

L'Innovazione in Oncologia

Nuove strategie di cura con i farmaci biologici ed immunoterapici

La sfida è coniugare sostenibilità e accesso ai farmaci per garantire a tutti i pazienti terapie personalizzate
Il patient empowerment per un paziente sempre più informato e consapevole



I progressi fatti dalla ricerca in campo oncologico hanno fatto sì che negli ultimi anni si sia compiuta una vera e propria rivoluzione nell'approccio diagnostico

terapeutico, tant'è che i ricercatori e i clinici sono concordi nell'affermare che si sono compiuti più passi avanti nella lotta contro i tumori negli ultimi cinque anni che nei precedenti cinquant'anni. Questo grazie alla messa a punto di molecole innovative che permettono terapie più mirate, meno tossiche e maggiormente efficaci, quella medicina di precisione con percorsi diagnostici terapeutici personalizzati in grado non solo di aumentare la sopravvivenza, ma anche di migliorare nettamente la qualità di vita. Sono i cosiddetti farmaci target, o biologici, terapie a bersaglio molecolare che basate sullo studio molecolare del tumore che ha consentito di comprendere che ogni tumore - tumore al polmone, tumore della mammella, tumore del colon - è in realtà una famiglia poliedrica di tumori, ognuno con la sua "firma" genetica a cui corrisponde un farmaco che colpisce il bersaglio molecolare. Un altro grande capitolo è quello dell'immunoterapia, che permette di "sbloccare" il sistema immunitario inibito dal tumore per metterlo così in grado di combattere con maggior efficacia le cellule tumorali. Un approccio che ha dato grandi successi nel trattamento del melanoma, del tumore al polmone e che promette di essere una straordinaria arma anche nel trattamento di altre neoplasie. Nuove grandi opportunità per i pazienti quindi, ma l'elevato costo dei nuovi farmaci rende spesso difficile l'accesso ai farmaci a tutti i pazienti in tutte le regioni italiane, ed è quindi indispensabile che ad una innovazione scientifica corrisponda una innovazione del sistema salute, con una redistribuzione dei fondi, una razionalizzazione delle spese e delle cure e un contenimento degli sprechi per far sì il tumore sia sempre più una malattia controllabile nel tempo - si parla infatti ormai di cronicizzazione del cancro - e in alcuni casi addirittura guaribile.



Cliccare su 1080p per vedere il Video in Full HD

Cliccare sul rettangolo in basso a destra per lo Schermo Intero

E per un confronto fra clinici, economisti, istituzioni e media si è tenuto a Milano il Forum "Innovazione, sostenibilità, accesso ai farmaci: le nuove sfide dell'informazione in Oncologia" in cui si è ribadita la necessità di nuove strategie per ottimizzare i percorsi di cura - in cui il paziente sia al centro, consapevole e informato per una migliore aderenza terapeutica e una partecipazione attiva - e di una sinergia fra ricerca, organi decisori e aziende per conciliare il contenimento della spesa e allo stesso tempo garantire a tutti l'accesso alle cure più innovative.

Nel corso del Forum abbiamo intervistato:

Prof. Giuseppe Curigliano - Direttore S.C. Divisione Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, IEO Milano

Prof. Filippo de Braud - Direttore Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

Prof.ssa Gabriella Pravettoni - Direttore Divisione l'psiconcologia, IEO Milano

Prof. Giuseppe Franco Ferrari - Professore Ordinario di Diritto Costituzionale, Università Bocconi di Milano

Dott. Mattia Altini - Direttore Sanitario Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST IRCCS Meldola, Forlì

Giornalista: Buongiorno oggi a Milano si parla di innovazione in oncologia: innovazione vuol dire nuovi farmaci, innovazione vuol dire nuove strategie di cura per i pazienti. Lo studio molecolare del tumore permette la messa appunto di terapie sempre più personalizzate, farmaci biologici, immunoterapia, un'opportunità per molti pazienti ma anche una gestione più complessa di tutto il percorso di cura. Professore Curigliano grandi opportunità con i nuovi farmaci in oncologia, qualche problematica legata anche alla sostenibilità, all'opportunità che tutti i pazienti ne possono beneficiare, facciamo un po' il quadro della situazione?

