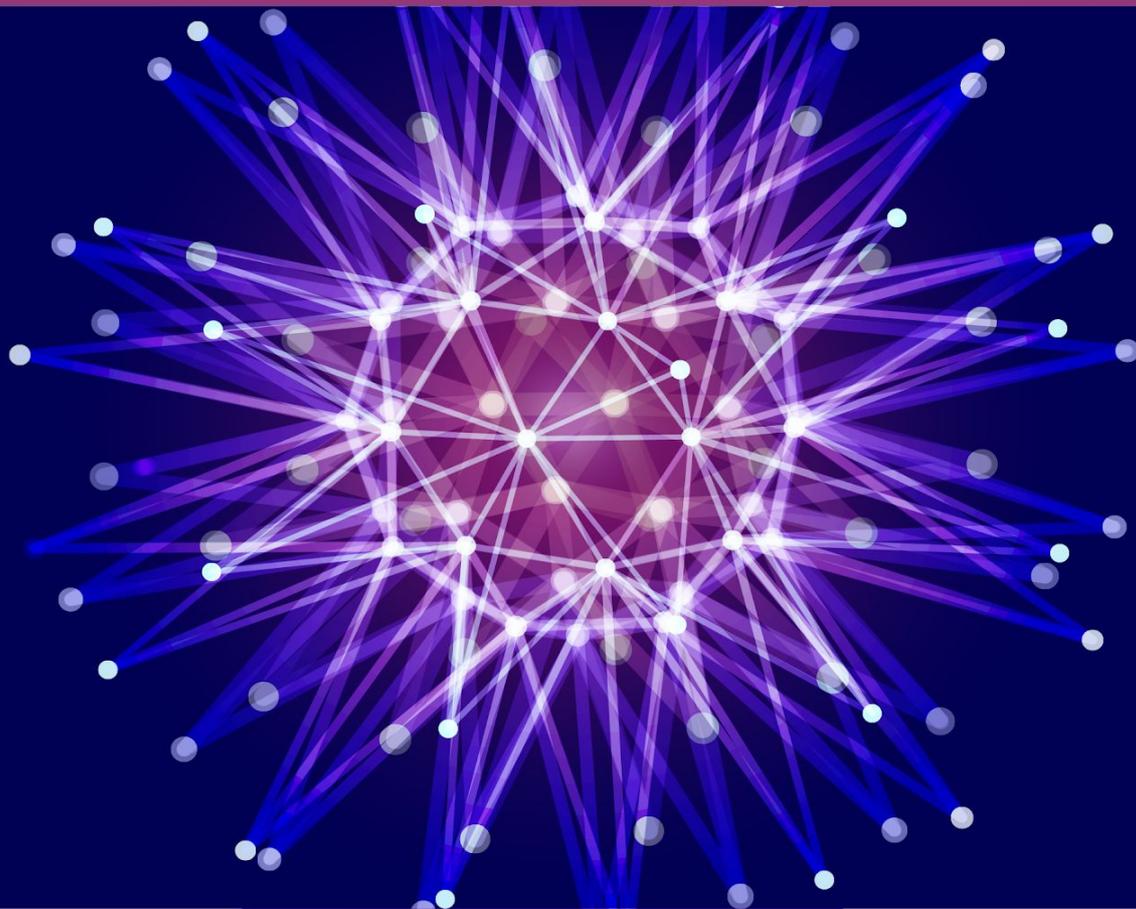


27 NOVEMBRE 2020

VENETO

**LEUCEMIA LINFATICA CRONICA
MALATTIA SEMPRE PIÙ CRONICIZZATA:
QUALI NUOVI PERCORSI DI CURA?**

DOCUMENTO DI SINTESI



La leucemia linfatica cronica (LLC) è una neoplasia ematologica che consiste in un accumulo nel sangue, nel midollo osseo e negli organi linfatici, di linfociti B, che hanno subito una trasformazione maligna. **Rappresenta la leucemia più comune nel mondo occidentale tipica nell'anziano**, con una età media alla diagnosi attorno ai 70 anni. Ogni anno si diagnosticano nel mondo 400 mila nuovi casi di leucemia. Circa la metà di questi, presenta varie altre patologie associate, rendendo il trattamento più complesso. È considerata una malattia inguaribile ma grazie alle nuove scoperte, l'aspettativa e la qualità della vita dei pazienti è cresciuta enormemente, con una **sopravvivenza media che supera oggi i 10 anni dalla diagnosi**. Il decorso è variabile: alcuni pazienti possono mantenersi stabili mentre altri possono andare incontro a un rapido aggravamento. Per questo la scelta di **quando intervenire e la scelta dell'appropriata terapia**, rappresentano passaggi chiave per la cura di questi pazienti e per la sostenibilità del sistema. Una volta deciso che occorre trattare la malattia infatti, la scelta della terapia deve essere fatta in base alle caratteristiche della stessa, all'età del paziente, alle malattie concomitanti. Per decenni la chemioterapia è stata l'unica arma di cura, ma da oltre dieci anni sono comparsi gli anticorpi monoclonali, che rappresentano terapie più mirate. Oggi la prima linea di trattamento consiste appunto nell'associazione tra queste, la **cosiddetta chemio-immunoterapia** (anticorpo monoclonale anti CD20 del tipo Rituximab + chemioterapia). Sono stati però individuati importanti fattori predittivi di risposta alla chemioterapia quali la delezione 17p e la mutazione p53. Se vi è la presenza di questi o si è in presenza di recidiva precoce dopo chemioimmunoterapia, oggi esistono nuove importanti terapie che hanno completamente cambiato la prognosi e la gestione della malattia.

