

DOCUMENTO DI SINTESI

FOCUS FRIULI VENEZIA GIULIA

INNOVAZIONE NEI PERCORSI DI CURA DEL MIELOMA MULTIPLO: COME EFFICIENTARE LA FILIERA E VALORIZZARE IL TERRITORIO?

01 DICEMBRE 2021

CON IL PATROCINIO DI:



ASSOCIAZIONE ITALIANA CONTRO
LEUCEMIE, LINFOMI E MIELOMA



SEZIONE DI UDINE
ODV - Organizzazione di Volontariato

800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA



www.motoresanita.it



INTRODUZIONE DI SCENARIO

Il mieloma multiplo è una malattia oncoematologica tra le più comuni, che colpisce le plasmacellule del midollo osseo, come i linfociti B e plasmacellule sintetizzanti le immunoglobuline, molto importanti per il sistema immunitario e le sue risposte fisiologiche per combattere le infezioni. Se la crescita di queste cellule diventa incontrollata può dare origine al tumore, ostacolando le altre cellule ematiche, creando un indebolimento del sistema immunitario, anemia o difetti coagulativi. Inoltre le cellule di mieloma producono in grande quantità una proteina detta Componente M (monoclonale), anticorpo che stimola gli osteoclasti, responsabili della demolizione del tessuto osseo e di conseguenza i pazienti colpiti da mieloma sono spesso soggetti anche a fratture ossee.

Nel report AIOM 2020 si può leggere un dato di incidenza della malattia di 5.759 nuovi casi/anno (uomo 3.019 - donna 2740) e dai dati AIRTUM sappiamo che essa rappresenta 1,3% di tutti i tumori nella donna e 1,2% nell'uomo. L'età è il principale fattore di rischio per il mieloma multiplo: oltre il 60% delle diagnosi di mieloma riguardano persone di età > 65 anni e solo 1% delle persone al di sotto dei 40 anni. Le cause del mieloma multiplo non sono ancora del tutto note, anche se recenti studi hanno evidenziato la presenza di anomalie nella struttura dei cromosomi e in alcuni specifici geni nei pazienti affetti dalla patologia.

Dopo la diagnosi è indispensabile definire lo stadio del mieloma, in base al quale si ottengono indicazioni sulla prognosi e sulle scelte terapeutiche. L'innovazione in questi ultimi anni ha prodotto una notevole quantità di opzioni terapeutiche ed ha segnato per molti di loro una sopravvivenza libera da progressione, con aspettativa di vita diversa.



Mieloma multiplo: facciamo il punto

Malattia oncoematologica tra le più comuni, che colpisce plasmacellule del midollo osseo (linfociti B e plasmacellule sintetizzanti le immunoglobuline), fondamentali per la risposta immunitaria.

- Effetti: indebolimento del sistema immunitario, anemia, fratture ossee (sovraproduzione della proteina CM*).
- Sintomi: affaticamento/stanchezza anche dopo aver riposato (correlato all'anemia), dolore osseo (fratture), infezioni lente a guarire e sanguinamento, danni renali, amiloidosi, neuropatie periferiche.
- Epidemiologia**: rappresenta 1,3% di tutti i tumori nella donna e 1,2% nell'uomo, con 5.759 nuovi casi/anno (uomo 3.019 - donna 2.740). Distribuzione ed evoluzione temporale omogenei nelle Regioni (Emilia Romagna: 440). In Europa il mieloma multiplo è stato diagnosticato a oltre 48.200 persone nel 2018, e più di 30.800 pazienti sono deceduti***.
*LG AIOM 2017, **ESMO, ***GLOBOCAN 2018. Cancer Today Population Factsheets: Europe Region.
- Fattori di Rischio: principale è l'età (oltre 60% diagnosi <65 anni e solo 1% >40), la MGUS condizione benigna che in molti casi può originare il MM. Predisposizione genetica (sesso femminile fattore modestamente protettivo), fattori ambientali: esposizione a radiazioni, benzene e insetticidi.
- Cause: non sono ancora del tutto note (anomalie nella struttura dei cromosomi e in alcuni specifici geni).

