono il razionale dello studio e che rendono plausibile e spesso verosimile l'efficacia del trattamento sperimentale devono essere ignorate nell'analisi dei risultati, che si concentra esclusivamente sul confronto tra osservazione e predizione teorica nell'ipotesi di inefficacia del trattamento. Questa impostazione, che sembra ammantata di una rigorosa imparzialità che ne garantisce la scientificità, ha in realtà conseguenze profondamente illogiche, perché contrasta con il sistema di ragionamento della psiche umana. Per fare un esempio, immaginiamo di svegliarci quasi sempre dopo le nove: una mattina ci svegliamo che è ancora buio e, in base alla logica frequentista, la rarità dell'evento "risveglio prima delle nove" dovrebbe indurci a rifiutare l'ipotesi nulla "il sole è sorto come tutti i giorni" e ad accettare un'ipotesi alternativa, per quanto poco verosimile. Analogamente, si immagini di aver condotto una sperimentazione clinica su un trattamento antineoplastico alternativo a base di erbe, ritenuto del tutto inefficace, e di avere osservato una differenza che raggiunge la significatività statistica ( $p=0,04$ ) in termini di sopravvivenza a favore di questo trattamento. In teoria, tale risultato dovrebbe avere la stessa forza di convincimento di

un'identica sperimentazione, con identici risultati, condotta su un trattamento che ha ottime probabilità di essere efficace perché agisce su una specifica alterazione molecolare presente in quel tumore, già dimostratosi efficace in altre neoplasie con la stessa alterazione. In realtà, nel primo caso si continuerà a dubitare fortemente dell'efficacia del trattamento, mentre nel secondo il nuovo trattamento diventerà il nuovo standard, dato che nell'interpretazione del risultato dell'esperimento non si possono ignorare le precedenti conoscenze (probabilità a priori), come invece la logica frequentista imporrebbe. Di fatto il ragionamento umano, nei suoi processi decisionali, tiene sempre conto di tutte le informazioni disponibili, comprese quelle esterne all'osservazione appena effettuata. Questo approccio è molto più efficiente e permette di trarre conclusioni e di prendere decisioni anche nei casi in cui l'evidenza empirica è limitata, a esempio a causa delle piccole dimensioni dell'esperimento.

I limiti dell'approccio probabilistico frequentista diventano evidenti nei tumori molto rari dove, nonostante sforzi collaborativi allargati al livello internazionale, si riescono ad arruolare in uno studio solo poche decine di pazienti nel corso di molti anni. In questi casi, si dovrebbe ammettere l'impossibilità di dimostrare l'efficacia di qualsiasi trattamento sperimentale che non abbia effetti quasi miracolosi e concludere che per questi tumori non esistono terapie di provata efficacia. Di conseguenza, seguendo la logica usata nei tumori frequenti, ci si dovrebbe astenere dall'utilizzare qualsiasi terapia perfino in ambito sperimentale, dal momento che non esistono i presupposti statistici per avviare una sperimentazione di efficacia.

La probabilità bayesiana è la probabilità di un'ipotesi alla luce di un'osservazione empirica; per essere stimata deve utilizzare la probabilità a priori che l'ipotesi sia vera (o falsa). Per ritorna-

re all'esempio precedente, la probabilità che il sole non sorga seguendo le consuete regole è così bassa da non essere scalfita dall'evidenza empirica "è buio", che può essere facilmente attribuita ad altre ipotesi con una probabilità a priori molto più elevata. Analogamente, nell'interpretazione dei risultati di uno studio, la probabilità a priori che il trattamento sperimentale sia efficace, ovvero la plausibilità dell'ipotesi in studio, è un elemento fondamentale, che sarebbe illogico e poco scientifico ignorare. Accade così che tutte le linee guida per il trattamento dei tumori rari contengono indicazioni comportamentali basate su ragionamenti implicitamente bayesiani.

*Anche la frontiera  
della medicina  
personalizzata  
mette in evidenza  
i limiti della statistica  
frequentistica*

Poiché fino a poco tempo fa mancava, da parte della comunità medica e delle agenzie regolatorie, un riconoscimento ufficiale della validità scientifica di questa impostazione, non è stato possibile sviluppare un formalismo metodologico e procedurale di riferimento analogo a quello disponibile per il test di ipotesi frequentista, che tutti riconoscono e accettano facilmente. La "clandestinità" dell'impostazione bayesiana implicita in molte indicazioni e decisioni cliniche ha fatto sì che vi fosse un inaccettabile deficit di trasparenza, dal momento che le probabilità a priori utilizzate non erano esplicitate e tanto meno giustificate: indicazioni del tutto opinabili potevano quindi avere la stessa dignità di altre, pienamente giustificate e con-

divise. Inoltre, veniva scoraggiata la progettazione di sperimentazioni cliniche di efficacia formali, dal momento che il numero di pazienti potenzialmente disponibile era largamente inadeguato.

La situazione si sta però modificando. La rarità di molti tumori e i sottotipi rari di tumori frequenti sono un problema con cui tutto il mondo oncologico si deve sempre più confrontare, mentre anche la frontiera della medicina personalizzata ripropone i limiti della statistica frequentista. Le grandi collaborazioni internazionali, indispensabili per il progresso della ricerca preventiva e terapeutica, per molti tumori rari non sono sufficienti; negli ultimi anni sono state pubblicate varie proposte mirate a introdurre una metodologia bayesiana formale nel disegno e nell'analisi delle sperimentazioni cliniche sui tumori rari (a esempio, *Strategy for randomised clinical trials in rare cancers*) e le agenzie regolatorie (Fda, Ema) si sono dimostrate favorevoli all'ipotesi di un cambiamento epocale nella metodologia delle sperimentazioni, che le trasformi da rigido monolite immutabile in strumento flessibile, che rifletta maggiormente i bisogni dei pazienti, compresi quelli con condizioni cliniche infrequenti. L'idea di fondo è quella di sperimentazioni cliniche con disegni, criteri di selezione ed endpoint che si modificano progressivamente nel corso dello studio, sulla base dei risultati intermedi ma anche di evidenze esterne alla sperimentazione stessa, sia di laboratorio che cliniche. La statistica bayesiana, per la sua flessibilità, è il partner ideale per questi disegni e sono già comparsi *trial*, approvati preventivamente dall'Fda, che seguono questa nuova filosofia sperimentale. In conclusione, si può sperare che in un prossimo futuro sparisca dal glossario della ricerca clinica quella "p significativa" nel cui nome sono stati perpetrati troppi crimini, ai danni della logica scientifica e del buon senso clinico. ●

