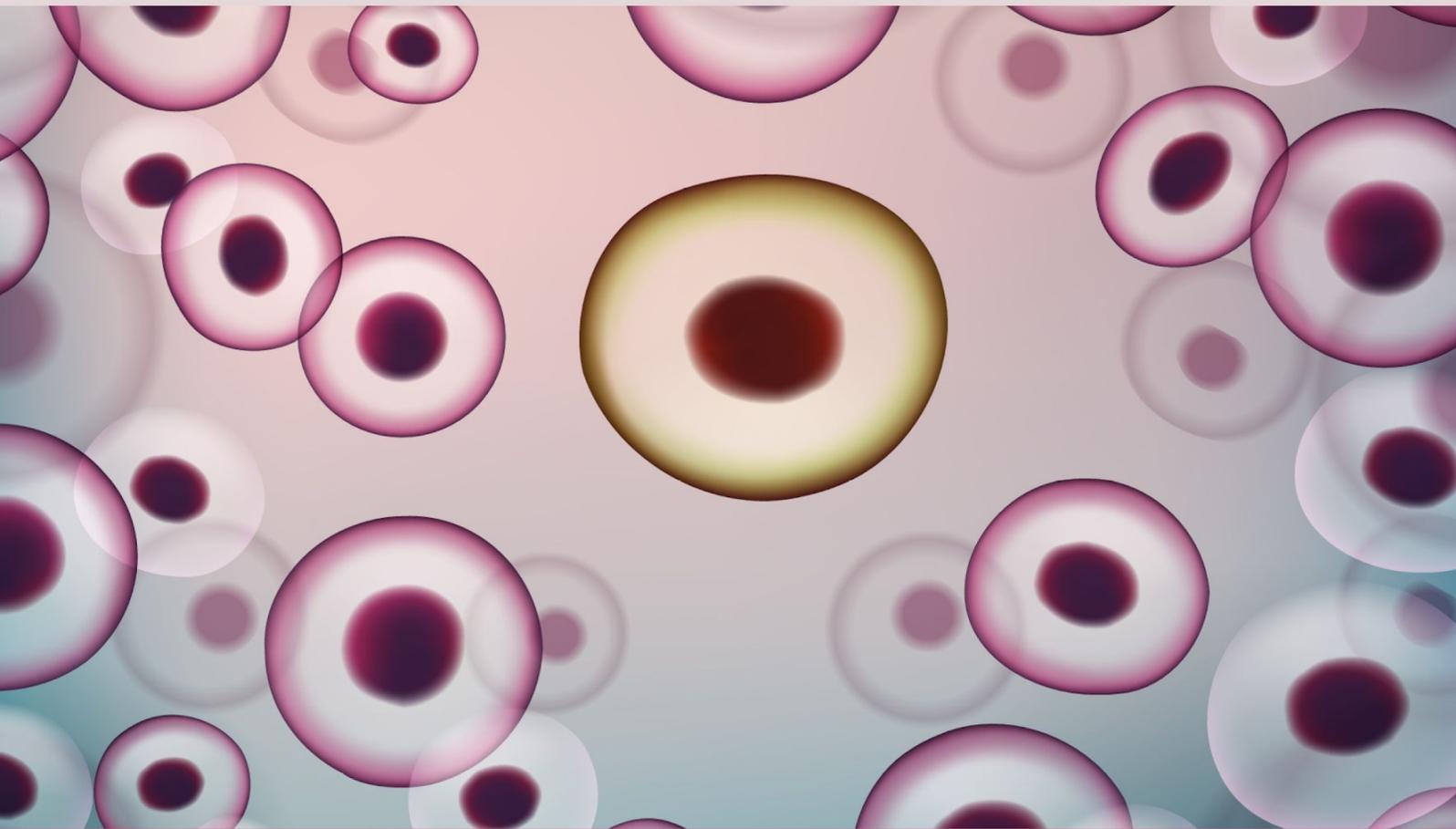


26 NOVEMBRE 2020

FOCUS EMILIA ROMAGNA

GOVERNANCE DELL'INNOVAZIONE IN ONCOLOGIA E ONCOEMATOLOGIA

DOCUMENTO DI SINTESI



www.motoresanita.it

INTRODUZIONE DI SCENARIO

Lo scenario di innovazione tecnologica che si prospetta nei prossimi anni in molte aree terapeutiche, è senz'altro molto ricco di contenuti, che fanno ben sperare i pazienti affetti da malattie fino a qualche anno fa a prognosi infausta, in una cronicizzazione se non addirittura in alcuni casi in una guarigione. Un caso paradigmatico di questo evolvere è senz'altro rappresentato dall'oncologia e dall'oncoematologia, dove lo sforzo di trovare sempre migliori armi per combattere malattie prive di terapie efficaci e ben tollerate, è stato ed è una vera e propria lotta contro il tempo, per molti ricercatori, per molti clinici, per molte famiglie. Basti pensare alle ultime linee di terapia del mieloma multiplo per l'oncoematologia con aspettativa di vita che non va oltre i 9 mesi o al tumore ovarico che con 5200 nuovi casi annui in Italia e circa trentamila le donne attualmente in trattamento, rappresenta il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile. Ma le tante speranze e la grande voglia di innovazione devono trovare conciliazione con la sostenibilità dei sistemi sanitari che in tutto il mondo vedono contrarsi gli investimenti attribuiti alla salute.

ACCESSO ALL'INNOVAZIONE È IL MOMENTO DI UNA NUOVA GOVERNANCE?