Punti chiave del Percorso: diagnosi rapida e definizione dello stadio di malattia, in base a cui si ottengono indicazioni su prognosi e scelte terapeutiche appropriate. La citogenetica dà importanti informazioni aggiuntive su prognosi*

*LG AIOM 2017



Diagnosi e ...:

- Identificazione della proteina CM nel sangue o urine delle 24 con elettroforesi* proteica.
- % di cellule di mieloma presenti nel midollo osseo mediante aspirato midollare*
- Valutazione delle lesioni ossee: esame radiologico completo dello scheletro o risonanza magnetica (RM) o TC total body a basso dosaggio o PET.
- Esami del sangue: conta completa delle cellule ematiche e dosaggio calcio, creatinina, albumina e beta-2-microglobulina, indagini necessarie per valutare se malattia è sintomatica e stabilire la prognosi.
- Malattia minima residua (MRD) è un indicatore predittivo nel MM quando questo viene misurato attraverso NGS x rilevare la presenza della malattia prima e dopo la terapia di mantenimento

*LG AIOM 2017



STATO DELL'ARTE NELLA TERAPIA DEL MIELOMA MULTIPLO

Il mieloma multiplo è il secondo tumore del sangue dopo i linfomi, registra 2-4 nuovi casi ogni 100mila persone ed è in crescita, registrando un'alta prevalenza legata al fatto che ci sono i nuovi casi ai quali si sommano i pazienti in cui la malattia si è cronicizzata. L'aspettativa di vita è notevolmente migliorata grazie alle varie terapie disponibili fino a questo momento (si è passati da 3-4 anni fino a 15 anni fa, a oltre 10 anni). Per incidere sulla storia naturale del mieloma e ridurre il numero di pazienti affetti da questa malattia bisogna tener conto però:

Essendo tutti farmaci in combinazione, esiste la reale possibilità di sfiorare i budget calcolati nei silos di spesa, per cui è necessaria una concertazione con le aziende farmaceutiche sul prezzo dei farmaci.



Le molecole attualmente disponibili per trattare il mieloma multiplo permettono di controllare la malattia, ma ad un certo punto si verificano ricadute che, a mano a mano che aumentano, rendono il tumore sempre più resistente alle molecole usate, rendendo necessarie nuove terapie.

Gli esperti hanno annunciato che presto per il mieloma si potrà stabilire un percorso terapeutico “chemio free”, legato ad un approccio di tipo immunoterapico su cui fondare una strategia terapeutica globale.

Le terapie messe a punto negli ultimi anni per il mieloma multiplo hanno diversi bersagli bersagli presenti sulla superficie delle plasmacellule quali l’antigene CD38, l’antigene SLAMF7 e l’antigene di maturazione delle cellule B e sono:

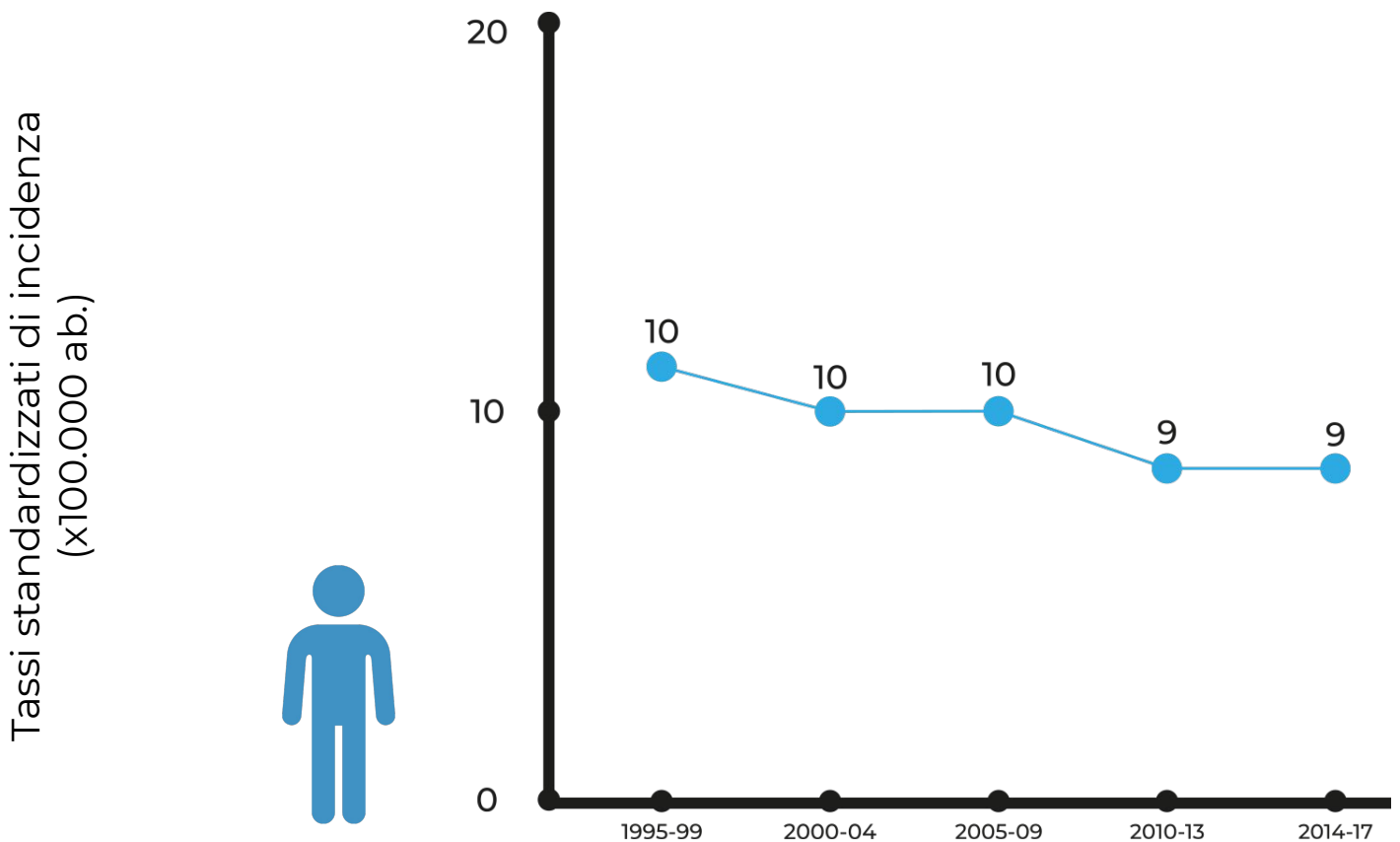
- anticorpi monoclonali
- coniugati anticorpo-farmaco (come il belantamab mafodotin): l’anticorpo funge da veicolo per trasportare all’interno della plasmacellula mielomatosa una molecola in grado di indurre la morte della cellula malata.
- anticorpi bi-specifici 4
- terapia con cellule Car-T: approvata, per il momento, per altre neoplasie del sangue, ma diversi studi mostrano la sua possibile efficacia anche nel trattamento dei pazienti affetti da mieloma multiplo. Questo quadro mostra che ci sono straordinari passi avanti nel futuro della cura del mieloma, ma pone anche evidenti problemi di capacità dei sistemi sanitari di affrontare in termini di costi questo tipo di terapie sempre più personalizzate e su misura.



Gli aspetti su cui porre attenzione:

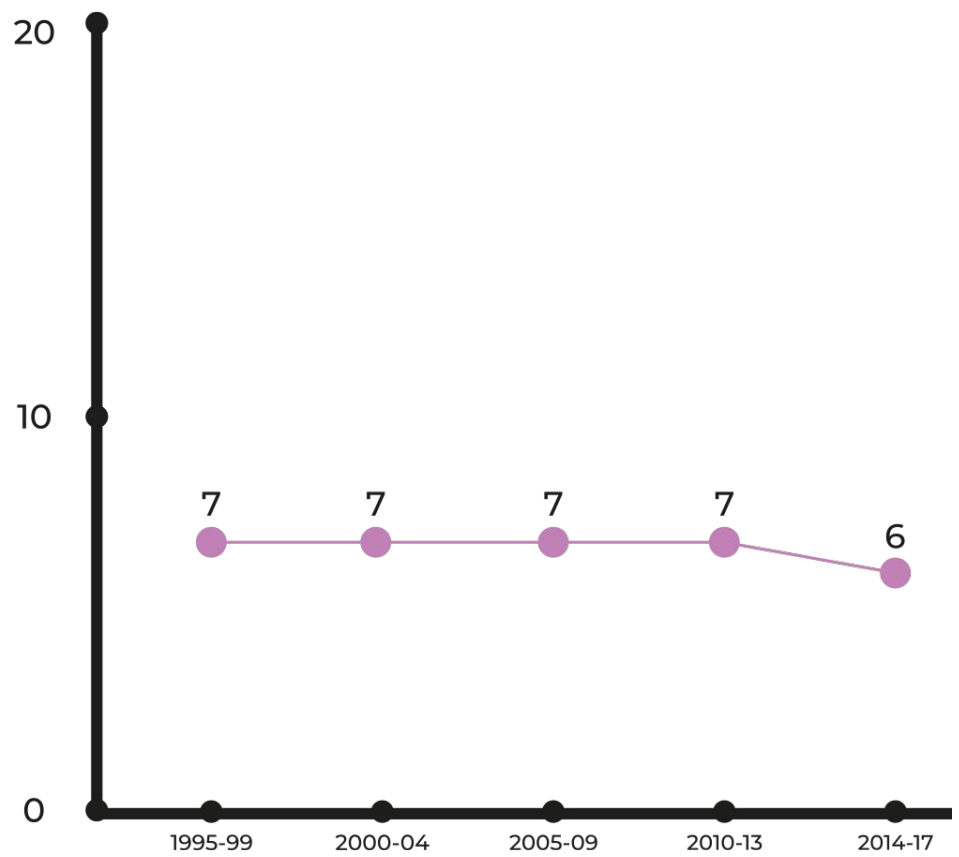
- La sostenibilità: in ambito sanitario l'Italia spende molto rispetto agli altri Paesi europei
- I tempi di accesso a queste innovazioni: nel nostro Paese i processi di approvazione e poi di trasferimento nella pratica clinica non sono veloci
- La differenza di tempistica nel trasferimento nella pratica clinica di queste innovazioni nei vari contesti regionali implica una non equità di accesso
- I meccanismi di valutazione delle innovazioni a livello delle singole Regioni: esiste grande variabilità, è necessario maggiore raccordo fra le valutazioni a livello nazionale e regionali

Registro Mieloma Multiplo FVG





Tassi standardizzati di incidenza
(x100.000 ab.)