CAPITOLO 4

# La ricerca transazionale a caccia delle alterazioni molecolari capaci di migliorare diagnosi e terapia

di Maurizio D'Incalci \*

La ricerca transazionale ha lo scopo di sfruttare le conoscenze e le metodologie scientifiche a disposizione per migliorare la diagnosi e la terapia dei tumori rari. Si tratta di una metodologia di ricerca attiva da molti anni che recentemente vanta obiettivi concreti e realizzabili, grazie alle aumentate conoscenze biologiche sui tumori e all'apporto di nuove tecnologie. La comunità scientifica è d'accordo nel sostenere che le malattie tumorali originano da mutazioni del Dna. Queste alterazioni costituiscono l'evento iniziale cui seguono altri eventi. Le mutazioni pato-genetiche caratterizzate sono molteplici e vengono chiamate *driving mutation*, ovvero mutazioni rilevanti per l'evento carcinogenico. Una sola alterazione non è infatti sufficiente a dare vita al tumore, ma predispone la cellula a essere suscettibile all'azione tumorigenica di altre mutazioni. A queste alterazioni se ne aggiungono altre, come a esempio l'esposizione a determinate sostanze. Oggi è possibile avere informazioni dettagliate sul genoma di una cellula tumorale, anche se gli studi sono ancora limitati ad alcuni centri specialistici con costi piuttosto elevati. La caratterizzazione dettagliata

*Le mutazioni rilevanti per la carcinogenesi sono plurime: una sola non basta a dar vita al tumore, ma predispone la cellula a essere suscettibile all'azione tumorigenica di altre mutazioni*

consente di individuare numerosissime lesioni, tra le quali è importante stabilire il grado di importanza. Questo processo riguarda a oggi i tumori più frequenti, anche se, grazie soprattutto alla tecnologia, si sta cercando di includere negli studi anche i tumori rari. La sfida odierna è quella di comprendere come le alterazioni molecolari possano contribuire a migliorare la diagnosi e la terapia dei tumori.

Ad alcune di queste alterazioni è possibile applicare terapie mirate. A tal fine, occorre sviluppare in laboratorio dei modelli sperimentali che mimino la patologia umana. Tali modelli implicano la crescita in colture in vitro di cellule tumorali e l'impiego di animali in cui trapianta-

re il tumore stesso per poi studiare lo sviluppo di farmaci. È necessario studiare gli aspetti biologici in organismi complessi, dato che gli studi in vitro non sono sufficienti. L'Istituto Mario Negri in collaborazione con l'Istituto dei tumori di Milano ha sviluppato particolari tipi di sarcomi che crescono in topi immunodeficienti, evidenziando che le caratteristiche biologiche di questi tumori sono identiche a quelle riscontrate nel paziente, il che consente di studiare terapie nuove allo scopo di mettere a punto protocolli terapeutici più efficaci. Uno dei tumori rari su cui più si è lavorato è il sarcoma gastro-intestinale, per il quale fino a pochi anni fa pareva non esserci terapia. Oggi è invece disponibile un farmaco che produce in quasi tutti i pazienti una remissione di lunga durata, anche se possono comunque presentarsi, a distanza di anni, delle recidive con tumori che presentano mutazioni che rendono il farmaco meno attivo. In questo caso, grazie alle conoscenze molecolari e allo sviluppo di una farmacologia mirata, il progresso è stato notevole. Inoltre, è stato dimostrato che nel liposarcoma mixoide un prodotto naturale marino è in grado di bloccare l'alterazione molecolare.

L'obiettivo della ricerca è quel-

\* Capo del Dipartimento di Oncologia dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri, Milano

lo di sviluppare *biomarker*, ovvero marcatori della malattia, utilizzati sia per la diagnosi precoce che per monitorare l'andamento della patologia. È ancora più utile collegare i biomarker con l'evento patogenico, in modo da poter verificare l'efficacia di un farmaco.

Inoltre, è importante sviluppare terapie mirate a uno specifico target molecolare. Fondamentale è anche lo studio dell'interazione con le cellule normali che fanno parte della neoplasia, che facilitano lo sviluppo del tumore attraverso fattori di crescita che impediscono la

reazione del sistema immunitario. La ricerca in tutto il mondo è attualmente concentrata nel capire come colpire la cellula tumorale e come modificare il micro-ambiente del tumore. Il *goal* finale è quello di riuscire a ottimizzare le terapie in base al tipo di alterazioni molecolari del tumore.

