



RELAZIONE FINALE

‘Focus’ tra esperti sulla cura del cancro

La scommessa per battere il cancro

“Servono più cultura della malattia e progressi della ricerca scientifica”

Firenze, 13 aprile 2018. In oncologia la medicina di precisione e i farmaci innovativi stanno rivoluzionando il campo della cura ma prevedono un ripensamento in termini di costi e di sostenibilità per il sistema sanitario nazionale. L’impatto dell’oncologia sulla spesa pubblica previdenziale è importante: come prestazioni erogate (pensioni di inabilità e assegni di invalidità) i tumori rappresentano la prima voce, con circa 540mila prestazioni erogate tra il 2001 e 2015.

La situazione in Toscana sui farmaci innovativi e oncologici è comparabile con le regioni con le migliori best practice, come Lombardia, Veneto ed Emilia Romagna. Come per il resto d’Italia tuttavia, la Regione Toscana fa i conti con la sostenibilità e l’appropriata fruibilità delle cure e con l’‘etica del diniego’ e aspettative indotte e spesso disattese (*fakes news*).

Al convegno organizzato da Motore Sanità - **“La cura del cancro: implicazioni etiche, sociali ed economiche”** si sono discussi i grandi progressi della ricerca scientifica e un nuovo modo di pensare alla malattia. La rete oncologica regionale toscana è considerata antesignana rispetto all’evoluzione delle risposte rivolte a pazienti oncologici.

Gianni Amunni, Direttore Generale dell’Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (Ispro) ha aperto i lavori. «La crescente attenzione per l’oncologia oscilla tra tematiche prettamente scientifiche e aspetti organizzativi, con significative ricadute economiche. Abbiamo scelto di mettere insieme questi approcci diversi perché l’oncologia è oggi un banco di prova dalla reale capacità di tenere insieme scienziati, economisti, bioeticisti, management e industria. E’ una scommessa che porta il tema cancro in una dimensione più ampia e ne evidenzia gli aspetti "culturali e valoriali"».

La rete oncologica regionale toscana è considerata antesignana rispetto all'evoluzione delle risposte rivolte a pazienti oncologici.

«Lo step ulteriore di potenziamento della rete oncologica al quale stiamo lavorando è rivolto alla costituzione di reti oncologiche per patologia, all'interno della rete oncologica regionale» ha dichiarato **Monica Calamai**, direttore generale dei Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale della Regione Toscana. «Sul fronte della terapia, abbiamo farmaci innovativi che vanno ad impattare in modo determinante con la prospettiva di vita e il decorso di malattia dei pazienti, tuttavia ogni innovazione tecnologica o farmacologica, prima di essere introdotta, non può prescindere da una riorganizzazione del sistema perché è da qui che vengono recuperate le risorse per orientarle sul farmaco, altrimenti la gestione del sistema diventa complessa. La delibera dello scorso febbraio va in questa direzione prevedendo l'utilizzo dei farmaci innovativi oncologici con i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali e con i modelli organizzativi».

L'oncologo si trova di fronte al grande progresso delle terapie oncologiche da una parte, ma dall'altra si scontra con i **limiti attuali della genetica oncologica**. Ne ha parlato il professor **Paolo Pronzato**, direttore di oncologia medica 2 dell'ospedale San Martino Genova.

«Per quanto riguarda la terapia farmacologica delle neoplasie è in atto una sorta di **rivoluzione** legata al binomio **caratterizzazione molecolare/ farmaci a bersaglio**. Infatti, il successo di svariati agenti a bersaglio molecolare, cioè diretti verso **specifiche alterazioni della cellula neoplastica** o del micro-ambiente tumorale, sta spingendo la ricerca farmacologica e l'applicazione clinica alla considerazione per nuovi composti, **a scapito delle tradizionali terapie** (chemioterapia soprattutto). E' indubbio che questa stagione sia stata inaugurata dalle **maggiori conoscenze** sulla biologia della trasformazione e della crescita neoplastica ; è d'altro canto altrettanto vero che la **eterogeneità** intratumorale e la instabilità genetica rappresentino limiti importanti per questi approcci terapeutici mirati. E' comunque utile ricordare come l'armamentario dei farmaci antineoplastici "molecolari" si sia andato arricchendo negli ultimi anni (**decine di farmaci approvati per varie indicazioni**) e molti altri prodotti siano già ora sotto esame per l'approvazione da parte degli Enti Regolatori . La più recente ondata di nuovi farmaci oncologici è caratterizzata dalla applicazione –nelle varie fasi della ricerca e poi nella pratica clinica- dei principi della **precision medicine**; sulla base di caratteristiche biomolecolari della neoplasia viene adottato un trattamento personalizzato ("*tailored therapy*") ; successi e limiti di questo approccio sono ora evidenti in molti campi dell'oncologia: carcinoma mammario (HER2), carcinoma polmonare (EGFR) e carcinoma coloretale (KRAS) ne sono esempi di grande importanza.