Negli ultimi decenni si è posto in maniera sempre più preponderante il governo dell'innovazione in ambito oncologico ed ematologico. Ciò è dovuto da un lato ai bisogni largamente insoddisfatti in diverse condizioni e setting di patologie onco ematologiche e dall'altro alla possibilità di avere sempre più precocemente farmaci con dati scientifici non definitivi pur tuttavia seppur preliminari, molto promettenti. Il progressivo sviluppo conoscitivo delle caratteristiche clinico-biologiche dei vari tumori ha prodotto e produrrà, sempre di più in futuro, entità tumorali tra il raro ed il molto raro. Ciò comporterà l'impossibilità di avere studi clinici scientificamente e metodologicamente di qualità alta al momento della disponibilità del farmaco o della sua immissione in commercio. Per cui il SSN e i SSR dovranno attrezzarsi a far sì che la Real life possa trasformarsi in uno studio osservazionale prospettico al fine di completare il resto di sviluppo di questi farmaci per poter attribuire loro il reale valore terapeutico ed economico. Affinché la Real life diventi un'attività assistenziale non solo finalizzata alla cura del malato ma anche al progressivo aumento delle conoscenze è necessario ed indispensabile che i professionisti dei vari centri oncologici ed ematologici facciano parte di una rete integrata costituita da supporti (informatizzazione comune) condividendo raccomandazioni, linee guida e le attività di ricerca Clinica.

Le Reti come strumento di programmazione dell'innovazione oggi?