INTRODUZIONE DI SCENARIO

Esaminando i dati epidemiologici della LLC si può evincere che questa rappresenta circa il 30% di tutte le leucemie del mondo occidentale ed è la più frequente nell'adulto anziano. La LLC ha infatti come età media del paziente gli over 70 anni, mentre si presenta in pazienti con meno di 65 anni solo nel 15% dei casi. Quindi la LLC può essere definita come una malattia ematologica cronica che colpisce principalmente gli anziani. In Italia è stimato che ci siano circa 2750 nuovi casi ogni anno con una prevalenza nella popolazione maschile (1600 vs 1150).

Dati epidemiologici LLC

La **leucemia linfatica cronica (LLC)** è una neoplasia ematologica che consiste in un accumulo di linfociti nel sangue, nel midollo osseo e negli organi linfatici (linfonodi e milza) in cui uno di questi linfociti (solitamente linfocita B) produce un clone maligno che non risponde più agli stimoli fisiologici e le cui cellule diventano immortali, continuando a riprodursi e accumularsi.

- **Rappresenta circa il 30%** di tutte le leucemie nel mondo occidentale ed è la più frequente **nell'adulto-anziano** (età media alla diagnosi è attorno ai **70 anni**, con <15% dei casi diagnosticato prima dei 60 anni).
- In Italia le stime parlano di circa **2.750 nuovi casi/anno** (1.600 uomini e 1.150 donne) con incidenza (5/100.000 persone/anno) in aumento con l'aumentare dell'età.

Sede	Uomini	Donne	Totale
Linfoma di Hodgkin	39,205	31,246	70,451
Linfoma non-Hodgkin	73,570	67,681	141,251
Mieloma	17,853	18,002	35,855
Leucemie	45,198	39,682	84,880

TABELLA 23. Numero di persone che vivevano nel 2018 dopo una diagnosi di tumore per sesso[^]

Esaminando i dati regionali è possibile evincere l'aumento del tasso di sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi. Questo è dovuto principalmente all'evoluzione farmacologica per il trattamento dei tumori liquidi che attraverso le recenti terapie riesce a garantire una sopravvivenza sempre maggiore.

DATI REGIONALI E LEUCEMIE

	Maschi				Femmine			
	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009
Linfoma di Hodgkin	74	80	81	82	79	80	85	87
Linfoma non-Hodgkin	51	53	59	63	57	58	61	67
Mieloma	32	43	46	51	37	44	47	51
Leucemie	32	43	46	48	33	44	45	47
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	39	46	51	54	55	58	60	63

TABELLA 19. Confronto nel tempo della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 e 2005-2009 (pool AIRTUM). Valori %

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2019



	Italia ^a	Totale Europa
Linfoma di Hodgkin	84	81
Linfoma non-Hodgkin	65	59
Mieloma	51	39
Leucemia linfatica acuta	39	39
Leucemia linfatica cronica	74	70
Leucemia mieloide acuta	20	17
Leucemia mieloide cronica	56	53

TABELLA 21. Confronto della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi in Italia (stima basata su casi diagnostici nel periodo 2005-2009) e in Europa (stima basata su casi diagnostici nel periodo 2000-2007). Valori %

REGIONE		Tutti i tumori (M)	Tutti i tumori (F)	Leucemie
NORD	Liguria	51%	61%	44%
	Lombardia	54%	63%	49%
	Piemonte	53%	63%	47%
	Valle d'Aosta	61%	64%	45%
	Emilia Romagna	56%	65%	49%
	Friuli Venezia Giulia	53%	61%	45%
	Trentino Alto Adige	53%	63%	44%
	Veneto	55%	64%	49%
CENTRO	Lazio*			
	Marche*			
	Toscana	56%	65%	37%
	Umbria	54%	63%	44%
SUD E ISOLE	Abruzzo*			
	Basilicata	55%	62%	49%
	Calabria	54%	63%	52%
	Campania	50%	59%	45%
	Molise*			
	Puglia	52%	61%	53%
	Sardegna	49%	60%	45%
	Sicilia	52%	60%	48%