Ulteriori progressi possono essere ottenuti con una ancor più approfondita conoscenza molecolare del tumore (e dell'ospite), grazie a **tecnologie di genomica** oncologica più specifiche. Il processo passa attraverso l'individuazione delle alterazioni geniche rilevanti per la crescita neoplastica, che diventano quindi teorici bersagli di farmaci specifici (*actionability* e *druggability*). La complessità del cancro ed in particolare dei tumori solidi a più elevata incidenza rende comunque difficile il successo anche per i più moderni approcci personalizzati. Concorre a questa complessità, in primo luogo, l'eterogeneità genomica delle cellule neoplastiche, sia ad un dato momento, che nelle varie fasi di sviluppo tumorale: la popolazione cellulare neoplastica è eterogenea già precocemente e le indagini molecolari individuano solo la popolazione prevalente, mentre **l'evoluzione del tumore** si realizza - spontaneamente o sotto la pressione selettiva dei trattamenti- con cloni inizialmente minoritari. Inoltre, le svariate alterazioni genomiche realizzano nella cellula neoplastica un **network di alterazioni fenotipiche**, che supera il blocco di singoli passaggi e può vanificare, soprattutto nel lungo periodo, l'applicazione di farmaci a bersaglio singolo.

Approcci estremamente innovativi hanno guardato alla possibilità di ottenere la caratterizzazione genomica di ogni singolo tumore per applicare in ogni singolo caso la molecola corrispondente alla alterazione riscontrata: questo approccio è oggi fattibile grazie alla applicazione di metodiche di

indagine genomiche più largamente disponibili: *Next Generation Sequencing* e *Next Next Generations Sequencing (Single Cell, Single Molecule)*; anche l'analisi estesa di molte alterazioni geniche può essere effettuata (sino all'intero patrimonio genico): le prospettive sono interessanti, ma l'applicazione alla singola situazione risulta in vantaggi per ora limitati. L'applicazione di strumenti capaci di indagini *high-throughput* incrementa in generale la sensibilità e permette persino, sulla base di dati recenti, di ipotizzare la diagnosi precoce su campioni di sangue periferico (**biopsia liquida**).

Infine, recenti ricerche hanno portato allo sviluppo di farmaci basati su infrequenti alterazioni molecolari ed "**agnostico**" per sede ed istotipo (pembrolizumab/MSI-H o dMMR; larotrectinib/TRK), aprendo prospettive completamente innovative anche sotto il profilo dell'organizzazione assistenziale».

L'immunoterapia ha ottenuto risultati estremamente importanti in termini di aumento di sopravvivenza dei pazienti.

«Il futuro richiede di aumentare il numero dei pazienti che possono beneficiare dei trattamenti immunoterapici, capendo quindi quali meccanismi rendono alcuni tumori resistenti all'immunoterapia per contrastarlo - ha spiegato il dottor **Michele Maio**, direttore del Centro di Immuno-Oncologia e Uoc di immunoterapia Oncologica Aou Senese -. In questo ambito le linee di ricerca sono: utilizzare nuovi farmaci immunoterapici, agire sul microambiente tumorale e sul tumore stesso rendendolo maggiormente visibile al sistema immunitario.

Questi studi ci potranno permettere di identificare le caratteristiche molecolari e immunologiche del tumore di ciascun singolo paziente arrivando, sperabilmente, a personalizzare la terapia per ciascuno. In questi ambiti di studio si sta muovendo la ricerca clinica e preclinica anche in Italia, ad esempio attraverso il "Progetto Reti" lanciato nel 2017 dal Ministero della Salute proprio con l'obiettivo di mettere insieme centri importanti a livello nazionale e con grande esperienza nell'ambito dell'immunoterapia del cancro».