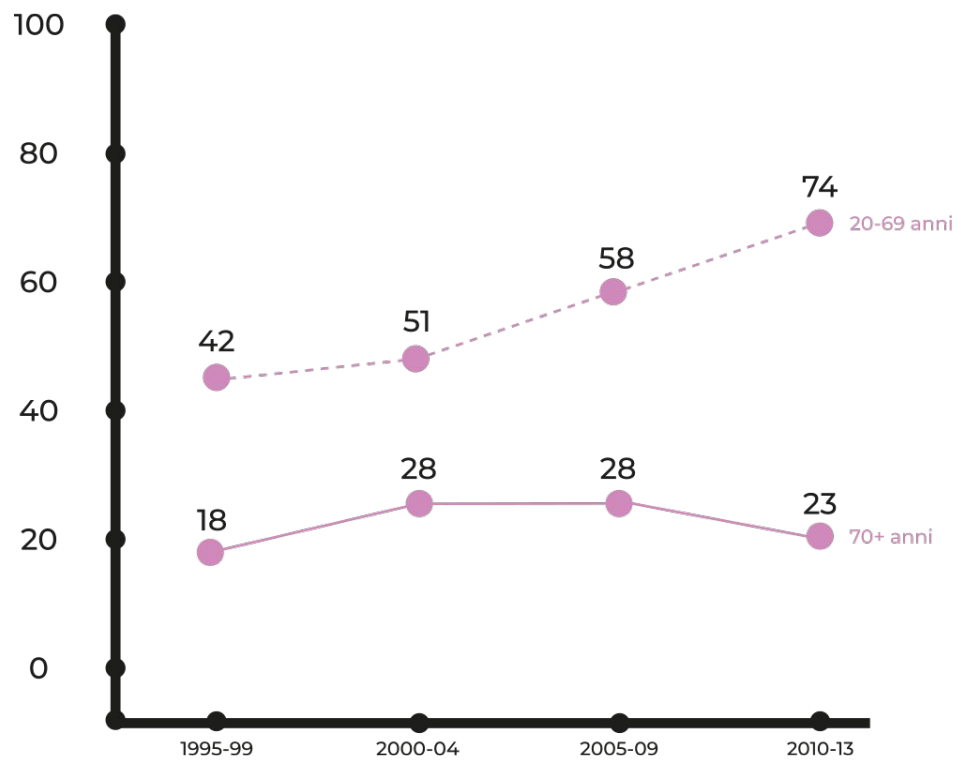
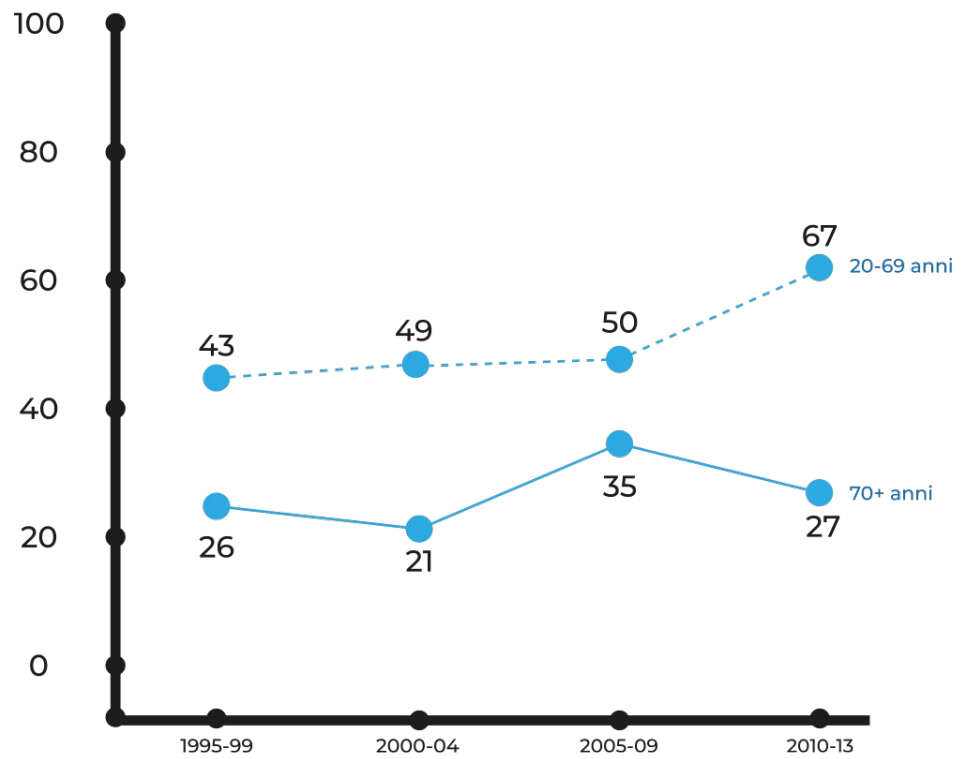


*Tassi standardizzati di incidenza per sesso e periodo di diagnosi.

Un dato interessante mostrato dal registro è il dato di sopravvivenza in base all'età.



Sopravvivenza relativa (%)



*Sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi per sesso, classi di età e periodo di diagnosi



MIELOMA MULTIPLO L'INNOVAZIONE CHE VERRÀ: DALLA TERAPIA AI MODELLI ORGANIZZATIVI

Le nuove terapie con bersagli molecolari, l'immunoterapia e le terapie geniche, viste oggi nell'ampio contesto dell'ematologia di precisione, hanno radicalmente cambiato le prospettive e la qualità della vita dei pazienti affetti da patologie oncoematologiche. La possibilità di utilizzare terapie diversificate e personalizzate, crea la necessità di competenze specialistiche e rende prioritario il ruolo delle Reti.

Maggiormente in tempi di COVID, in cui la mobilità è limitata e in assenza di opportunità di aggiornamento, chi può avvalersi delle Reti risulta facilitato; i networks sono fondamentali per sopperire alle carenze che la situazione impone. Il problema è il coinvolgimento del territorio, e questo si esplica attraverso l'applicazione dei PDTA, ma non solo. Far partecipare il territorio implica coinvolgere i centri di cura più piccoli con i protocolli terapeutici più innovativi ma anche raggiungere la cittadinanza per una adeguata informazione.