TABELLA 28. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) casi incidenti 2005-2009 (pool AIRTUM) per le 13 Regioni presentate nel rapporto AIRTUM 2016

* dato regionale non disponibile

Caratteristiche della LLC

- La LLC come molti tumori, può essere provocata da fattori ambientali che interagiscono con caratteristiche genetiche dell'individuo (nei parenti di primo grado di pazienti con LLC l'incidenza è maggiore rispetto alla popolazione normale).
- **Nel 66% dei casi la diagnosi avviene in uno stadio asintomatico** a seguito di un Esame del sangue eseguito per un'altra ragione o un ingrossamento di un linfonodo (collo, ascelle, inguine).
- **LLC ha un decorso variabile:** alcuni pazienti possono mantenersi stabili per più di dieci anni, altri possono andare incontro a un rapido aggravamento dipendente anche dalla stadiazione.
- Come malattia a crescita lenta, dopo la corretta stadiazione, in molti casi il trattamento inizia solo quando questa diventa sintomatica, adottando la tecnica del "**wait and watch**" (si aspetta effettuando controlli periodici su evoluzione).

Farmaci disponibili per il trattamento della LLC: il futuro è già qui

FARMACI CONSOLIDATI

*Una volta deciso che occorre trattare la malattia, oggi vi è un **ampio spettro di terapie** LLC. La scelta viene fatta in **basea: età del paziente, malattie concomitanti e caratteristiche della LLC.***

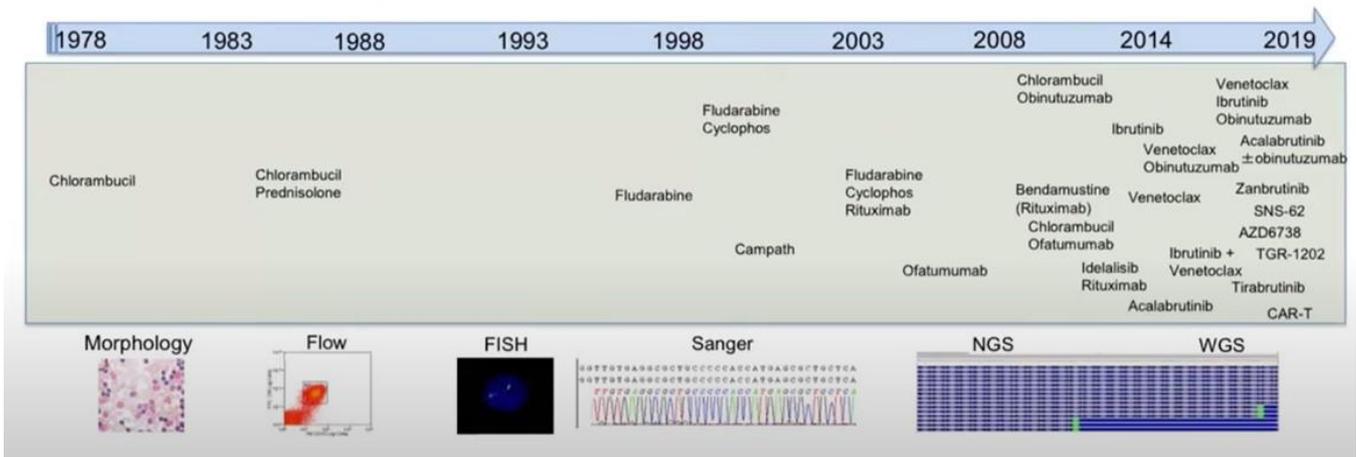
- **1°L di trattamento** è la cosiddetta chemio-immunoterapia (anticorpo monoclonale anti CD20 + chemioterapia).
- Il **rituximab** è l'anticorpo monoclonale più utilizzato
- altri anticorpi antiCD20, quali ofatumomab e obinotuzumab, utilizzabili in combinazione con chemioterapia.