L'**appropriatezza prescrittiva** è fondamentale per limitare i costi derivati dall'utilizzo improprio di analisi molecolari e del loro risultato in ambito terapeutico. Ne ha parlato **Anna Sapino**, Direttore scientifico dell'Istituto per la ricerca e la cura del cancro - Fondazione del Piemonte per l'Oncologia Irccs di Candiolo.

«La diagnosi morfologica istopatologica ha per anni guidato la classificazione dei tumori e anche la terapia. Tuttavia, è oramai scientificamente appurato che l'origine dei tumori è legata ad alterazioni del Dna, in particolare alle cosiddette "mutazioni" che portano a deregolazione dei processi di proliferazione con crescita cellulare incontrollata. Lo sviluppo delle tecnologie diagnostiche e dei reagenti per test molecolari ha permesso di implementare l'utilizzo degli stessi nella pratica routinaria. In particolare, l'analisi di alterazioni del Dna ha consentito di riclassificare i tumori come rispondenti o meno a terapie mirate. Le linee guida limitano l'utilizzo di questi farmaci "a bersaglio molecolare" in base a criteri specifici (per esempio all'organo di origine del tumore o alla istologia dello stesso, etc.) e in dipendenza dei risultati di trial clinici. Questo limita altresì la prescrizione del test.

L'appropriatezza prescrittiva è fondamentale per limitare i costi derivati dall'utilizzo improprio di analisi molecolari e del loro risultato in ambito terapeutico. Tuttavia, l'introduzione di tecnologie all'avanguardia permette di allargare il portfolio di offerta di test molecolari con analisi mutazionali sempre più ampie, che identificano i cosiddetti *outlyer*, ossia tumori che escono dai normali percorsi di crescita e possono beneficiare di specifiche terapie. Questo processo di identificazione di pazienti portatori di tumori "rari dal punto di vista molecolare", deve essere favorito per offrire un trattamento il più personalizzato possibile, ma anche monitorato in considerazione del costo/beneficio economico e sociale».

La **farmacologia non è più la classica farmacologia clinica**, ma è una materia che coinvolge tutta la società. «Quindi le implicazioni etiche sociali ed economiche sono importanti – ha avanzato **Roberto Banfi**, responsabile del settore Politiche del Farmaco e appropriatezza della Regione Toscana. «Come riportato in un recente articolo su Corriere della Sera inserto salute in cui si dice che la tossicità dei farmaci oncologici è soprattutto una tossicità finanziaria. Il problema della sostenibilità delle cure è importante e negli Usa le famiglie o vanno in bancarotta per curarsi o non si curano. Tutto questo in Italia non accade grazie al Ssn, ma per garantire la sostenibilità delle cure nel tempo, cioè nel futuro la soluzione è la Clinical Governance, cioè un diverso modo di pensare e di agire, un cambiamento nelle regole e nelle relazioni, un nuovo patto tra medicina e società. Il monitoraggio dei dati sanitari rappresenta una risorsa ed una chiave di lettura delle patologie e di programmazione delle terapie.

In questi anni abbiamo capito che i registri sono elementi importantissimi in sanità e in questo settore, il matching tra i registri Aifa dei farmaci e i registri per patologia di Ispro ci consentirà di verificare e confrontare le patologie e i trattamenti farmacologici in Regione Toscana con l'obiettivo di mappare tutti i centri, l'applicazione dei protocolli terapeutici al fine di garantire all'utenza una omogeneità di risposta al bisogno oncologico sul territorio regionale».

L'impatto dell'oncologia sulla spesa pubblica previdenziale è importante.

«La spesa totale calcolata tra il 2001 e 2015 per le malattie neoplastiche a carico dell'Inps, ammonta a 14 miliardi (pari al 20% del totale delle spese per disabilità fornita dall'Inps, di cui il 49% relativa alle pensioni, il 32,5% all'invalidità e il restante 19% all'inabilità - ha spiegato **Francesco Saverio Mennini**, professore di Economia sanitaria all'Università di Roma "Tor Vergata" -. Questo ci fa comprendere come le nuove terapie antitumorali (immunoncologia, terapie geniche eccetera), caratterizzate da una notevole efficacia, possono permettere una forte riduzione dei costi purché resi disponibili in un tempo appropriato (accesso precoce alla terapia).

