

**INSTANT  
BOOK**

**Onco***ways*

**Scenari e prospettive  
di presa in carico**

**del paziente con TNBC**

# Introduzione

Il cancro al seno è il tumore più comunemente diagnosticato tra le donne e la seconda causa di mortalità correlata al cancro nel mondo. Sulla base di marcatori molecolari, inclusi il recettore degli estrogeni (ER), il recettore del progesterone (PR) e il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2), i tumori al seno vengono classificati in tre sottotipi principali: recettore ormonale (HR)-positivo, HER2-positivo e triplo negativo (TNBC).

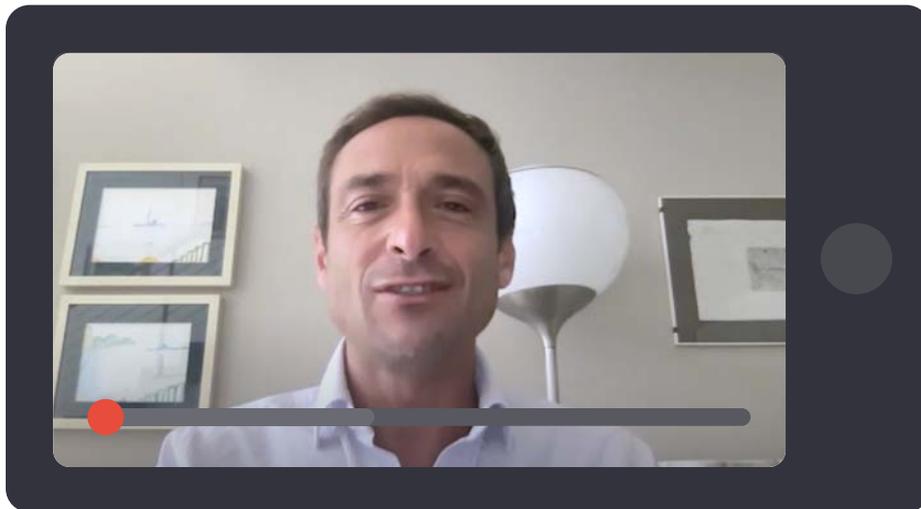
Il TNBC rappresenta circa il 15-20% di tutti i carcinomi mammari, ma, rispetto ai tumori al seno HER2-positivi e ER-positivi, il TNBC ha una prognosi peggiore: più del 50% dei pazienti ha una ricaduta nei primi 3-5 anni dopo la diagnosi e la sopravvivenza globale, con le terapie attuali, è di 10 mesi. A giustificare queste infauste aspettative contribuisce il fatto che, sebbene il TNBC sia considerato un'entità tumorale a sé stante, il sequenziamento del genoma delle cellule tumorali ha mostrato un'ampia eterogeneità molecolare inter-tumorale e intra-tumorale. Pertanto, l'identificazione delle caratteristiche molecolari del TNBC, l'individuazione di cambiamenti specifici nell'ambiente tumorale e lo sviluppo di nuovi regimi terapeutici rappresentano esigenze che devono essere soddisfatte con urgenza.

Per questo speciale gruppo di pazienti, al bisogno di nuovi trattamenti clinici si aggiungono ulteriori esigenze legate al raggiungimento di una diagnosi molecolare precoce, al monitoraggio dell'efficacia terapeutica nel tempo e all'insorgenza di effetti collaterali. Questi bisogni necessitano di uno sforzo coordinativo tra i vari professionisti sanitari coinvolti nel percorso clinico del paziente con TNBC. A tal fine, ogni Regione ha attivato un sistema di *breast unit* e centri di senologia diffusi sul territorio ma collegati e coordinati secondo le logiche delle reti *Hub & Spoke*. Grazie al lavoro di questi gruppi multidisciplinari, che coinvolgono professionalità diverse sia per quanto concerne le attività di screening sia per quelle di trattamento farmacologico e riabilitazione, la presa in carico del paziente con TNBC è significativamente migliorata. Ulteriori progressi saranno possibili attraverso la condivisione dell'esperienza maturata in ciascuna *breast unit* e l'adozione di protocolli unificati per la diagnosi e cura del TNBC. Questo permetterà di uniformare il percorso del paziente sul territorio nazionale garantendo equità, omogeneità e standardizzazione delle scelte cliniche.

È con questo spirito che nasce l'iniziativa ONCOWAYS, mirata alla mappatura dei progressi raggiunti nelle varie Regioni analizzate e alla disamina degli elementi di successo e delle criticità identificate nel corso delle attività delle diverse *breast unit*. Questo documento rappresenta il sunto delle attività condotte in quattro Regioni rappresentative (Piemonte, Emilia Romagna, Toscana, Puglia), e riassume i traguardi raggiunti e le sfide ancora aperte nella gestione dei pazienti con TNBC, con particolare attenzione agli obiettivi futuri, quali il passaggio dagli studi registrativi a quelli basati su *Real World Data*, alla revisione sistematica dei percorsi clinici in ottica *value-based*, all'introduzione di approcci di medicina personalizzata e all'analisi delle implicazioni etiche, economiche e sociali associate all'introduzione di nuovi test diagnostici e di nuove terapie mirate per il TNBC.