Curigliano: È l'argomento della giornata, abbiamo deciso di organizzare questo evento in collaborazione con l'Ordine dei giornalisti della Regione Lombardia con l'obiettivo di sollevare la sensibilità pubblica nei confronti dell'accesso all'innovazione. È chiaro che abbiamo assistito a una rivoluzione in ambito oncologico: molti nuovi farmaci introdotti in clinica, farmaci che impattano in maniera significativa anche sulla sopravvivenza dei pazienti però un grosso problema quello della sostenibilità. Come sostenere i costi di questi farmaci? Io penso che la prima cosa è garantire al paziente l'accesso alla migliore cura possibile, questo deve essere il primo punto da considerare. Il secondo punto, soprattutto che riguarda noi ricercatori, è valutare quello che è il beneficio clinico indotto dai nuovi farmaci. L'ESMO, ad esempio, che è la Società Europea di Oncologia Medica ha istituito una "scale of magnitude of clinical benefit", vale a dire una scala per quantificare il beneficio clinico, in cui è molto chiaro che molti di questi nuovi farmaci danno un reale beneficio clinico ai pazienti quindi la soluzione è solo politica. Quello che io penso è che necessario destinare un fondo dello Stato Nazionale alla copertura dei costi di questi farmaci e mi preme sottolineare l'attività dell'AIOM, che è la Società Italiana di Oncologia Medica, e del suo Presidente Carmine Pinto che penso che abbia fatto un grande lavoro in questo anno, che ha sollevato il problema chiedendo di destinare dei fondi magari ottenuti da un'accisa ulteriore sul fumo. Io penso che stiamo assistendo a una rivoluzione nel trattamento dei tumori in tutti i settori e in tutti i setting, e quello che sarà importante nel futuro, sempre di più, sarà quello di avere la disponibilità di accesso a questi farmaci da parte di tutti i pazienti.

Giornalista: Rivoluzione copernicana, quasi direi, nello studio anche molecolare dei tumori che indirizza su terapie sempre più personalizzate, si parla molto di precisione, cerchiamo di capire che cosa vuol dire?

Curigliano: Corretto. Noi abbiamo avuto 2 rivoluzioni copernicane: la prima è quella della medicina di precisione, la seconda quella dell'immunoterapia. Nella medicina di precisione tu caratterizzi dal punto di vista molecolare il tumore e quello che capti è, ad esempio, che una patologia vastissima come il tumore mammario, il tumore polmonare diventano delle patologie di nicchia in cui pochi pazienti con una determinata alterazione molecolare beneficiano in maniera massimale da un trattamento altamente specifico su quella alterazione aumentando drammaticamente la sopravvivenza. Stessa rivoluzione è quella dell'immunoterapia. L'immunoterapia si sta spalmando in maniera trasversale su tutte le malattie: si è partiti con il melanoma, a seguire il tumore polmonare non a piccole cellule, quindi il tumore renale, i tumori a cellule di Merkel, i linfomi. Abbiamo una trasversalità che fa pensare all'immunoterapia a come la vecchia chemioterapia con l'unica differenza che l'impatto sulla qualità di vita è molto migliore, che le tossicità, se pure esistenti, hanno una minore incidenza e sono ben gestibili se conosciute e soprattutto si è coronato il sogno di poter stimolare il sistema immunitario facendo riconoscere il tumore come nemico che era un'ipotesi sollevata 30 anni fa che oggi è diventata realtà. Io ritengo e sono più che convinto che le tossicità dei nuovi farmaci mirati della medicina di precisione o dell'immunoterapia ci siano con un'incidenza inferiore rispetto a quello dei trattamenti convenzionali ma la qualità di vita è qualcosa poi che è molto relativo al paziente: si parla di questi studi di "patient reported outcome" in cui ogni paziente dovrebbe riportare come è migliorata o peggiorata la sua qualità di vita quindi la qualità di vita è molto orientata su quello che dice il paziente.