E' necessario quindi utilizzare un nuovo paradigma che non consideri l'intervento sanitario solo come in costo ma come una opportunità per migliorare l'efficacia e ridurre i costi nel medio-lungo periodo, ovviamente sarà necessario studiare dei nuovi modelli di finanziamento affinché si possa garantire il trade off tra efficienza e innovazione».

«Di fronte al problema cancro – ha dichiarato **Angelo Del Favero**, Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità – non è di poco conto il problema della sostenibilità soprattutto per un sistema sanitario come quello italiano che mira a conservare il suo principio universalistico. La sfida attuale di fronte a questo tema complesso è quella di individuare strategie di valutazione sulle tecnologie per garantire equità nell'accesso ed efficacia nelle cure».

Sull'**etica del diniego** ha spiegato così il dottor **Antonio Panti**, componente della Commissione nazionale deontologica FnomCeO. «La necessità di dire di no è sempre stata presente alla medicina, tanto più oggi, in oncologia, quando si possono ancor più alimentare false speranze e nello stesso tempo, incidere sulla sostenibilità del servizio sanitario».

Da tempo il controllo del cancro è anche una delle **priorità dell'Unione Europea e delle sue principali istituzioni**.

«Come per tutte le altre tematiche di carattere sanitario, che il Trattato Ue riserva alla competenza esclusiva degli stati membri, le Istituzioni europee si devono trovare un difficile equilibrio tra le regole della legislazione e le crescenti aspettative dei cittadini e dei pazienti, soprattutto di quei Paesi che hanno più difficoltà ad intraprendere politiche efficaci e a realizzare gli interventi necessari – ha spiegato **Giovanni Nicoletti**, direttore Ufficio 2 Programmazione sanitaria, professioni sanitarie, sistema informativo sanitario, dispositivi medici, Ministero della Salute –. Per questo motivo, le azioni europee si sono concretizzate soprattutto nella realizzazione di progetti di

crescente respiro ed ambizione, finalizzati alla promozione dell'innovazione, alla disseminazione delle buone pratiche e a favorire la creazione di reti di collaborazione tra gli stati membri nel campo della ricerca, della salute pubblica e, più di recente, della assistenza, con la creazione delle “Reti europee di riferimento” (Ern).

I rapidi sviluppi dell'oncologia sono tanto promettenti quanto portatori di sfide per la sostenibilità dei sistemi sanitari, nuove e per certi versi mai affrontate prima d'ora; una più ampia collaborazione e integrazione delle azioni a livello europeo potrebbe consentire di rispondere meglio a queste criticità, ma deve fare i conti con il crescente euroscetticismo e il probabile ridimensionamento delle istituzioni europee e del loro ruolo politico nei settori legislativamente “deboli” come quello della salute».

Sul **diritto governato all'innovazione oncologica** è intervenuto **Luciano Flor**, Direttore Generale AOU Padova, mentre hanno aperto una riflessione sull'esistenza o meno di una “cultura oncologica”

Gianni Amunni, Direttore Generale, Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (Ispro) e **Gian Franco Gensini**, Già Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Firenze. I

Il Dottor Amunni ha presentato il suo “*decalogo della Carta del cancro*” mettendo in evidenza questi concetti chiavi interessanti:

1. La vita dopo e con il cancro
2. Diamo i numeri sul cancro? Diamo i numeri sul cancro
3. Scegliere le poche innovazioni fra le molte novità
4. La responsabilità dei sani per il cancro
5. I tumori per colpa nostra: la strage evitabile
6. Formati per vincere, sul pezzo nella sconfitta
7. Mostrarsi e raccontare a tutti invece di nascondersi e vergognarsi: la lezione delle donne per gli uomini
8. Come raccontarsi ai bambini
9. Il cancro è una malattia (socialmente) contagiosa: modifica profondamente la vita del paziente e di chi sta al suo fianco
10. Conoscere da subito la fine del film per decidere la colonna sonora. I diritti aumentati e i valori diversi di chi deve morire