Il ruolo del clinico, del laboratorio e delle strutture sanitarie nel caso del Mieloma Multiplo:

- Qualificare il monitoraggio della evoluzione delle Gammopatie Monoclonali a Significato Indeterminato-MGUS- ed accesso ad Ematologia, mediante percorso di RETE;
- L'ematologia deve garantire, in RETE, tecniche di laboratorio per definire la prognosi in modo statico (citogenetica) e dinamico (Malattia Minima Residua-MRD-);
- Offrire farmaci moderni-rete HUB-SPOKE;
- Offrire modello di Cure Palliative/Supportive Precoci per migliorare la comunicazione di prognosi e programma di cura con paziente e caregiver e garantire cure tempestive ed appropriate dei sintomi fisici (dolore in primis), psico-sociali e spirituali.



MIELOMA MULTIPLA L'INNOVAZIONE CHE VERRÀ: DALLA TERAPIA AI MODELLI ORGANIZZATIVI

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 al momento della disponibilità del farmaco o della sua immissione in commercio. Il SSN e i SSR dovranno attrezzarsi affinché la Real life possa trasformarsi in studio osservazionale prospettico per completare il resto di sviluppo di questi farmaci e attribuire loro il reale valore terapeutico ed economico.

Affinché la Real life diventi attività assistenziale, non solo finalizzata alla cura del malato, 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.



LA RIORGANIZZAZIONE DEI PERCORSI DI CURA: BISOGNI E ASPETTATIVE DEL PAZIENTE

L'innovazione sta cambiando il destino delle persone, 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 resti della malattia.

Bisogna fare in modo che per i test non si spostino più i pazienti, ma le provette e fare in modo di ridurre le diseguaglianze di accesso all'innovazione, che in diverse Regioni rappresenta un problema.

SOSTENIBILITÀ ECONOMICA DELL'INNOVAZIONE

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 le prognosi di molte patologie oncologiche o onco-ematologiche.

Lo scenario di riferimento è fortunatamente molto diverso rispetto al passato, aprendo anche ai malati più complessi, possibilità di cura con aspettativa di vita impensabile fino a un decennio fa. È 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

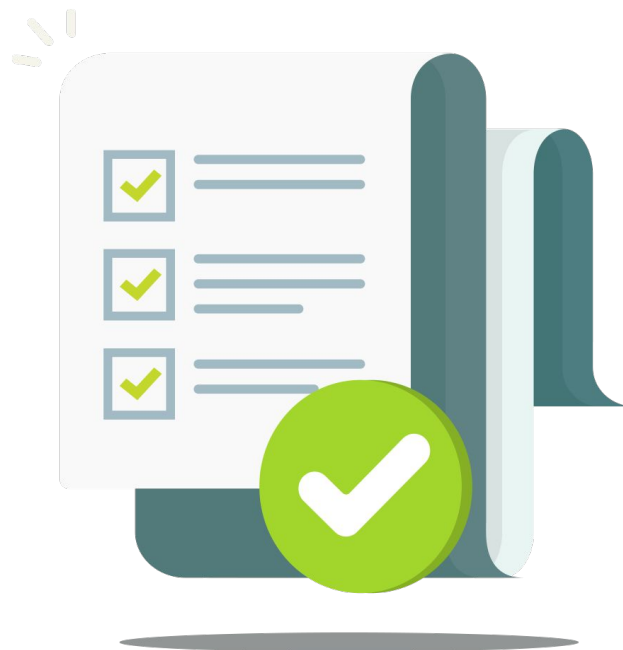
Il 2021 rappresenta un anno di svolta per il mieloma multiplo. Le nuove possibilità di cura disponibili cambieranno il paradigma della malattia. L'innovazione però non si fermerà nel 2021 perché è prevista l'approvazione nei prossimi anni di numerosi nuovi trattamenti.

Quest'anno sarà apripista per un grande innovazione terapeutica e se il SSR del Friuli Venezia Giulia non si farà trovare preparato, si corre il rischio di non offrire le migliori possibilità di cura oggi e negli anni futuri.

È compito degli operatori e gli esperti del settore trovare le migliori azioni da intraprendere, dando spazio all'innovazione consentendone accesso rapido ma sostenibile attraverso nuovi modelli virtuosi.

Le stesse Associazioni chiedono collaborazione e comunicazione trasparenti.

Per la raccolta dei dati, è pensabile una cabina di regia che regoli in tutta Italia i pazienti da trattare. In oncologia la vera sfida è aumentare l'esperienza, le possibilità di ricerca, la multidisciplinarietà e la comunicazione tra tutti i professionisti, così da migliorare l'organizzazione.