Giornalista: Innovazione in oncologia vuol dire anche innovazione nella strategia diagnostico-terapeutica.

de Braud: I nuovi farmaci ci aiutano a curare sottopopolazioni di malati e diversi momenti della malattia quindi quello che è cambiato sostanzialmente è che noi seguiamo il malato di passo in passo; dobbiamo fare una diagnostica molecolare nel corso dello sviluppo della sua malattia. Il malato quando può giovare di questo tipo di trattamenti o anche quando ha un beneficio della chemioterapia rimane nel nostro percorso di cura e di assistenza per molto più tempo perché per fortuna i risultati sono molto migliorati. Qualche volta si può arrivare

addirittura a ottenere guarigioni di tumori solidi metastatici perché a fronte di risultati molto buoni in termini di riduzione di volume di malattia si può poi pensare di radicalizzare il quadro con degli interventi chirurgici, con della radioterapia. E quindi questo implica che, oltre all'aspetto multidisciplinare di cui voi sentite parlare costantemente nel trattamento di tumori quindi chirurghi, oncologi medici, radioterapisti, radiologi, patologi devono lavorare insieme per stabilire la strategia del singolo malato, abbiamo cominciato ad avere un atteggiamento molto più dinamico di fronte a qualsiasi situazione quindi ogni volta che c'è qualcosa che non capiamo magari cerchiamo di fare una nuova biopsia, capire se il quadro molecolare della malattia è cambiato, se non abbiamo fatto questa diagnostica all'inizio perché magari il paziente era stato operato per essere guarito farla, il pannello dei geni che ci possono servire per avere dei nuovi trattamenti cambia continuamente e si arricchisce. C'è bisogno di fare dei grossi processi di uniformità di quelli che sono i processi diagnostici e anche le strategie terapeutiche fermo restando che uniformare un concetto di strategia personalizzata è un po' una contraddizione in termini, no? Dobbiamo pensare che tutto questo è parte di un sistema in cui il malato rimane centrale e l'organizzazione del sistema sanitario rimane quella a cui il malato deve affidarsi e che gli garantisce il miglior outcome, non è il singolo medico, non è il singolo farmaco, ma è una buona organizzazione e i costi dell'organizzazione, secondo me, saranno un problema maggiore del costo del singolo farmaco. Dall'altra parte, però invece, l'organizzazione sanitaria è qualcosa che sta fruttando una rivoluzione in tutti i Paesi, i costi della gestione dei malati sono sempre più alti e soprattutto se noi abbiamo malati che prima avevano una prognosi severa e quindi un accesso agli ospedali per un tempo limitato, adesso che finalmente possiamo garantirgli una prognosi molto migliore loro vanno in competizione con i nuovi malati negli spazi che abbiamo, e questo bisogna prenderlo in considerazione sia per la diagnostica che per gli ambulatori che per gli spazi per la terapia che per l'organizzazione e la qualità d'assistenza che vuol dire anche in Italia di andare in un posto dove non si è in messo ad altre centinaia di persone e tutto il resto. Quindi, c'è un problema molto grande da affrontare che io penso però si affronterà perché ci stiamo cercando di adeguare anche se i processi sono più rapidi nella nostra curva di apprendimento e questo bisognerà capire come risolverlo.

Giornalista: Quali sono le patologie, oggi, le tipologie di tumore che rispondono meglio ai farmaci? E quelle su cui state lavorando da cui vi aspettate di più?

Curigliano: La grande rivoluzione è stata quella del melanoma. Il melanoma, circa 3/4 anni fa, disponeva di cure in cui la sopravvivenza mediana di un tumore metastatico era inferiore ai 3 mesi; oggi parliamo di anni di sopravvivenza, parliamo di pazienti guariti anche. Stessa cosa il tumore polmonare, mi piace ricordare i colleghi più anziani che si occupano di tumore polmonare che vedevano pazienti con sopravvivenze mediane di 6 mesi, invece oggi hanno pazienti che vivono per anni grazie anche all'approccio molecolare, a farmaci come il crizotinib, il ceritinib, e così di seguito.

de Braud: Nel tumore al polmone le novità sono che abbiamo tanti potenziali geni che possono rappresentare dei target per farmaci che vanno a interagire con il singolo gene e l'immunoterapia che trasversalmente, specialmente nei tumori squamosi e nel microcitoma, sta facendo la differenza specialmente con le combinazioni. Quindi moltissima terapia biologica che forse andrà, in una popolazione sempre più vasta di pazienti, a rimpiazzare la chemioterapia che secondo me rimarrà come ultimo approccio per quei malati che non hanno avuto un vantaggio dalla terapia biologica e che poi alla fine magari si possono avvantaggiare di questo quindi non credo che scomparirà anche in questo caso per i pazienti che non sono guariti.