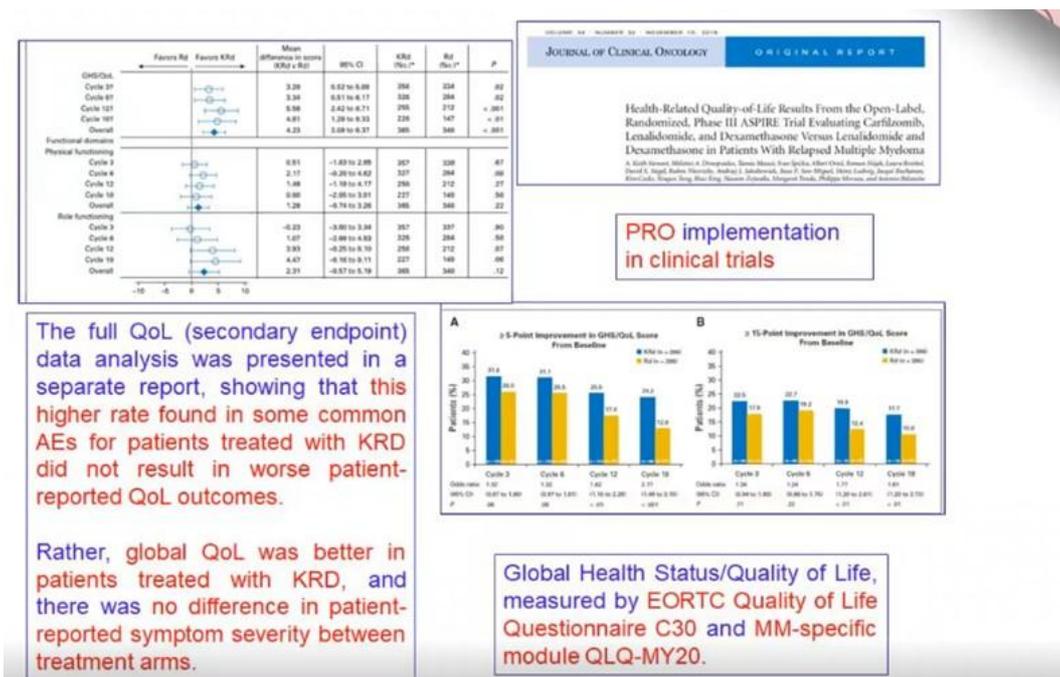
Le Reti Oncologiche avendo già suddiviso i vari centri specialistici per capacità tecnologiche ed operative sono lo strumento migliore per riuscire ad identificare il chi ed il dove innestare le innovazioni sia nelle fasi sperimentali che nelle fasi di pieno utilizzo.

GLI ESEMPI DELL'ONCOLOGIA E DELLA ONCOEMATOLOGIA

Mieloma e innovazione: unmet medical need, special population, aspetti clinici, etici e di sostenibilità nelle ultime linee di terapia

Gli straordinari progressi della medicina di precisione, che comprende terapie a bersaglio molecolare, immunoterapie e terapie geniche e cellulari hanno un impatto fortemente positivo sulla cura dei pazienti che soffrono di neoplasie ematologiche, tra cui il mieloma multiplo. Non vi è dubbio, tuttavia, che le nuove frontiere della medicina di precisione in ematologia oncologica ci obbligano ad aiutare paziente e famiglia a comprendere e gestire l'impatto psico-sociale delle decisioni di trattamento. Questo richiede l'implementazione di Ambulatori di Cure Palliative/Supportive Precoci, che si affianchino agli Ambulatori Tradizionali Ematologici, per costruire un Modello Nuovo di Assistenza Integrata, ancora negletto nel nostro Paese, che si realizza all'interno dell'Ospedale, ed è offerta ai pazienti ed al loro «caregiver», in una fase molto precoce del percorso di cura. Le Cure Palliative/Supportive Precoci permettono di costruire in modo anticipato, una relazione di comunicazione medico-paziente e «caregiver» di lunga durata e profonda, in cui sono discusse e rivalutate, durante la traiettoria di malattia, la diagnosi di malattia avanzata, durante le fasi di cura e successiva ricaduta, la prognosi, la possibilità di ricorrere a successive linee di terapie «standard» o sperimentali oppure di astenersi dalle terapie attive e potere, viceversa, ricevere terapie palliative e di supporto, capaci di ridurre ed eliminare il dolore, i sintomi fisici e psicologici, la sofferenza e di allungare una periodo di vita di qualità, con consapevolezza.