Per numerose terapie già messe a punto, il problema è l'instaurarsi di meccanismi di resistenza, che ostacolano la guarigione a lungo termine. Una delle caratteristiche proprie dei tumori è infatti quella di riuscire a superare gli ostacoli, attivando

vie di sviluppo alternative. Per questo quasi sempre l'effetto anti-tumorale delle molecole è temporaneo e non definitivo. Nel prossimo futuro, uno degli obiettivi sarà dunque quello di attuare combinazioni di farmaci diversi che colpiscano tutte le singole alterazioni riscontrate. Un traguardo non facile, raggiungibile però grazie all'impiego di innovativi sistemi informatici e allo sviluppo delle biotecnologie. Infine, cruciale per la ricerca transazionale è il lavoro multidisciplinare, che coinvolge farmacologi, biologi, clinici. ●

CAPITOLO 5

# Farmaci tra accesso e sostenibilità: il punto d'equilibrio deve scaturire dalla concertazione tra Ssn e imprese

di Filippo de Braud \*

I meccanismo europeo di approvazione e rimborsabilità dei farmaci è molto più complicato rispetto a quello americano, dal momento che in Europa l'EmA approva i farmaci e ciascun Paese possiede proprie normative interne per quanto riguarda i meccanismi di rimborso, mentre negli Stati Uniti, in seguito all'approvazione di Fda, il farmaco diventa rapidamente disponibile, trattandosi di un accordo tra assicurazioni e ospedale, che non prevede un rimborso statale. L'Italia è spesso il "fanalino di coda" nelle approvazioni, ma contratta con le aziende il prezzo più favorevole (circa il 5-10% meno rispetto al costo medio europeo). Nel settore sussistono numerose regole, il problema è stabilire se le norme che si applicano ai farmaci di largo impiego debbano essere le stesse che valgono per i farmaci usati nei tumori rari. Negli Stati Uniti ci si accorda con Fda prima di effettuare lo studio clinico e, se quest'ultimo viene condotto secondo i criteri condi-

*L'innovazione deve essere attentamente valutata: in quest'ottica sono stati introdotti meccanismi come il risk sharing e il payment by result che andrebbero applicati anche nel trattamento dei tumori rari*

visi, sussiste una garanzia di approvazione dello studio stesso. In Europa invece l'opinione iniziale non è detto che venga confermata nella valutazione finale del farmaco. Per questo le aziende preferiscono disegnare gli studi a misura di Stati Uniti, presentando in Europa dei dossier che mostrano una strategia terapeutica adatta a Stati Uniti o Giappone. In un periodo di razionalizzazione dei costi in Sanità, l'innovazione

ne va attentamente valutata: a esempio, non è detto che le molecole presentate come nuove siano effettivamente più valide, dal punto di vista terapeutico, rispetto a quelle con il brevetto scaduto, che costano molto meno. Perciò, per giustificare la scelta terapeutica, i farmaci innovativi devono dimostrare di avere effettivamente un valore. In quest'ottica sono stati introdotti validi meccanismi come il *risk sharing* e il *payment by result*. Questi concetti dovrebbero essere applicati anche nel caso del trattamento dei tumori rari. È utile, in concreto, attivare dei registri per monitorare i pazienti e valutare la rimborsabilità della terapia in base all'effettiva efficacia. Sarebbe un ottimo modo per avere a disposizione dei farmaci, anche sperimentali e costosi, utilizzando al meglio il denaro pubblico. La questione è dove porre il controllo, ovvero se effettuare una valutazione precoce o più tardiva. Servizio sanitario nazionale e aziende devono concertare un punto di equilibrio. ●

\* Direttore del Dipartimento di Oncologia medica, Divisione di Oncologia medica, Fondazione Irccs - Istituto nazionale dei tumori, Milano

CAPITOLO 6

# L'impatto dei nuovi farmaci nella cura dei tumori rari: il caso esemplare del carcinoma midollare della tiroide

di Lisa Licitra e Roberta Granata \*

**I**l carcinoma midollare della tiroide origina dalle cellule C parafollicolari della tiroide che derivano dalla cresta neurale e costituisce dal 5 all'8% dei carcinomi tiroidei. Può essere un carcinoma sporadico (75%) o in alternativa avere una componente ereditaria, per cui si trova associato alle sindromi ereditarie, come la *multiple endocrine neoplasia* e la forma familiare di carcinoma midollare tiroideo. In Europa l'incidenza del tumore midollare della tiroide secondo i dati Rarecare del 2011 è 0,22 su 100mila all'anno. Secondo il Registro tumori italiano, sono stati diagnosticati in media ogni anno 5,2 casi di tumore tiroideo ogni 100mila abitanti per il sesso maschile e 15,5 ogni 100mila per il sesso femminile. Negli stadi iniziali la tiroidectomia con l'asportazione dei linfonodi del collo può risultare curativa. Tuttavia la maggior parte dei pazienti presenta malattia metastatica ai linfonodi del collo o metastatica a distanza e questo può pregiudicare la guaribilità. I pazienti con malattia metastatica hanno una prognosi severa, approssimativamente il 25% è vivo a cinque anni e il 10% è vivo a dieci anni. Le alterazioni molecolari tipicamente associate al carcino-

*In Italia si contano 5,2 casi ogni 100mila abitanti per gli uomini e 15,5 per le donne: lo sviluppo delle target therapy ha cambiato il volto delle cure*

ma midollare della tiroide coinvolgono il gene *Ret*, che codifica per il recettore transmembrana dei fattori di crescita, la cui mutazione è presente sia nelle forme ereditarie che in quelle sporadiche dei carcinomi midollari della tiroide. Altri meccanismi molecolari che contribuiscono alla crescita tumorale includono il recettore per il fattore di crescita delle cellule endoteliali (*Vegfr*) e il fattore di crescita delle cellule epiteliali (*Egfr*). Ulteriori geni coinvolti nella patogenesi tumorale sono *Met* (un recettore tirosina chinasi di membrana) e la cascata di segnale che riguarda *mTor* (recettori tirosina chinasi), che determinano proliferazione, invasione e sopravvivenza cel-

lulare. Sono stati pertanto messi a punto dei farmaci con meccanismo di inibizione specifico per le diverse alterazioni molecolari. Lo sviluppo di queste nuove terapie (*target therapy*) ha dato l'avvio allo sviluppo di nuovi farmaci in un settore che fino a poco tempo fa era praticamente privo di spunti terapeutici. Gli studi realizzati indicano che la conoscenza della biologia molecolare per questo tipo di patologia è fondamentale per la ricerca di terapie innovative. L'individuazione di geni e di proteine coinvolti nella patogenesi tumorale è l'obiettivo di studio per individuare nuovi farmaci a bersaglio molecolare, ma anche per determinare le modalità con le quali la malattia acquisisce invariabilmente resistenze molecolari. I risultati ottenuti indicano che la ricerca clinica in una malattia rara come la forma avanzata del carcinoma midollare è possibile, a patto che si attivino studi e collaborazioni internazionali. La collaborazione è altresì richiesta per la validazione dei biomarcatori predittori di risposta utile per la selezione dei casi, al fine di evitare un inutile trattamento ai pazienti potenzialmente non responsivi. Le sfide che queste nuove molecole devono affrontare consistono nella gestione ottima-

\* *Oncologia medica tumori testa e collo, Fondazione Irccs. Istituto nazionale dei tumori, Milano*

le della tossicità.