Curigliano: Un altro impatto massivo si è avuto nei tumori del colon con l'introduzione degli anti-angiogenici e degli anti-GFR.

de Braud: Nei tumori del colon, la classificazione molecolare è ugualmente avanzata, il trattamento chemioterapico rimane una cosa importante, non conosco tumori del colon che si curano solo con farmaci biologici al momento tranne veramente piccoli sottogruppi, ma soprattutto perché c'è nella grande maggioranza delle mutazioni ci sono due geni che sono difficili da curare con farmaci biologici in particolare K-RAS che quando è mutata è veramente una grana ancora oggi. Quindi nei tumori del colon la strategia principale è quella di riuscire ad avere, anche nella malattia metastatica, la capacità di riconoscere quei malati che possono lo stesso guarire a fronte di un trattamento intensivo all'inizio che ne riduca il volume della malattia e quindi si possa arrivare a una chirurgia sulla malattia residua e questo ha una probabilità di guarigione nel 15% dei casi e che speriamo continui ad aumentare perché i dati sono favorevoli.

Per quanto riguarda l'aspetto biologico, ovviamente abbiamo la necessità di approfondire alcuni aspetti che stanno emergendo adesso quindi andando a studiare le resistenze, i farmaci che usiamo che sono principalmente gli anti-angiogenici che non fanno distinzione tra mutazione e non-mutazione, sono attivi praticamente sempre ma che possono essere più o meno attivi a seconda dell'intensità della chemioterapia e che quindi va scelta sull'aggressività della malattia, quindi questo è il processo; e il target therapy tipo gli anti-GFR i quali non funzionano in casi ci siano mutazioni ma potrebbero essere riutilizzati se troviamo il modo di bypassare la mutazione. Allora per dirla in maniera semplice se noi abbiamo un interruttore rotto e quindi andiamo a lavorare sul quel interruttore probabilmente riusciamo a cambiare il meccanismo di trasmissione del segnale però c'è un segnale che viene da un interruttore sano in contemporanea, lavorare solo su quello rotto non è utile quindi bisognerà combinare i farmaci biologici.

Curigliano: E non possiamo dimenticare l'impatto nel tumore mammario della combinazione di pertuzumab e trastuzumab. A suo modo ogni singola malattia, parlando dei "big killer", ha avuto degli avanzamenti enormi e, mi preme sottolineare che si è fatto di più negli ultimi 5 anni che non negli ultimi 50 anni, quindi l'impatto sulla vita dei pazienti è dovuto principalmente a questa drammatica evoluzione dei meccanismi di sequenziamento genetico e della migliore conoscenza dei meccanismi del nostro sistema immunitario.

Giornalista: Innovazione è anche comunicazione al paziente, è anche dialogo, è anche la centralità del paziente e del suo nucleo familiare in un percorso diagnostico-terapeutico. Professoressa Pravettoni, grandi opportunità di cura oggi per i pazienti, l'importanza anche però di coinvolgerli in un percorso di cura e di far sì che siano consapevoli e siano partecipi della loro malattia e del loro percorso di cura, appunto.

Pravettoni: Certamente. Questa io credo sia la vera innovazione unitamente alle nuove terapie proprio perché coinvolgere il paziente, portare il paziente all'interno della cura significa avere prognosi migliore, miglior aderenza ai trattamenti e una capacità maggiore anche di distaccarsi un po' dall'ambiente medico-sanitario proprio perché con un maggiore coinvolgimento le persone riescono anche a gestirsi in un modo diverso la terapia.

Giornalista: Il modello di approccio, voi IEO sicuramente siete all'avanguardia in questo senso: la possibilità che il paziente nel momento in cui abbia una diagnosi di tumore non si senta perso di fronte a un abisso.