L'importanza del patient-reported outcome, il caso del Carfilzomib



Nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi e non ad alto rischio, la combinazione di carfilzomib, lenalidomide e desametasone (tripletta Krd) dal 2011 è entrata nelle sperimentazioni anche in Italia. Ma se questo farmaco ha portato dei vantaggi per i clinici comporta anche una elevata tossicità, questo ha portato ad una sorta di imbarazzo nella scelta della cura. Grazie agli studi poi effettuati sui patient-reported outcomes questo aspetto è stato misurato nel RW: in realtà gli effetti di questo farmaco non peggioravano la qualità della vita del paziente ma anzi la miglioravano quindi. L'analisi non soltanto dell'efficacia clinica e delle tossicità ma anche quello che il paziente descrive circa i propri sintomi ha permesso a questo farmaco di entrare nella pratica clinica. Addirittura secondo alcuni studi i pazienti che hanno la possibilità di esprimere i propri outcome hanno una aspettativa di vita maggiore.

Belantamab

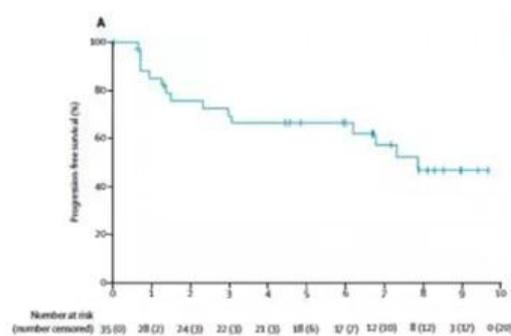
L'anticorpo monoclonale belantamab mafodotin è il primo trattamento anti-BCMA (antigene di maturazione delle cellule B) approvato nell'Unione Europea come monoterapia per i pazienti adulti che hanno ricevuto almeno quattro terapie precedenti e la cui malattia è refrattaria ad almeno un inibitore del proteasoma, un agente immunomodulatore e un anticorpo monoclonale anti-CD38. Questa terapia, nella fase sperimentale è stata utilizzata dopo 4 precedenti terapie.

Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study

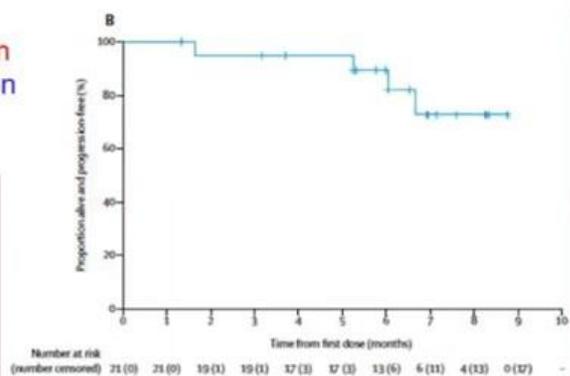
Segev L, Hsiang C, Lee A, et al. *Lancet Oncology*. 2020;21(2):103-114. doi:10.1016/S1473-3099(19)32550-1

www.thelancet.com/oncology Vol 21 February 2020

In a post-hoc exploratory analysis, median PFS was 7.9 months, the median duration of response was not estimable



An ORR 31%;
73% of responders had response durations ≥ 6 months (dose of 2.5 mg/kg).



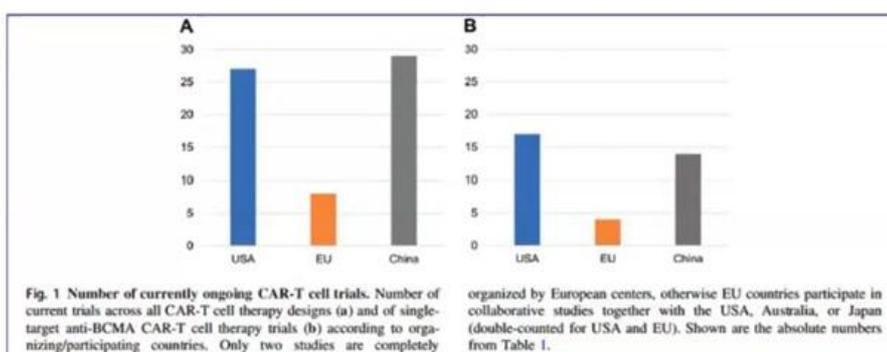
At least 4 prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a proteasome inhibitor, and an immunomodulatory agent.

BCMA-monoclonal antibody conjugated to a microtubule-disrupting agent.