Questo richiede expertise specifico e consuetudine con la malattia, probabilmente presenti oggi solo in alcune realtà italiane.

Lo sviluppo di queste nuove terapie (target therapy) ha dato l'avvio allo sviluppo di nuovi farmaci in un settore che fino a poco tempo fa era praticamente privo di spunti terapeutici. Ad esempio è stato recentemente autorizzato un farmaco per il trattamento di una forma rara di carcinoma midollare.

### **Sarcomi**

I sarcomi sono tumori dei tessuti connettivi, che possono insorgere ovunque nell'organismo. Nonostante la varietà delle sedi anatomiche, sono tumori rari. Nel complesso, la loro incidenza è di circa cinque nuovi casi all'anno ogni 100mila persone. I sarcomi a potenziale insorgenza nell'adulto si possono dividere in alcuni gruppi fondamentali: i sarcomi delle parti molli (e dei visceri), i tumori stromali gastrointestinali (Gist), l'osteosarcoma, il sarcoma di Ewing, altri sarcomi ossei, come i condrosarcomi, il cordoma, il tumore a cellule giganti dell'osso. Esistono molte varietà istologiche all'interno di queste categorie, così che il numero di sarcomi è elevato, circa cinquanta. La diagnosi istologica è fondamentale per un corretto approccio ai sarcomi. In genere, tutte le istituzioni di riferimento per i sarcomi effettuano una revisione della diagnosi istologica, quando una diagnosi sia già stata posta. Si tratta di un meccanismo di garanzia di qualità. Molti sarcomi nascono come eventi localizzati

e in genere richiedono una chirurgia appropriata. A seconda della varietà di sarcoma, può essere richiesta anche una chemioterapia o una radioterapia. Nella loro storia naturale, i casi che non guariscono dopo il trattamento della malattia localizzata possono dare luogo a metastasi a distanza. Una sede importante in questo senso sono i polmoni. Spesso il trattamento della malattia metastatica richiede una terapia medica (chemioterapia o terapia a bersaglio molecolare). Tuttavia, a esempio, vari casi di metastasi polmonare da sarcoma possono essere trattati

*Lo sviluppo di queste terapie a bersaglio ha dato l'avvio a nuovi farmaci in un settore che finora ne era sprovvisto*

con la chirurgia, anche se la neoplasia non è più localizzata. In generale, in tutte le fasi di malattia, è importante un approccio multidisciplinare, che coinvolga gli specialisti chirurgi, radioterapisti, oncologi. È importante inoltre il contributo di riabilitazione, terapie palliative, psico-oncologia. La disponibilità di queste risorse, unitamente a quelle diagnostiche, definisce un buon centro di riferimento o una buona rete collaborativa per i sarcomi.

### **Cordomi**

I cordomi sono particolari forme di sarcoma, peraltro con

aspetti comuni ai tumori epiteliali, che tipicamente insorgono nel sacro o nella base cranica, cioè ai due estremi della colonna vertebrale. Anch'essa può essere sede di partenza della malattia, a livello di una delle vertebre. I cordomi sono malattie molto rare, con poche decine di nuovi casi all'anno in Italia. L'età media dei pazienti è intorno ai sessant'anni, ma soprattutto i cordomi della base cranica possono insorgere anche nel bambino e nel giovane.

Si tratta di patologie che colpiscono sedi delicate. Sia la base cranica che il sacro sono infatti contigui a importanti formazioni nervose, rispettivamente i nervi cranici e le radici, che garantiscono, in particolare, la funzionalità degli sfinteri. Quindi, il trattamento è elettivamente chirurgico, anche se la chirurgia può comportare importanti limitazioni funzionali oppure non essere tecnicamente fattibile. In alcuni casi, si preferisce la radioterapia, che può però dare luogo a limitazioni. Per questo, sono state utilizzate forme di radioterapia particolari, anche con protoni o ioni di carbonio. La malattia può metastatizzare, a esempio ai polmoni, allo scheletro, al fegato.

### **Tumori stromali gastrointestinali (Gist)**

I tumori stromali gastrointestinali (Gist è l'acronimo del termine inglese *gastrointestinal stromal tumors*) sono neoplasie assimilabili a sarcomi, che si formano nel tratto gastrointestinale (stomaco, intestino, a volte esofago). Molte di queste neoplasie comportano un rischio clinico molto basso, ma alcune divengono entità rilevanti, ma-

nifestandosi come masse di grandi dimensioni. Possono inoltre dare luogo a metastasi, spesso limitate all'addome, cioè al fegato e al peritoneo.

Il trattamento di un Gist in fase localizzata è la chirurgia, che è in grado di guarire un numero significativo di pazienti. Questi tumori sono stati tra i primi in cui si è dimostrata efficace una terapia a bersaglio molecolare, una forma di terapia medica rivolta verso recettori presenti sulla membrana delle cellule come, nel

caso dei Gist, Kit o Pdgfra. Come conseguenza della terapia, la neoplasia regredisce. In generale, peraltro, almeno nella malattia avanzata, è fondamentale mantenere la terapia nel tempo per consolidare la risposta tumorale. Si tratta quindi di terapie tendenzialmente croniche, che hanno il vantaggio di presentare una tossicità limitata, più specifica e differenziata rispetto alla chemioterapia. Nei Gist in fase metastatica, la terapia molecolare mirata prosegue. È pe-

raltro possibile che la chirurgia della malattia residua dopo un periodo di alcuni mesi di terapia sia utile.