CALL TO ACTION

- Bisogna creare un PDTA regionale per il mieloma multiplo che abbia tra i vari obiettivi quello di far incontrare gli specialisti con il territorio.
- Tutto il sistema deve promuovere la ricerca sul mieloma multiplo, favorendo sia la ricerca accademica che quella pratica, riuscendo a sfruttare al meglio le possibilità offerte dai trial clinici.
- Le Associazioni devono essere coinvolte a 360° per riuscire ad offrire supporto reale ai pazienti e alle famiglie.
- Il sistema deve evolversi per riuscire ad erogare le Car-T sin dalla diagnosi della malattia.
- È necessario creare Centri operativi regionali per le Car-T. Questo va fatto prima dell'approvazione da parte dell'AIFA, così che una volta arrivata l'approvazione, la Regione sia preparata ad erogare le cure nel minor tempo possibile.
- Bisogna creare laboratori per la valutazione della malattia minima residua (Minimal Residual Disease – MRD). Il valore prognostico della MRD è riconosciuto a livello internazionale e viene utilizzato per la stratificazione dei pazienti nei trial clinici. Al di fuori dei protocolli, non tutti i Centri sono equipaggiati per garantire che questo tipo di indagine molecolare su tutti i pazienti. La soluzione per garantire accesso uniforme ai pazienti non è quella di attrezzare laboratori e formare personale nei Centri, ma ragionare in ottica di una Rete per valorizzare competenze e strutture presenti e con forte esperienza internazionale. Attualmente al di fuori dei protocolli nessun Centro in FVG è equipaggiato per garantire questo tipo di indagine molecolare.
- Ricerca e assistenza clinica in ematologia rappresentano un binomio inscindibile. Il SSR deve adeguarsi attraverso una più stretta collaborazione tra clinici e ricercatori, per riuscire contemporaneamente a gestire le terapie innovative e guardare al futuro attraverso la ricerca scientifica.



- Le nuove terapie aumenteranno il numero di pazienti cronicizzati e guariti, il sistema dovrà prepararsi per garantire adeguata presa in carico e follow-up sia ospedaliero che domiciliare.
- È prevedibile che le nuove diagnosi di mieloma multiplo aumenteranno dei prossimi anni, bisogna quindi aggiungere posti letto dedicati per riuscire a far fronte al futuro fabbisogno.
- I cambiamenti nel trattamento del mieloma multiplo hanno creato la necessità, da parte dei servizi sanitari regionali, di rivedere le linee guida necessarie a mettere in luce quali siano gli strumenti necessari per una diagnosi precoce della malattia e l'identificazione dei fattori di rischio.
- È necessario potenziare il sistema di cartelle cliniche elettroniche condivise per riuscire a monitorare con maggiore precisione chi sviluppa sintomi e/o patologie, per poter indicare la loro migliore strada terapeutica.

**SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):**

Adriana Cecchi, Responsabile SOC Politiche del Farmaco, Dispositivi Medici e Protesica Responsabile Segreteria tecnico-scientifica CEUR

Anna Ermacora, Responsabile presso S.S. Ematologia Azienda Sanitaria Friuli Occidentale

Giuseppe Giofrè, Presidente AIL Udine - Associazione Italiana Contro Leucemie Linfomi e Mieloma

Paolo Guzzonato, Direzione Scientifica Motore Sanità

Moras Ivo, Consigliere Regionale e Presidente III Commissione Permanente Tutela della salute, servizi sociali, alimentazione, previdenza complementare e integrativa Regione Friuli Venezia Giulia

Mariagrazia Michieli, Direttore del Centro Trapianti di Aviano e del Dipartimento di Oncologia Medica

Germana Modesti, Direttore f.f. della SOC Farmacia del Presidio Ospedaliero Universitario di Udine, ASU Friuli Centrale

Francesca Patriarca, Professore Associato e Responsabile del Centro Trapianti di Udine

Daniele Pittioni, Direttore Direzione Medica Ospedaliera Gorizia -Monfalcone

Chiara Roni, Dirigente Farmacista presso Ospedale di Cattinara

Valentina Solfrini, Farmaceutica e Dispositivi Regione Emilia Romagna

Francesco Zaja, Direttore SC Ematologia Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina

Renato Zambello, Professore UO Ematologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Università di Padova



MOTORE
SANITÀ

CON IL CONTRIBUTO INCONDIZIONATO DI

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