Lo studio indica che i pazienti che esprimono una risposta a questa terapia sono in media del 31% però hanno una risposta più duratura di 6 mesi, mentre è di 8 mesi la durata della risposta senza progressione della malattia. I risultati fanno ben sperare per sviluppi futuri dell'applicazione di questa terapia

CAR-T cell therapy

Secondo gli esperti intervenuti durante il panel le terapie CAR-T faranno parte dell'armamentario futuro per le patologie del mieloma multiplo richiedono però ancora molto lavoro di ricerca.



Endpoint	Pooled proportion (95% CI)
Response	
ORR	84% (78–89%)
CR	43% (32–53%)
MRD-negativity	83% (67–92%)
Relapse	45% (27–64%)
Overall survival	84% (60–95%)
Safety	
CRS grades ≥ 3	15% (9–23%)
Neurotoxicity	17% (10–27%)

ORR overall response rate, CR complete response, MRD minimal residual disease, CRS cytokine release syndrome, CI confidence interval.

Median PFS
of 10 months

Leukemia (2020) 34:2317–2332
<https://doi.org/10.1080/1078-3443.2020.1856046>

REVIEW ARTICLE

Multiple myeloma gammopathies

Development of CAR-T cell therapies for multiple myeloma

Nico Gagelmann¹ · Kristoffer Riecken² · Christine Wotschke¹ · Carolina Berger¹ · Francis A. Ayuk¹ · Both Felix³ · Nicolas Kröger⁴

Received: 17 April 2020 / Revised: 29 May 2020 / Accepted: 13 June 2020 / Published online: 23 June 2020

Carcinoma Ovarico, Breast cancer: Medical Need, Special Population Prospettive e Aspetti Clinici, Etici e di Sostenibilità

L'aspetto chirurgico ricopre un ruolo sempre più importante nel carcinoma ovarico mentre un ruolo sempre più limitato nel breast cancer, ma per entrambe queste patologie, le scelte devono essere svolte in stretta collaborazione con l'oncologo sia per quanto riguarda la tempistica che per quanto riguarda la terapia.

Carcinoma Ovarico:

Ormai è chiaro che questo genere di tumore non è unico ma ha differenti entità. Per tutti la chirurgia resta una delle principali armi, ma l'integrazione con la terapia è fondamentale. Il primo momento decisionale è quindi se applicare la chemioterapia neoadiuvante o la chirurgia primaria. Altro aspetto del tumore ovarico che è stato scoperto è che ha una forte componente familiare, avere identificato il gene BRCA ha contribuito ad avere due importanti innovazioni. La prima innovazione sono i farmaci che hanno cambiato la storia naturale di questa malattia, la seconda innovazione riguarda il lavoro di prevenzione che si può realizzare se si facesse, in tutti i casi di tumore ovarico, la valutazione dell'HRB.

Niraparib

Per le sue caratteristiche Niraparib è il primo e unico farmaco per il carcinoma ovarico cui l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha riconosciuto l'innovatività condizionata che comporta l'inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici Regionali nei termini previsti dalla normativa vigente. In altre parole tutte le Regioni sono tenute ad assicurare alle pazienti l'immediata disponibilità del medicinale in regime di rimborsabilità da parte del sistema sanitario nazionale.

Il grande vantaggio di Niraparib è che aumenta in modo statisticamente e clinicamente significativo la sopravvivenza libera da progressione di malattia come ha dimostrato lo studio internazionale di Fase 3 ENGOT-OV16/NOVA, sulla base del quale è stata autorizzata l'immissione in commercio del farmaco. Lo studio ENGOT ha coinvolto 553 pazienti - 2/3 delle quali non presentavano mutazione BRCA- ed ha dimostrato una riduzione del rischio di recidiva o di morte nel 73% delle pazienti con mutazione BRCA e nel 55% delle pazienti non mutate, evidenziando quindi la possibilità di essere usato con ottimi risultati in una popolazione più ampia rispetto ai farmaci simili precedentemente a disposizione.