Un fattore che limita le terapie a bersaglio molecolare, come del resto la chemioterapia, è la resistenza secondaria. La malattia, cioè, può divenire resistente alla terapia dopo un periodo in cui quest'ultima è stata efficace. In questi casi, occorre modificarla. Molti altri farmaci sono attualmente oggetto di studi clinici, avendo già dato riscontri positivi. ●

CAPITOLO 7

# Accesso ai nuovi farmaci: prove di farmacoeconomia per trovare il miglior valore soglia di costo-efficacia

di Ornella Gonzato \*

**L'**accessibilità a nuovi farmaci, oltre a limiti metodologici e regolatori, presenta vincoli di natura economica, che a loro volta sollevano quesiti etici, ponendo la questione dell'accessibilità alle cure per i pazienti in termini di *trade-off* con la società.

La valutazione economica è un utile strumento che, in un contesto di risorse sempre più scarse e di necessità di *decision making* basato sull'evidenza, consente di comparare costi e risultati (analisi di costo-efficacia o costo-utilità) di un nuovo trattamento rispetto ad altri alternativi. Il risultato derivante da questo tipo di valutazione, espresso come indice incrementale (incremento costo-risultato) è utilizzato per decisioni di politiche di prezzo e rimborsabilità di un farmaco, più in generale di un trattamento.

Si pone, dunque, il problema di stabilire il valore-soglia del rapporto incrementale di costo-efficacia accettabile per il soggetto decisore. Nella valutazione costo-utilità, che è una sofisticazione di quella costo-efficacia, viene introdotto un nuovo elemento: la qualità di vita. L'utilità è misurata in Qaly, *quality-adjusted life year*, indicatore che valuta il beneficio sia come quantità incrementale di vita

*Nel caso di valutazione economica di medicinali orfani per tumori rari il rapporto può risultare sfavorevole, ma è necessario utilizzare anche altri criteri*

(anni guadagnati) sia come incremento della qualità di vita ottenuta. Negli Stati Uniti, a esempio, il valore-soglia per Qaly, espresso in euro, oscilla tra 35mila e 70mila; in Inghilterra tra i 23mila e i 30mila; in Canada tra 13mila e 63mila, in Olanda tra 20mila e 80mila. La finalità di una definizione del valore-soglia è quella di allocare le risorse a disposizione, iniziando da quegli interventi che producono un Qaly al minimo costo per arrivare a quelli che presentano il maggior rapporto costo-Qaly. L'utilizzo di un valore-soglia del rapporto incrementale presuppone alcuni assunti, tra cui l'esistenza di un vincolo di budget fisso, la massimizzazione dei risultati di salute come principale criterio di

scelta per l'allocazione delle risorse, la disponibilità di informazioni complete su costi e risultati. Secondo questo modello di valutazione, è la dimensione del budget stabilito a determinare il valore-soglia. La focalizzazione è sull'efficienza allocativa piuttosto che sull'equità, in particolare se definita come equità d'accesso alle cure.

Nel caso di valutazione economica di medicinali orfani per tumori rari è però possibile che il rapporto incrementale costo-utilità sia sfavorevole e oltre il valore-soglia accettabile.

Altri criteri allora possono essere utilizzati per effettuare una scelta, quali a esempio la mancanza di alternative terapeutiche per salvare una vita umana e l'impossibilità per un paziente di sopportare direttamente il costo di un nuovo farmaco salva-vita. Il National institute for health and clinical excellence (Nice), a esempio, ha approvato, nonostante il rapporto incrementale sfavorevole, l'utilizzo di un farmaco nella leucemia mieloide cronica, in assenza di terapie alternative efficaci (fatta eccezione per il trapianto di midollo).

Come conciliare un insieme di elementi propri dei farmaci orfani per tumori rari come il possibile tendenziale elevato rapporto incrementale costo-

\* Docente di Economia aziendale applicata alla Sanità all'Università di Udine

risultato, la “debolezza” dei dati di efficacia clinica, l’assenza di terapie salva-vita alternative?

Una valutazione multi-criterio potrebbe consentire di utilizzarle, invece di un valore-soglia fisso, uno variabile in relazione al tipo di malattia, al medicinale, al contesto decisionale. Di qui il quesito: quanto la società è disposta a “pagare”, nel caso specifico, per un Qaly per un paziente con tumore raro? In altri termini, qual è il valore che la società attribuisce a un anno di vita guadagnato, ponderato per la qualità di vita, di questi pazienti?

Se i criteri di scelta perseguono finalità di tipo utilitaristico, ovvero di massimizzazione del beneficio per la società, diventa poco etico investire risorse per le condizioni di rarità, a prescindere dal costo effettivo del trattamento, per una semplice questione di costo-opportunità, ovvero di impiego alternativo in qualche altro intervento a maggior utilità sociale.

Non a caso la legislazione europea stabilisce che i pazienti affetti da patologie rare hanno diritto alla stessa qualità dei trattamenti di tutti gli altri pazienti, affermando un approccio basato sull’equità e non sull’utilitarismo.

Dalla ricerca sociale emerge che il valore-soglia del rapporto incrementale costo-utilità accettabile risulta tendenzialmente più elevato, in generale, per quei trattamenti a cui la società attribuisce un più alto valore sociale, in relazione alla gravità della condizione patologica. In altri termini, la società attribuisce un maggior valore al guadagno di salute se si tratta di un numero limitato di casi, in condizioni di severità di malattia e di assenza di tratta-

menti alternativi salva-vita, evidenziando così un sistema di preferenze non “neutro”, in cui la regola di massimizzazione del guadagno di salute (prodotto di anni di vita guadagnati, qualità di vita e numero di persone trattate) non è sufficiente.