NUOVI FARMACI

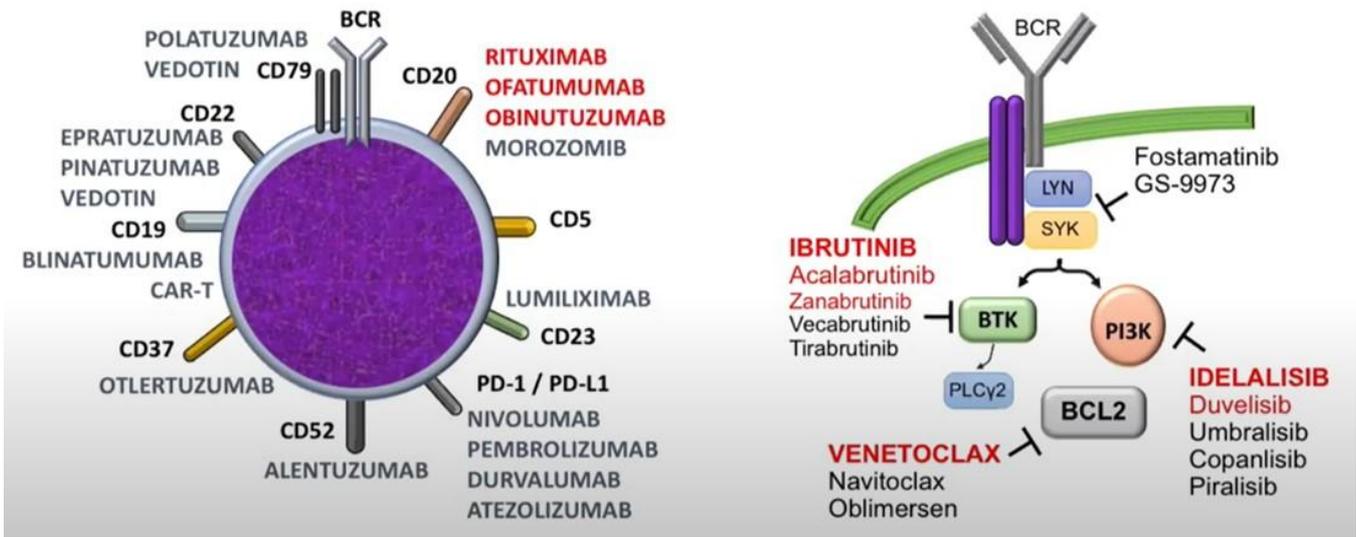
***Farmaci recenti approvati in 1°L sono Ibrutinib e venetoclax** (quest'ultimo in caso di controindicazioni o non risposta a ibrutinib o ibrutinib + chemio-immuno).
Per Linee successive è possibile utilizzare idelalisib.*

- Agiscono su un bersaglio preciso (> efficacia e < tossicità),
- hanno **completamente cambiato la prognosi** e la fattibilità delle terapie in LLC.
- Si attende per questo un loro più ampio e **precoce utilizzo.**
- **Le aree critiche** su cui lavorare riguardo a queste terapie risiedono in 2 aspetti:
 - ✓ **terapia cronica** da assumere a vita
 - ✓ **dati nel lungo termine**

L'evoluzione dei farmaci per il trattamento della LLC ha avuto un incredibile accelerazione negli ultimi anni. Infatti, sia per numero che per efficacia, negli ultimi 5 anni sono stati immessi sul mercato più farmaci che in oltre trenta anni. Sono quindi moltissimi i farmaci che utilizzano tecnologie di ultima generazione per la cura della malattia e altrettanto numerosi anche quelli in via di studio.



- Molti dei nuovi farmaci sono studiati per attaccare la cellule tumorali in due maniere differenti:
- Una classe di farmaci è stata ideata per attaccare dall'esterno la cellula tumorale, legandosi su proteine espresse sulla superficie cellulare.
 - L'altra classe di farmaci è invece ideata per bloccare molecole chiave dei segnali di proliferazione e sopravvivenza della cellula.



Non sono però soltanto stati compiuti importanti passi in avanti dal punto di vista del trattamento farmacologico, anche dal punto di vista gestionale della malattia molto è stato fatto. I passi più importanti sono stati:

- Stabilire quali pazienti candidabili alla somministrazione della chemo-immunoterapia
- Arrivo degli inibitori di BTK e BCL2 nei pazienti recidivanti
- Creazione di una terapia di durata fissa con Venetoclax-Rituximab

Il prossimo passo, secondo gli esperti intervenuti, consisterà nel capire quali pazienti possono beneficiare al meglio di una terapia continuativa e per quali, invece, è più opportuno investire in una terapia di durata non fissa. **Nel prossimo futuro** ci saranno:

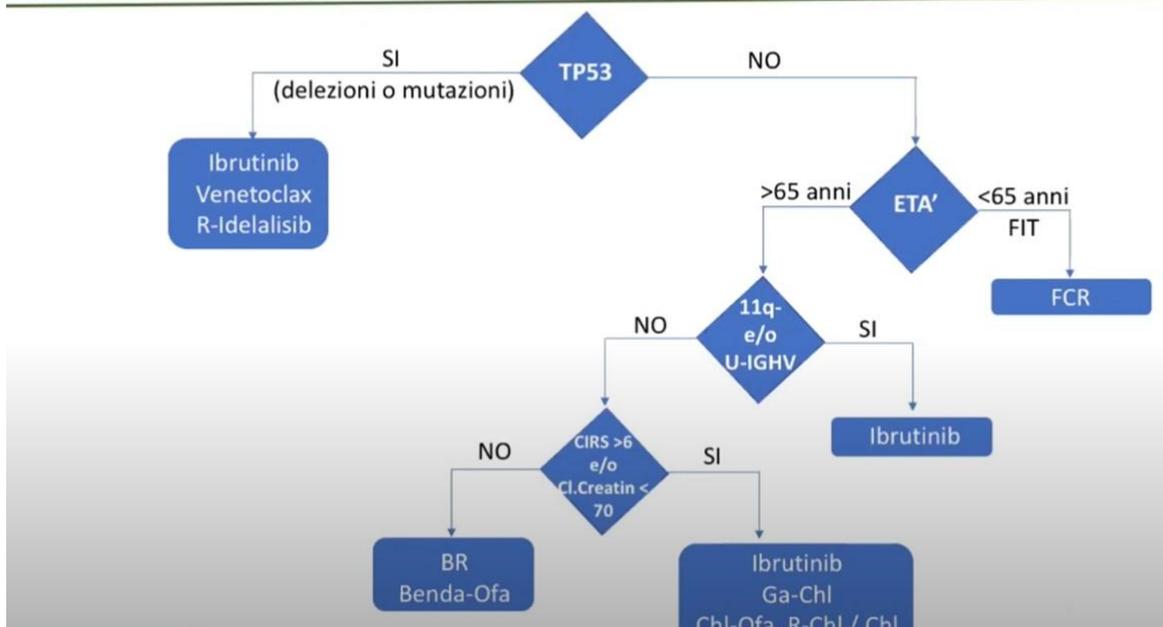
- Nuovi inibitori BTK come ad es° ACALABRUTINIB farmaco potenzialmente interessante per i pazienti che devono interrompere la terapia a causa di una scarsa tolleranza o come terapia dei pazienti "unfit" in combinazione con obinutuzumab.
- Sarà anche disponibile la terapia di durata fissa di 12 mesi a base di VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB
- Nuovi farmaci ancora in fase sperimentale ma il cui rilascio è previsto dopo il 2022 (ZANUBRUTINIB; UMBRALISIB; CAR-T)

CRONICIZZAZIONE IN ONCOEMATOLOGIA: COME RIORGANIZZARE I SERVIZI

La terapia attuale della LLC sta cambiando i modelli organizzativi nella gestione del paziente. Si è passati da regimi contenenti chemioterapici e pertanto con gestione in ambiente di **day-hospital**, a regimi terapeutici senza chemio e di conseguenza gestibili **ambulatorialmente**. Una buona parte di questi pazienti non necessita più di soffermarsi per ore in ospedale per eseguire terapie. Questo sta determinando una maggior accettazione da parte dei pazienti stessi verso questa malattia, che viene vista come malattia cronica. Inoltre, le terapie con nuovi farmaci vanno ad impattare in misura minore sulla qualità di vita, permettendo al paziente, seppure talvolta anziano, di gestire in modo autonomo la sua malattia. Nell'attuale contesto temporale, riuscire a risparmiare la somministrazione di farmaci chemioterapici a questi pazienti ha una rilevanza notevole nel ridurre la loro esposizione a patologie infettive (es° Covid-19), considerata l'immunodeficienza che spesso si associa a questa patologia.

È necessaria una revisione dei percorsi di cura regionali?

La recente pandemia ha completamente stravolto i percorsi di cura che erano dedicati ai pazienti con LLC. Nonostante gli sforzi del SSR di mantenere la massima operatività dei reparti, c'è stata **una netta diminuzione di nuove diagnosi**; questo ha portato poi ad un aumento successivo di nuove visite e quindi nuove diagnosi per cercare di recuperare il terreno perso. Perciò i percorsi devono adattarsi per riuscire a smaltire il più velocemente possibile i ritardi. Dal punto di vista PDTA per la LLC, in Veneto quello attuale è utilizzato dal 2018. Naturalmente gli esperti concordano sul fatto che i nuovi farmaci richiederanno senz'altro una serie di modifiche al PDTA.



Paziente al centro: come conciliare miglior cura, innovazione, evidenze scientifiche e sostenibilità?