Breast Cancer:

Il tumore della mammella è una patologia estremamente frequente e che ha una lunga tradizione di valutazioni per una diagnostica precoce, in particolare in Emilia-Romagna sono stati fatti grandi sforzi per intercettare un grande numero di pazienti in una fase iniziale. Questo lavoro di screening ha fatto sì che l'interdisciplinarietà giocasse un ruolo fondamentale, poiché dopo una diagnosi precoce è anche necessario mettere in moto velocemente i vari aspetti (chirurgico, oncologico, chemioterapico) della cura. Nell'ambito del tumore della mammella un punto non ancora portato a termine è l'utilizzo dei predittori genomici per la definizione dei trattamenti oncologici post operatori. Esistono numerosi sistemi per poter definire questo tipo di indice prognostico dal punto di vista genomico. Questo permetterebbe di selezionare le pazienti più adeguate a trattamenti chemioterapici e non chemioterapici.

INNOVAZIONE E MODELLI ORGANIZZATIVI REGIONALI TEMPI DELL'ACCESSO ALL'INNOVAZIONE, SOSTENIBILITÀ, LIBERTÀ PRESCRITTIVA, APPROPRIATEZZA E DIRITTI DEI CITTADINI COME TROVARE EQUILIBRIO?

Rete Territoriale

E' necessario che la rete di cure territoriali si integri all'interno del sistema di rete oncologica. Sotto questo aspetto la Regione è fortemente in ritardo. Il primo passo è demandare i follow-up che non dovrebbero essere gestiti dai centri HUB ma andrebbero gestiti sul territorio in collaborazione con i centri di riferimento.

La parola ai cittadini

L'innovazione sta cambiando il destino delle persone. Addirittura anche in presenza di cronicità grazie ai progressi dell'innovazione si possono sospendere i farmaci, ma solo se si dispone di test di altissima qualità in grado di individuare quanto resta della malattia. Però bisogna fare in modo che per i test non si spostino più i pazienti ma le provette e fare quindi in modo di ridurre le diseguaglianze di accesso all'innovazione che in diverse regioni già rappresenta un problema.

Indicatori accesso alle cure

GRAFICO 1. DIFFICOLTÀ DELLE SCELTE TERAPEUTICHE RISPETTO ALLE DISPONIBILITÀ DI BUDGET (2018 E 2020)

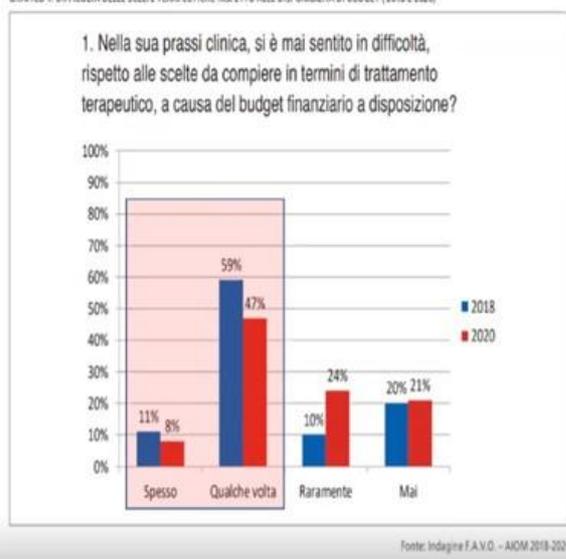
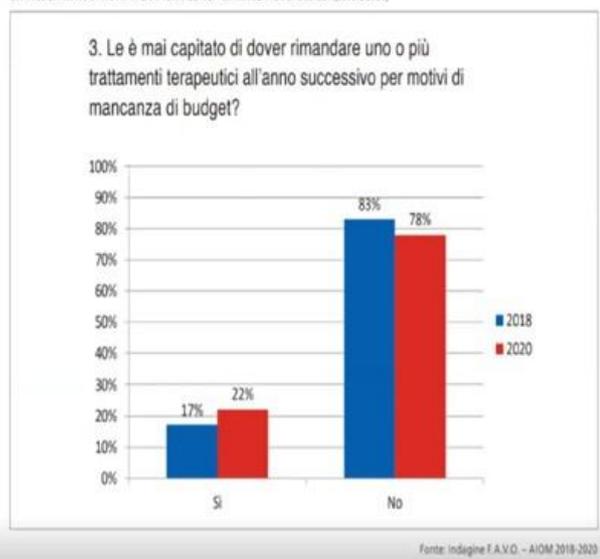