Pravettoni: Allo IEO di Milano abbiamo istituito un percorso proprio nel programma di cura, c'è una consulenza di tipo psicologico, naturalmente se il paziente la richiama, la vuole, è d'accordo, ma proprio nella direzione dell'aiutare il paziente a condividere in qualche modo le decisioni quindi a essere partecipe anche nel processo decisionale, e non unitamente ed unicamente ad avvenire ad assumere delle terapie o fare degli accertamenti.

Giornalista: Questo come migliora anche l'aderenza terapeutica?

Pravettoni: Dunque il "patient empowerment" e lo "share decision making" cioè il fatto di condividere le decisioni; una volta che le decisioni sono condivise, non prese dall'alto, una volta si parlava di modello paternalistico della medicina, no? Il medico, l'oncologo davano una diagnosi, dicevano quale fosse la terapia e naturalmente i pazienti, magari senza neanche capire benissimo che cosa stava succedendo, andavano a casa e seguivano questi modelli. Ad un certo punto, anche attraverso nuove tecnologie che hanno la capacità di dare maggiori informazioni purtroppo non sempre in un modo corretto, hanno aumentato anche la confusione nei pazienti perché i pazienti arrivano e dicono: "Ma io ho letto questo, mi hanno detto quest'altro, sono stata su un forum, mi hanno detto con questa mia diagnosi succede questo e quello, ma che si può in America fare un'altra terapia eccetera". Per cui i pazienti sono disorientati. Ora naturalmente noi non possiamo, e non dobbiamo francamente, prendercela con le nuove tecnologie ma dobbiamo essere noi più capaci di condividere la decisione con i nostri pazienti in modo che loro non solo siano informati in quel momento rispetto a una decisione che viene presa da un oncologo, da un medico ma che venga condivisa proprio anche come processo nel rispetto del sistema di valore, credenze e ideali di quel paziente.

Giornalista: E credo che le nuove terapie siano anche sempre più nella direzione di mettere il paziente al centro, un altro obiettivo importante per il percorso di cura.

Pravettoni: il paziente al centro è il nostro motto da sempre quindi l'approccio centrato sul paziente ha un valore per noi che è intrinseco ma in questo momento, più che mai, nel mettere il paziente al centro quello che stiamo cercando di fare è dare al paziente gli strumenti per rimanere in collegamento con noi e per continuare a essere sostenuto anche quando va a casa perché noi dobbiamo tenere presente che naturalmente la mobilità dei pazienti che arrivano da varie parti di Europa francamente, non solo da varie parti d'Italia, non può diventare così sterile da ricevere un trattamento, andare a casa con un foglietto in cui c'è scritto il trattamento, una dimissione, una terapia segnata su un foglio e quindi tutto finisce. Noi cerchiamo appunto di supportare i nostri pazienti mantenendo dei collegamenti Skype con loro, mantenendo un percorso, noi li chiamiamo proprio "alberi decisionali", di condivisione di questo trattamento, nel sapere come va il trattamento, nel capire anche se ci sono degli effetti indesiderati, nel contenere le ansie dei pazienti perché a volte le persone semplicemente perché si sentono affaticate o sentono un dolore, chiaramente avendo avuto un'esperienza oncologica ed essendo all'interno di un'esperienza oncologica, quello che per una persona definita sana è un banale dolore o un normale affaticamento, per un paziente oncologico molte volte una spia, un allarme, una paura eccessiva quindi, giustamente è così ma, dalla nostra parte noi dobbiamo avere la responsabilità di contenere queste ansie, queste angosce e quindi continuare nel buon trattamento, in una buona aderenza al trattamento anche per persone che non sono più fisicamente presenti dentro l'ospedale.

Giornalista: Innovazione vuol dire anche innovazione del sistema salute per far sì che tutti i pazienti possano aver accesso alle nuove terapie e quindi significa anche sostenibilità e uniformità di cura.