A fronte del cambiamento di approccio terapeutico per LLC non è cambiata l'età media dei pazienti che restano anziani. Il cambiamento di strategia terapeutica si sta orientando in approcci chemio-free ma si basa su dei farmaci che comunque hanno degli effetti collaterali, come ad esempio infezioni e tossicità. L'altro aspetto è che se si va verso terapie molto lunghe si acuisce il problema **degli effetti collaterali**. A tutto questo si aggiunge il problema della **sostenibilità economica** perché la LLC è il tipo di leucemia più frequente e quindi voler trattare tutti i pazienti con terapie di mantenimento che durano anni, che comportano nel tempo una sommazione di pazienti che utilizzeranno queste terapie pone un tema di sostenibilità secondo gli attuali modelli economici. Per i primi anni dalla loro messa in commercio **queste terapie innovative** rientrano nel **fondo nazionale per farmaci innovativi** e non pesano quindi nei budget di reparto, ma quando questi farmaci usciranno dal fondo i reparti si troveranno con centinaia di pazienti che utilizzeranno queste terapie. Utilizzare questi farmaci è fondamentale per i pazienti quindi è necessario da parte dei decisori trovare una corretta soluzione a lungo termine per risolvere queste problematiche.

Innovazione e cambiamento organizzativo dei servizi: cosa chiedere oggi ai decisori?

Con l'introduzione sul mercato di diverse molecole nell'ambito oncoematologico che stanno

segnando un passaggio epocale in diverse patologie è necessario un ripensamento dell'intero sistema salute. E' necessario che il SS sia preparato all'innovazione sotto diversi punti di vista: Organizzativo, Regolatorio, Industriale, Finanziario.

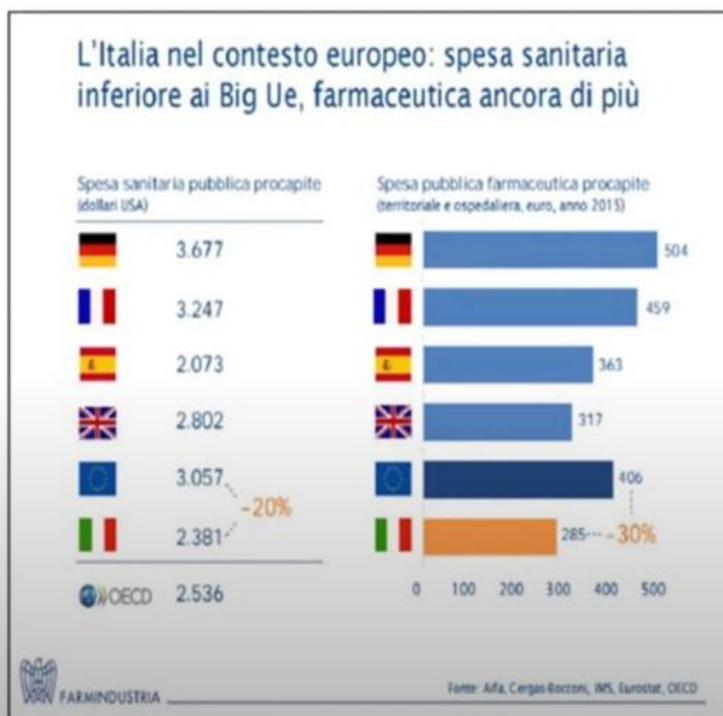
COME CONIUGARE CURA E SOSTENIBILITÀ

Secondo gli esperti intervenuti durante il panel è necessario, prima di parlare di sostenibilità, di ridiscutere e aumentare gli investimenti nella sanità pubblica (nel 2019 pari circa al 6,6% del PIL), rispetto ai principali paesi europei (dal 8% al 10%). Investimenti quindi sono assolutamente necessari, perché il SSN vive un'epoca di vero e proprio sottofinanziamento rispetto alla maggioranza dei paesi europei.