GRAFICO 3. RINVIO DI TRATTAMENTI TERAPEUTICI PER MANCANZA DI BUDGET (2018 E 2020)



SOSTENIBILITÀ

Purtroppo i metodi di valutazione di farmaco-economia non stanno seguendo gli stessi ritmi di evoluzione della ricerca. L'innovazione ha fatto sì che cambiassero le tecnologie e cambiassero soprattutto le prognosi di molte patologie oncologiche o onco-ematologiche. Lo scenario di riferimento è quindi fortunatamente molto diverso rispetto al passato, aprendo anche ai malati più complessi, possibilità di cura nuove con aspettativa di vita impensabile fino a un decennio fa. E' quindi richiesto un adattamento nelle metriche di valutazione perché questo valore aggiunto portato non si fermi ad una visione per silos di spesa ma sia giustamente riconosciuto all'interno dell'intero percorso di cura.

CONCLUSIONI

L'evento ha messo in luce l'approccio efficace all'innovazione oncologica della regione Emilia Romagna, dando risposte ai quesiti aperti sul futuro che l'innovazione porterà a ricadere sulla struttura organizzativa. E' stato messo inoltre messo in evidenza che l'utilizzo dei PDTA, i documenti di posizionamento sulle nuove terapie in base ai dati epidemiologici costruiti dal GREFO, il modello di gestione formalmente introdotto per Rete Oncologica, hanno rappresentato fino ad oggi un'eccellenza. Il modello di questa Regione dovrà però esser pronto ad innestare ulteriori grandi innovazioni in arrivo e per questo il panel concorda sulla necessità di un **deciso ri-allocaimento delle risorse** con un **rifinanziamento corretto e da lungo atteso, del sistema assistenziale**.

SONO INTERVENUTI NEL CORSO DELL' EVENTO:

(i nomi sono posti in ordine Alfabetico)

Antonio Frassoldati, Direttore UOC Oncologia clinica AOU Ferrara

Elisabetta Iannelli, Segretario Generale FAVO - Vicepresidente AIMaC

Giuseppe Longo, Direttore SC Medicina Oncologica Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Coordinatore clinico Gruppo Regionale Farmaci Oncologici, Regione Emilia-Romagna

Mario Luppi, Direttore SC Ematologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Past President Società Italiana di Ematologia Sperimentale

Francesca Maletti, Vice Presidente IV Commissione Politiche per la salute e Politiche Sociali Regione Emilia-Romagna

Alessandro Malpelo, Giornalista Scientifico

Giorgio Mazzi, Direttore Sanitario AO IRCCS, Arcispedale S.Maria Nuova, Reggio Emilia

Sabrina Nardi, Responsabile AIL Pazienti

Giovanni Scambia, Direttore della ginecologia oncologica del Policlinico, Gemelli di Roma

Valentina Solfrini, Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare, Servizio Assistenza Territoriale, Area Farmaci e Dispositivi Medici, Regione Emilia-Romagna

Giuseppe Turchetti, Professore Economia e Gestione delle Imprese, Scuola Superiore Sant'Anna Pisa

Claudio Zanon, Direzione Scientifica Motore Sanità

Il webinar è stato realizzato da **Motore Sanità**
con il patrocinio di **Regione Emilia Romagna** e **AIL - Associazione Italiana Leucemie Linfomi e Mieloma**
e con il contributo incondizionato di **GSK** e di **Daiichi-Sankyo**

Con il contributo incondizionato di:



Daiichi-Sankyo