Alcuni elementi si rendono a questo punto necessari: i tumori rari nel loro insieme non costituiscono un numero limitato di casi; i tumori rari e quelli frequenti sono comunque tumori, ovvero malattie gravi; nella valutazione economica costo-risultato relativa ai tumori rari, più che un problema di

*Nella valutazione costo-risultato del farmaco che cura i tumori rari c'è una difficoltà a misurare l'efficacia*

rapporto incrementale tendenzialmente sfavorevole, si pone piuttosto la difficoltà di misurare l’efficacia, in relazione al maggior grado d’incertezza correlato a queste patologie. Ciò dovrebbe indurre a ricercare sul piano metodologico nuovi strumenti che possano inglobare il maggior livello d’incertezza presente e consentire una appropriata misurazione costo-risultato, utilizzabile in valutazioni incrementali, in relazione a un valore-soglia fisso.

In altri termini, la difficoltà attuale a valutare in modo “preciso”, “oggettivo” il guadagno di salute incrementale, dovuto essenzialmente alla diffi-

coltà di misurare l’efficacia, per la maggior incertezza intrinseca in queste patologie, può costituire addirittura un elemento “discriminante” nella scelta dell’allocazione delle risorse. Un Qaly è un Qaly sia per un paziente con tumore frequente sia per uno con tumore raro.

Inoltre, l’impatto di un nuovo farmaco non dovrebbe comunque essere considerato solo sullo specifico budget destinato ai farmaci, ma su budget “multipli” che coprono l’intero processo di cura del paziente, valutando se e quanto influiscono sull’assorbimento di risorse complessive per la cura. A tal proposito, occorre ribadire che le decisioni cliniche strategiche riguardanti il trattamento di questi pazienti devono avvenire nei centri di riferimento, per evitare l’inappropriatezza di un percorso di cura, che si traduce in un sicuro aumento di costi sanitari. Lo stesso vale per la componente chirurgica, qualora necessaria. Un intervento chirurgico inappropriato, eseguito in un qualsiasi centro clinico presente sul territorio, si traduce quasi sempre in una recidiva locale: anche se quest’ultima viene “recuperata” da una chirurgia di salvataggio, il numero di interventi effettuati sarà alla fine almeno il doppio del necessario, con conseguente aumento dei costi, costituendo per di più un serio problema etico, per il maggior rischio di morbidità chirurgica.

In ogni caso, rimanendo focalizzati solo sull’impatto economico dei farmaci orfani sul totale della spesa farmaceutica in Europa, è interessante riportare le conclusioni di uno studio che ne stima il valore nel periodo 2010-2020, partendo dalla

rilevazione dei dati disponibili nel registro europeo dei farmaci orfani, a iniziare dal 2000, anno in cui è entrata in vigore la normativa europea sui farmaci orfani, che ne ha stabilito il percorso regolatorio e gli incentivi per l'industria. Dal 2000 al 2010, 720 farmaci hanno ottenuto la designazione di farmaci orfani da parte dell'EmA; di questi, 63 hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio, sebbene alcuni per più di un'indicazione (il 40% è stato autorizzato per malattie oncologiche). L'impatto sul budget della spesa farmaceutica è cresciuto dallo 0% del 2000 al 3,3% del 2010. Si stima che il tasso di crescita dal 2010 al 2016 sarà più contenuto e raggiungerà nel 2016 un plateau intorno al 4,6% dell'intera spesa farmaceutica, il cui tasso di crescita annuo nel decennio 2010-2020 è stimato intorno al 6,6%, per un valore di

mercato pari a 140 bilioni di euro nel 2010 e di 265 bilioni di euro nel 2020. Nel caso in cui le pressioni economiche strutturali impedissero di mantenere il tasso di crescita storico del 6,6% annuo e questo si riducesse al 3% annuo, l'impatto dei farmaci orfani sarebbe stimato pari al 5,9% nel 2020. I fattori alla base di questa stima, con le incertezze e i limiti degli strumenti disponibili, sono diversi e si combinano tra loro. La perdita dell'esclusività (di durata pari a dieci anni) di mercato dei farmaci orfani si stima, a esempio, conduca a una riduzione prudenziale intorno al 25% del prezzo (negli Stati Uniti, in cui la legislazione sui farmaci orfani è in vigore dal 1983, il range di deprezzamento conseguente alla perdita dell'esclusività varia dal 14 al 95%).

Il contenuto "tasso di successo" dei medicinali che hanno

ottenuto la designazione di farmaci orfani è poi un altro elemento rilevante. Nei primi dieci anni (2000-2010) il tasso di successo in Europa ha avuto un valore medio del 10,9%. A ciò però si aggiunge un andamento più fluttuante delle successive autorizzazioni all'immissione in commercio (13 nel 2007; 4 nel 2010). In altri termini, se l'industria è incentivata dalla legislazione a sviluppare farmaci che ottengano la designazione di farmaci orfani, questo non significa tuttavia ottenere l'autorizzazione successiva all'immissione al mercato, a causa di un insieme di "barriere". Lo studio, stimando un impatto economico dei farmaci orfani pari al 4-5% dell'intera spesa farmaceutica europea, nel periodo 2010-2020, evidenzia come i timori di una crescita incontrollata e insostenibile siano in realtà non motivati su base razionale. ●

CAPITOLO 8

## Il ruolo e le aspettative delle associazioni dei pazienti: parlano Favo, Associazione Paola e Associazione Gist



F.A.V.O.

Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia

[www.favo.it](http://www.favo.it), [info@favo.it](mailto:info@favo.it)

di **Francesco De Lorenzo** (presidente)

La Federazione italiana delle associazioni di volontariato in oncologia (Favo) nasce nel 2003 come “associazione delle associazioni” di volontariato a servizio dei malati di cancro e delle loro famiglie. Costituita da oltre 500 associazioni, molte delle quali diffuse su tutto il territorio nazionale attraverso rappresentanze in tutte le province, per un totale di circa 25mila volontari e 700mila iscritti, Favo è gestita da un Comitato esecutivo composto in maggioranza da malati o ex malati. Le associazioni federate sono diverse: ci sono quelle che operano nei centri di cura e nei presidi sanitari e quelle che lavorano nelle proprie sedi, quelle che assistono malati affetti da particolari neoplasie e quelle che si occupano di oncologia pediatrica. Differenti anche i servizi che offrono: offerta di case-alloggio per pazienti e familiari che devono frequentare luoghi di cura durante la fase acuta della malattia; accompagnamento dei pazienti con problemi di disabilità; presa in carico dei malati terminali a domicilio e negli hospice dove vengono somministrate cure palliative e terapie del dolore; informazione sulle esigenze dei pazienti nei vari stadi della malattia; sostegno psicologico nei luoghi di cura; riabilitazione.

La federazione mira a creare sinergie fra le associazioni di volontariato e ad assicurare una rappresentanza unitaria dei malati nei confronti delle istituzioni. In particolare, si pone come interlocutore delle istituzioni politiche, sindacali e culturali, per affermare nuovi diritti a fronte dei nuovi bisogni dei malati di cancro e delle loro famiglie; sostiene il riconoscimento del ruolo centrale dei malati nella pianificazione e nei processi decisionali da parte delle strutture che erogano assistenza sociale e sanitaria; tutela i diritti dei malati di cancro a livello nazionale ed europeo; persegue l'obiettivo di diffondere sul territorio nazionale l'applicazione dei trattamenti terapeutici più aggiornati e l'erogazione dei servizi di assistenza a domicilio e in hospice; agisce come rete di informazione per facilitare l'accesso ai servizi terapeutici e al sostegno psicologico; pone la riabilitazione come intervento prioritario.

### Membership e collaborazioni

Dal 2009 Favo è membro associato dell'*Organization of European cancer institutes (Oeci)* e dal 2006 dell'*European cancer patient coalition (Ecp)*. La federazione partecipa a studi e indagini sulla qualità di vita dei malati oncologici in collaborazione con i più importanti istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, tra cui l'Istituto nazionale dei tumori di Milano, l'Istituto nazionale neurologico Carlo Besta, la Fondazione San Raffaele di Milano, la Fondazione Maugeri di Pavia, il Centro di riferimento oncologico di Aviano, l'Istituto nazionale per la ricerca sul cancro di Genova, l'Istituto Regina Elena di Roma, l'ospedale oncologico di Bari, la Fondazione Pascale di Napoli.

Favo collabora inoltre con varie società scientifiche, come l'Associazione italiana di oncologia medica (Aiom), la Società italiana di medicina fisica e riabilitazione (Simfer), la Società italiana di nutrizione enterale e parenterale (Sinpe), la Società italiana di psico-oncologia (Sipo).

### Le attività

La ricerca e la prevenzione sono state finora i due ambiti d'intervento che hanno ottenuto i maggiori investimenti pubblici e privati, con forti ricadute nel settore dell'informazione e con il risultato di aver reso cosciente l'opinione pubblica dell'importanza della lotta ai tumori. L'aspetto assistenziale, inteso come cura globale del malato, è stato assicurato dal lavoro dei numerosi volontari, che collaborano con gli operatori sanitari per colmare le lacune del servizio sanitario. Tuttavia il lavoro delle associazioni dei malati è stato poco valorizzato e relegato nella sfera del fare e non in quella del progettare.

Oggi la grande maggioranza delle associazioni si è unita in una federazione che esprime una vocazione progettuale senza trascurare il contatto con la base degli associati. Una comunione delle forze che abbraccia tutti gli operatori nel rispetto dei vari ruoli e che è ormai riconosciuta come il miglior presidio sanitario globale nella attuale lotta al cancro. ●



[www.associazionepaola.it](http://www.associazionepaola.it)

di **Ornella Gonzato (presidente)**

L'associazione Paola per i tumori muscolo-scheletrici onlus è stata costituita a Udine nel 2008, in memoria di Paola Gonzato scomparsa a 35 anni, solo pochi mesi dopo essere diventata mamma, per una rara forma di sarcoma osseo. Dall'esperienza di un percorso di malattia tanto complesso e doloroso è nata la volontà di essere d'aiuto a chi si trova a vivere situazioni di sofferenza così grave. L'associazione non ha scopo di lucro, è associata alla Federazione italiana associazioni volontariato oncologico (Favo) ed è membro del Network europeo delle associazioni pazienti con sarcoma (Spaen). Persegue finalità di solidarietà sociale a favore di pazienti colpiti da patologia tumorale a carico dell'apparato muscolo-scheletrico (tumori dell'osso e dei tessuti molli degli arti), allo scopo di migliorarne l'assistenza e la qualità di vita.

I principali obiettivi dell'associazione sono: diffondere le conoscenze sulla malattia a pazienti, operatori professionali, opinione pubblica; affiancare, in qualità di *stakeholder*, le istituzioni per una progettazione condivisa delle attività; collaborare con centri di riferimento, società scientifiche, gruppi collaborativi e altre associazioni che operano nell'area dei tumori rari.

### Le criticità nella cura dei sarcomi

I sarcomi dell'apparato muscolo-scheletrico costituiscono una famiglia di tumori rari. Possono essere causa di severa disabilità, a seguito di compromissione di funzioni motorie e articolari. Come tutti i tumori rari, questi sarcomi pongono alcune particolari sfide sul piano diagnostico e terapeutico, in relazione principalmente a due classi di fattori, una di tipo organizzativo-gestionale, l'altra di tipo metodologico e regolatorio.

Con riferimento alla prima, le principali criticità per i pazienti riguardano la diagnosi istologica, non corretta o effettuata con ritardo; la disomogeneità di cura, ovvero la variabilità di terapie mediche e l'inappropriatezza degli interventi chirurgici. Per quanto riguarda la seconda, la bassa numerosità dei pazienti pone problemi di metodo della ricerca clinica e di limitato interesse dell'industria a sviluppare nuovi farmaci, a causa delle barriere regolatorie.