Sostenibilità e sottofinanziamento del SSN

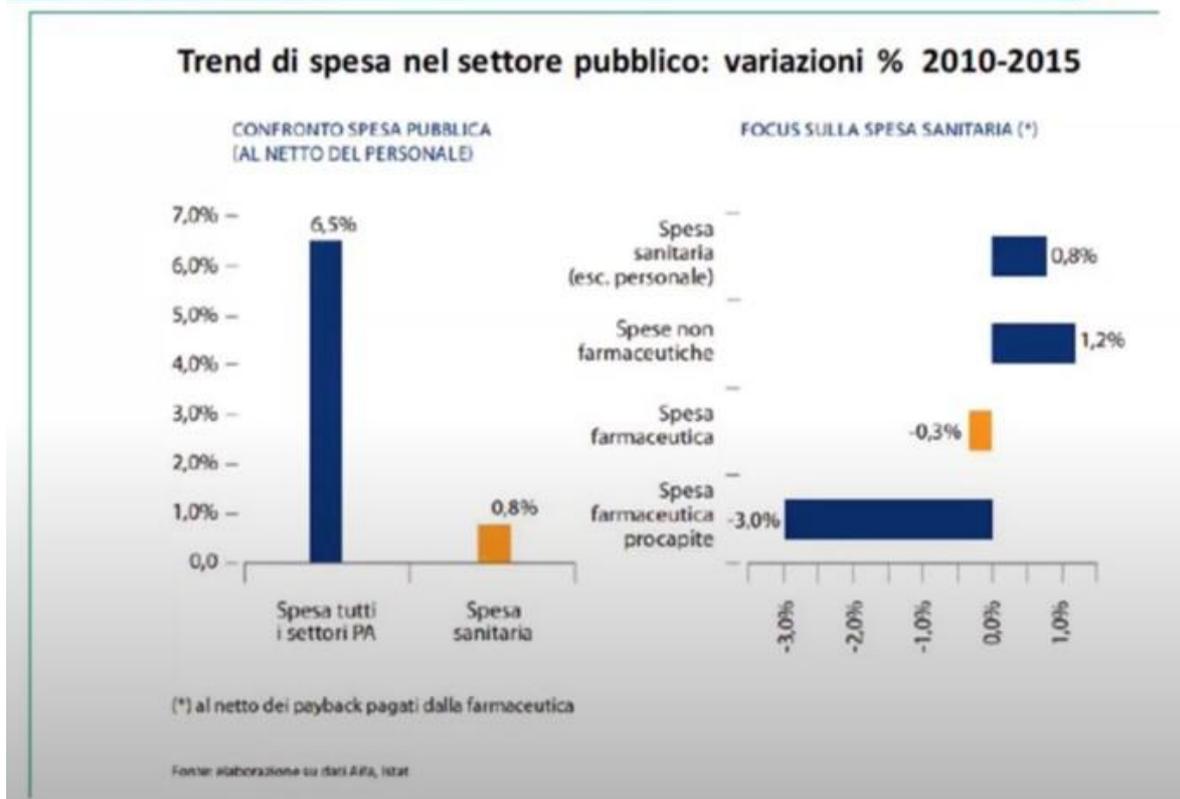
- **Negli ultimi 15 anni, la crescita della spesa sanitaria pubblica in Italia è stata pari a ¼ di quella registrata nell'UE.**

- La percentuale del PIL destinato alla spesa sanitaria (pubblica + privata) è **inferiore alla media dei paesi OCSE;**
- **Rispetto ai Paesi UE**, la spesa pubblica è inferiore a quella di Regno Unito, Francia, Belgio, Austria, Germania, Danimarca, Svezia e Olanda;
- **tra i Paesi del G7** siamo ultimi per spesa pubblica e totale.



Inoltre la spesa farmaceutica in Italia compone solo una piccola frazione della spesa sanitaria totale.

Dinamica della spesa farmaceutica vs. spesa pubblica



Non c'è dubbio quindi che occorra uno sforzo per investire di più nella spesa farmaceutica.

Appropriatezza e raccomandazioni nell'impiego dei nuovi farmaci

Oltre alla necessità di nuovi investimenti e di continuare l'opera di taglio agli sprechi, l'altro grande aspetto è l'utilizzare i nuovi farmaci con la **migliore appropriatezza**. In questo campo la Regione Veneto è all'avanguardia grazie alla presenza ormai da 5 anni di un tavolo di lavoro multidisciplinare per i farmaci ematologici innovativi che attraverso una metodologia condivisa ha lo scopo di fornire la sintesi aggiornata dei benefici, rischi e costi dei nuovi farmaci, in presenza di diverse strategie terapeutiche presenti sul mercato, nel rispetto della normativa nazionale sui LEA e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionali ed europee. **La Metodologia del gruppo di lavoro della regione Veneto** porta ad esaminare per prima cosa i criteri prescrittivi dettati da AIFA, dopodiché si fa uno studio su quello che è il vero valore clinico del farmaco. Valore inteso come **bisogno terapeutico** (necessità del farmaco rispetto ai farmaci già disponibili), **valore terapeutico aggiunto** (entità del reale beneficio clinico) e **qualità**

delle evidenze (valutata secondo il metodo GRADE). Questi aspetti vengono analizzati da ogni membro del gruppo di lavoro e a cui viene dato un voto, la raccolta di tutti i voti porta a un livello di raccomandazione del farmaco. Dopo questa fase vengono effettuate: "place in therapy", un'analisi dei costi del farmaco e una stima del numero di pazienti.