Ferrari: Questo è un po' il problema di tutto il welfare negli ultimi 30 anni almeno, forse nel '74 che fu la grande crisi del sistema assistenziale sanitario in tutta Europa, e in particolare se parliamo, possiamo parlare in generale del farmaco somministrato a livello territoriale e ospedaliero, o in particolare dell'oncologico che l'oggetto dell'incontro di oggi. Per quanto riguarda l'oncologico, il problema è quello di trovare il modo di privilegiare l'uso di farmaci dedicati a pazienti in condizioni molto particolari, farmaci per giunta innovativi, sperimentali che hanno richiesto grandi investimenti di ricerca e sviluppo, e quindi cercare di dare separata trattazione e possibilmente gestione finanziaria ai farmaci di questo ambito. Questo non è facile perché intanto vi sono alcuni problemi di natura burocratica, quindi rapporti da EMA, AIFA, Stato, Regioni, Enti locali, problemi che sono stati in qualche modo affrontati negli ultimi 5 anni ma non sempre necessariamente risolti del tutto. Poi vi sono naturalmente anche problematiche di tipo relazionale tra i produttori perché sono quelli che tradizionalmente hanno dedicato ampie risorse a farmaci innovativi biotecnologici, biologici, antitumorali per i quali meriterebbe evidentemente che fosse possibile un trattamento economico particolarmente favorevole, ma vi sono anche le ordinarie esigenze dalla salute degli altri pazienti quindi il bilanciamento tra le prime e le seconde esigenze non è facilissimo.

Giornalista: Quindi una necessità forse di un'innovazione anche nel sistema salute?

Ferrari: O almeno di una flessibilità che consenta di tenere conto di queste peculiarità ecco, e anche in alcuni Ordinamenti esteri si vedono esempi. Il problema è che in questo dilemma tra Stato e Regioni probabilmente l'universalismo ha cominciato ad andare in crisi e forse un ripensamento generale di come le risorse possano essere ripartite in modo ottimale sarebbe necessario piuttosto che non provvedere tamponando alle singole esigenze, un anno l'epatite C, l'anno dopo gli anti-tumorali, l'anno dopo chissà quale altro farmaco per malattie di senescenza, per esempio, considerato che la popolazione ha una vita media molto più lunga e quindi chiaramente le malattie dell'invecchiamento pesano di più sia in percentuale che sulla finanza pubblica.

Giornalista: E anche credo una redistribuzione dei fondi all'interno dei 12 mesi perché sappiamo paradossalmente che ammalarsi a gennaio è diverso che ammalarsi a dicembre.

Ferrari: Purtroppo questo è vero anche se è un fattore che evidentemente sfugge al controllo della burocrazia ma dipende dalla vita e quindi sì certo anche questo è importante. A questo si può ovviare per altro con espedienti finanziari del bilancio dello Stato, non è una difficoltà insuperabile, almeno è più superabile di altre.

Altini: Noi abbiamo un grande Sistema Sanitario Nazionale che dobbiamo fare di tutto per preservare. È chiaro che l'accessibilità è fondamentale. Per rendere possibile questo abbiamo 2 possibilità, 2 strategie.

Una, intanto, per chi come noi lavora nell'ambito della ricerca, nell'ambito oncologico, è consentire di avere per i nostri pazienti le chance innovative. Le chance innovative sono le sperimentazioni cliniche, dobbiamo essere adeguati per essere competitivi con il mondo, portare le librerie delle aziende farmaceutiche in sperimentazione nei nostri territori e questo abbassa il costo medio del farmaco per i nostri cittadini, in più gli diamo una chance innovativa. Questa è la prima via. La seconda via, che è quella di tutti i giorni che un direttore sanitario deve porre, è quella di revisioniamo il percorso di cura, lo revisioniamo rispetto ai dettami di Muir Grey e di Ricciardi cioè il valore: che cosa possiamo togliere a basso valore, non diciamo inutile ma basso valore, un esempio di questo è il follow-up per il tumore mammario, per invece immettere attività di alto valore. Un'attività di alto valore che viene sottostimata sono i timing di cura quindi abbiamo bisogno di essere certi che certe cose avvengano in certe dinamiche, in certe tempistiche perché quelle tempistiche ci garantiscono l'outcome, quindi la sfida è a parità di outcome il migliore sarà chi è stato capace di movimentare meno risorse avendo quel ottimo risultato.