Il rischio che ne deriva per i malati è quello di

essere, da un lato, soggetti a percorsi di cura non appropriati, con conseguenze gravi sull'esito della malattia e, dall'altro, seriamente discriminati nell'accesso alle cure.

Se correttamente diagnosticati e appropriatamente trattati, questi tumori sono spesso curabili, offrendo al paziente una buona qualità di vita. Per ottenere tale risultato, sono necessari disponibilità di competenze specialistiche e approccio multidisciplinare. In particolare, tre sono i momenti di maggior criticità del processo di diagnosi e cura che le rendono indispensabili: diagnosi isto-patologica, la cui appropriatezza è fondamentale per consentire il successivo trattamento; decisione clinica "strategica" multidisciplinare in merito alla cura; trattamento chirurgico, quasi sempre necessario. Fattore critico dell'intero processo è il tempo, che può fare la differenza per la prognosi.

Per i pazienti tuttavia non è facile individuare le competenze specialistiche: pochi sono i centri che ne dispongono e la loro distribuzione sul territorio non è omogenea. È pertanto importante fare in modo che i pazienti si riferiscano a centri di eccellenza o a reti collaborative. A tal proposito, la Rete tumori rari si configura sempre più come strumento strategico per il miglioramento della qualità di cura al paziente.

### Il ruolo delle associazioni

La maggior parte delle associazioni ha limitata copertura territoriale in relazione alle stesse finalità statutarie e svolge attività di supporto diretto a reparti oncologici o a centri di riferimento. Le attività consistono principalmente in assistenza ospedaliera e sociale, assistenza per procedure di invalidità, consulenza di esperti, aiuto psicologico, riabilitazione e produzione di materiale informativo. In altri termini, svolge attività a elevata intensità paziente-specifica. Solo alcune associazioni hanno una copertura estesa all'intero territorio nazionale, con una finalità non in stretta relazione con specifici istituti. Esse svolgono attività di *fund raising* strutturata, partecipano a progetti nazionali, collaborano con le istituzioni e svolgono azione di *lobbying* mirato su temi specifici. Fermo restando l'elevato valore delle attività assistenziali svolte dalle associazioni locali, rimane di assoluta importanza la possibilità d'intervento a monte, al fine di amplificare la ricaduta a valle a favore non di

singoli specifici pazienti ma dell'intera comunità dei malati di sarcoma.

Questo tipo di approccio è peraltro in linea con quello praticato a livello europeo da Spaen che, operando in *partnership* con clinici, ricercatori, industria, mira a migliorare la qualità delle cure dei pazienti con sarcoma, dando nel contempo visibilità ai sarcomi nelle sedi istituzionali. Spaen, fondata in Germania nel 2009, partecipa ad attività europee pluriennali, come Euro sarc, un progetto per *trial* clinici per specifici sottotipi istologici e molecolari di sarcomi, realizzabili attraverso network clinici integrati supportati dall'analisi translazionale, finanziato dall'Unione europea in seno al programma FP7, per un importo pari a quasi 6 milioni di euro.

Ancora più rilevante il ruolo delle organizzazioni dei pazienti negli Stati Uniti. Due di queste operano

nell'area specifica dei sarcomi: la Liddy shriver sarcoma initiative e la Chordoma foundation, che si occupano non solo di finanziare la ricerca clinica, ma anche di sviluppare programmi di ricerca, avviando e gestendo proprie banche di tessuti.

La sfida per le associazioni dei pazienti nel nostro Paese, in relazione anche a un contesto di confronto internazionale, è quella di riuscire a far sentire sempre di più la voce dei pazienti con tumori rari, in particolare quelli solidi dell'adulto, a tutti i livelli, dando visibilità alle molte criticità presenti e cercando progettualità e azioni *multistakeholder*, che possano avere un'ampia ricaduta sull'intera comunità dei malati, in aggiunta alla preziosissima attività locale di supporto diretto ai bisogni di ogni singolo paziente. Ciò richiede un impegno comune ma, in Italia, ancora non ordinario. ●



A.I.G. Associazione Italiana GIST Onlus

[www.gistonline.it](http://www.gistonline.it)  
[info@gistonline.it](mailto:info@gistonline.it)

di **Anna Costato (presidente)**

Il tumore stromale gastrointestinale è una malattia orfana di attenzione da parte della ricerca, del mercato e delle politiche di salute pubblica. Pazienti e familiari, privi di riferimenti, avvertono sovente un senso di isolamento e di abbandono, mentre il percorso di diagnosi e cura può sembrare un labirinto. È su questi presupposti che nel giugno del 2006 nasce l'Associazione italiana Gist (Aig), un'organizzazione no-profit di volontariato fondata con la collaborazione dell'Istituto nazionale dei tumori di Milano e della Rete nazionale tumori rari. Costituita in associazione nel gennaio del 2008, da marzo 2010 diventa onlus. Tra i suoi scopi, informare e sostenere i pazienti, rappresentandoli con enti sanitari e regolatori; promuovere la ricerca clinica; sensibilizzare

l'opinione pubblica. Gli alleati per raggiungere questi obiettivi sono Global Gist network, la rete internazionale delle associazioni di pazienti con tumore stromale gastrointestinale presente in 56 Paesi; *Sarcoma patients euronet association (Spaen)*; *Federazione italiana malattie rare onlus (Uniamo)*.

Aig è riconosciuta associazione di malati rari dal Centro nazionale malattie rare dell'Istituto superiore di Sanità e dal Centro di coordinamento della rete regionale per le malattie rare della Regione Lombardia. Nel 2011 sono stati organizzati cinque incontri dedicati ai pazienti (a Milano, Padova, Napoli, Roma, Meldola) ed è stato pubblicato l'opuscolo dal titolo "Gist: cos'è e come affrontarlo". Nel 2012 stanno proseguendo gli incontri dedicati ai pazienti e ai loro familiari nelle sedi di Milano, Bari, Ancona, Novanta di Piave, Torino e Roma. ●