PROPOSTE DEL PANEL

Livello Nazionale:

- Sempre maggiore **estensione del fondo per i farmaci innovativi**, che deve diventare strutturale e non temporaneo.
- Stabilire nuovi rapporti con il sistema industriale creando nuove formule di pagamento come il **Payment by Result**.
- Creare nuovi sistemi digitalizzati e trasparenti con **tracciabilità dei flussi** e il successivo inserimento di questi sistemi in **ambito europeo** per una sempre maggiore collaborazione e omogeneità tra i paesi europei per garantire al paziente le migliori terapie e con i costi più accessibili.
- **misurare il valore dell'innovazione in LLC**: le opzioni terapeutiche sono sempre maggiori, questo rende sempre più indispensabile una giusta valutazione del valore di ogni molecola.
- **Diagnostica, Reti, registri e dati di real world**: Il miglior modo per misurare il valore di una molecola è esaminare i dati dal real world. Quindi i dati sono fondamentali, ma attualmente è difficile raccogliere dati inerenti ai pazienti con LLC. Questa carenza è attribuibile al fatto che non ricoverando i pazienti non si generano DRG. Questo fa sì che la LLC sfugga da una gestione ottimale del dato di real world soprattutto per quanto riguarda le complicanze e gli outcomes. Attualmente l'unico Registro obbligatorio per la LLC è quello AIFA, ma per una corretta raccolta di dati servirebbe creare altri registri che prendano in esame tutti gli aspetti clinici del paziente. Visto che per la creazione dei registri c'è bisogno di finanziamenti, una proposta lanciata durante il webinar è quella di **affidare questi finanziamenti alle stesse aziende produttrici che hanno un grande interesse scientifico nella raccolta di dati di real life**.

Livello regionale

- **Passare dall'ottica dei silos budget, all'ottica value for money del percorso di cura**
Il modello attuale si basa su compartimenti chiusi: questo rende più facile la valutazione dei costi ma allo stesso tempo rende più complessa una valutazione di spesa a 360°. Perché se da un lato le nuove molecole necessitano di maggiori investimenti nell'ambito farmacologico, dall'altro lato possono comportare risparmi, anche di grande entità, su

altri budget. Questo richiede attualmente, da parte dei **farmacisti ospedalieri**, un grande sforzo gestionale.

- E' necessario una nuova ottica di gestione della spesa che tenga conto del percorso di cura nella sua interezza e senza fare distinzione **tra ospedale e territorio**. Un esempio è il modello del **value for money** che si basa su di una logica che punta ad abbandonare gli obbiettivi di spesa e risparmio a breve termine e che punti sul lungo termine, quindi una logica che consente di trasferire il costo del farmaco in quello che è la necessità di avere una determinata qualità nel farmaco.
- Secondo gli esperti intervenuti in Veneto **l'obbiettivo di Azienda 0** dovrebbe essere quello di fare acquisti basati sul percorso dei pazienti e non sul valore del singolo farmaco. Per raggiungere questo obbiettivo è necessario riuscire a far interagire i responsabili dei PDTA con i responsabili delle categorie merceologiche per arrivare a creare delle figure di responsabili degli acquisti dedicate ad una determinata cronicità.
- **Passare dalla cronica sostenibilità alla Cronicità sostenibile con il supporto delle Associazioni Pazienti** che possono fare la differenza per quanto riguarda l'assistenza domiciliare del paziente con LLC. In Veneto attraverso collaborazioni con le aziende ospedaliere si sta facendo molto e con l'attuale pandemia, si è dovuto estendere il più possibile questo servizio, perché per tutti i pazienti recarsi in ospedale o restare a casa può fare la differenza. E' importante quindi un confronto continuo tra personale medico e associazioni per capire le necessità dei singoli territori e prevedere dei percorsi personalizzati.

SONO INTERVENUTI NEL CORSO DELL' EVENTO:

(i nomi sono posti in ordine Alfabetico)

Daniela Boresi, Giornalista

Roberto Ciambetti, Presidente del Consiglio Regionale del Veneto

Marina Coppola, Direttore UOC Farmacia Istituto Oncologico Veneto

Isacco Ferrarini, Ematologia Verona

Luciano Flor, Direttore Generale AOU Padova

Filippo Gherlinzoni, Direttore UO Ematologia, Ospedale Ca' Foncello, AULSS 2 Marca Trevigiana, Treviso

Mauro Krampera, Direttore U.O.C. di Ematologia e Centro Trapianto di Midollo Osseo AOUI Verona

Daniel Lovato, Presidente AIL Verona OdV

Marco Ruggeri, Direttore UO Ematologica, Ospedale S. Bortolo di Vicenza, AULSS 8 Berica

Livio Trentin, Professore Associato Confermato Med/15 Malattie del Sangue, Università degli Studi di Padova

Andrea Visentin, Ricercatore Università degli Studi di Padova

Claudio Zanon, Direttore Scientifico Motore Sanità

Il webinar è stato realizzato da **Motore Sanità**
con il patrocinio di **Regione del Veneto, Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome, Associazione Italiana contro le Leucemie Verona Onlus, Azienda Ospedale Università di Padova, Regione del Veneto ULSS8 Berica e Università degli Studi di Verona** e con il contributo incondizionato di **Abbvie**.

Con il contributo incondizionato di:

abbvie