**Ennio Tasciotti**

*Director Human Longevity Program, IRCCS San Raffaele, Rome  
Professor of Biotechnology, San Raffaele University, Rome*



**CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

**Tumore al seno triplo negativo,  
il progetto Oncoways**

Ennio Tasciotti

*Direttore Human Longevity Program IRCCS San Raffaele,  
Roma*

# Background

Il tumore al seno triplo negativo (*Triple Negative Breast Cancer*, TNBC) è il più aggressivo tipo di cancro al seno e rappresenta circa il 15-20% della casistica clinica (**figura 1**). Il TNBC viene diagnosticato più frequentemente nelle donne più giovani e in premenopausa ed è più diffuso nelle donne nere e ispaniche. Le cellule del TNBC non hanno recettori per gli estrogeni e per il progesterone e hanno un recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2) solo parzialmente espresso. A causa della natura del TNBC, le opzioni di trattamento efficaci sono estremamente limitate rispetto ad altri tipi di cancro al seno. L'assenza del biomarcatore HER2 esclude la possibilità di uso di anticorpi monoclonali anti-HER-2 e i trattamenti per il carcinoma mammario triplo negativo possono includere chirurgia, radioterapia, chemioterapia e immunoterapia (**figura 2**). L'assenza di terapie ancillari basate su anticorpi monoclonali induce una risposta emozionale negativa nei pazienti.

Rispetto ad altri sottotipi di cancro al seno, il tempo di sopravvivenza dei pazienti con TNBC è più breve e il tasso di mortalità è del 40% entro i primi 5 anni dopo la diagnosi. Il TNBC è altamente invasivo e circa la metà dei pazienti con TNBC avrà metastasi. Il tempo di sopravvivenza mediano dopo la metastasi è di soli 13 mesi e il tasso di recidiva dopo l'intervento chirurgico raggiunge il 25%. Il tempo medio di recidiva nei pazienti senza TNBC è di 5 anni, mentre quello nei pazienti con TNBC è di soli 2 anni e mezzo. Il tasso di

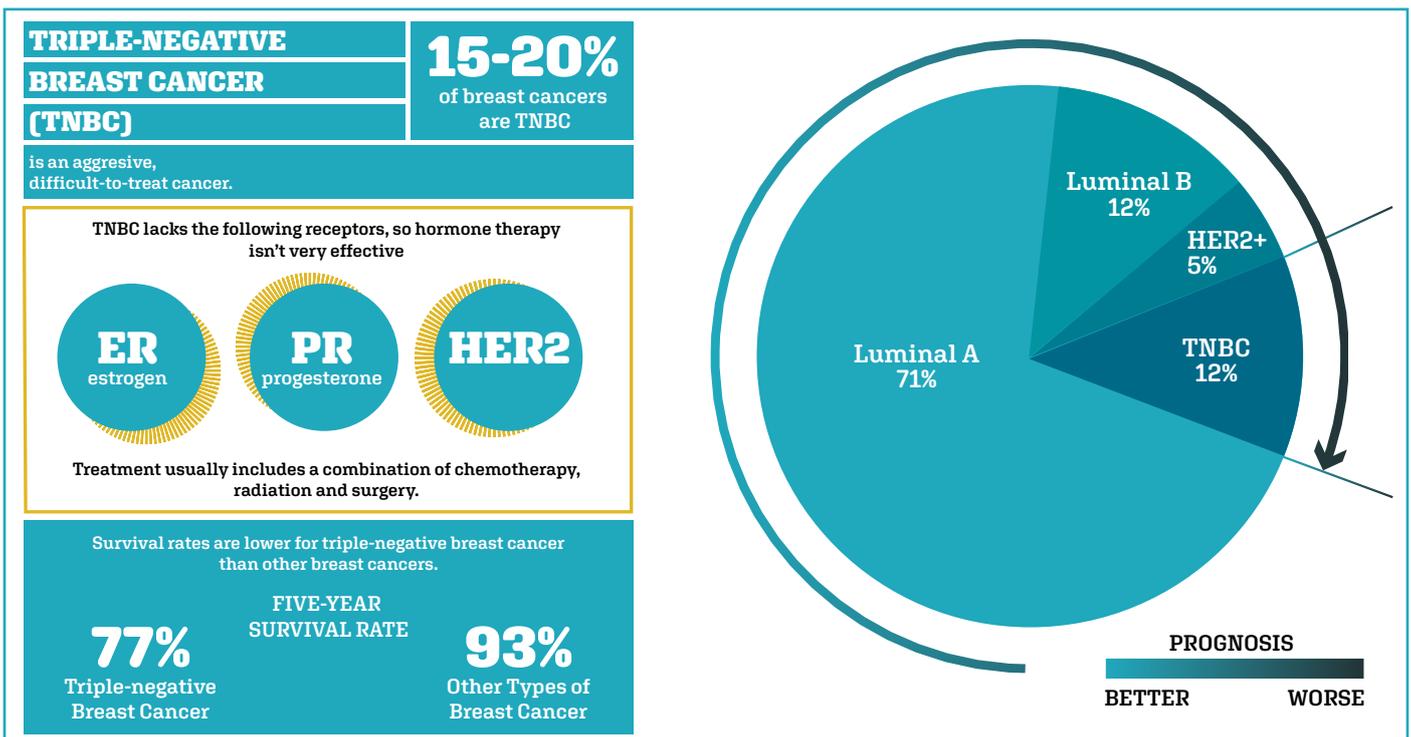
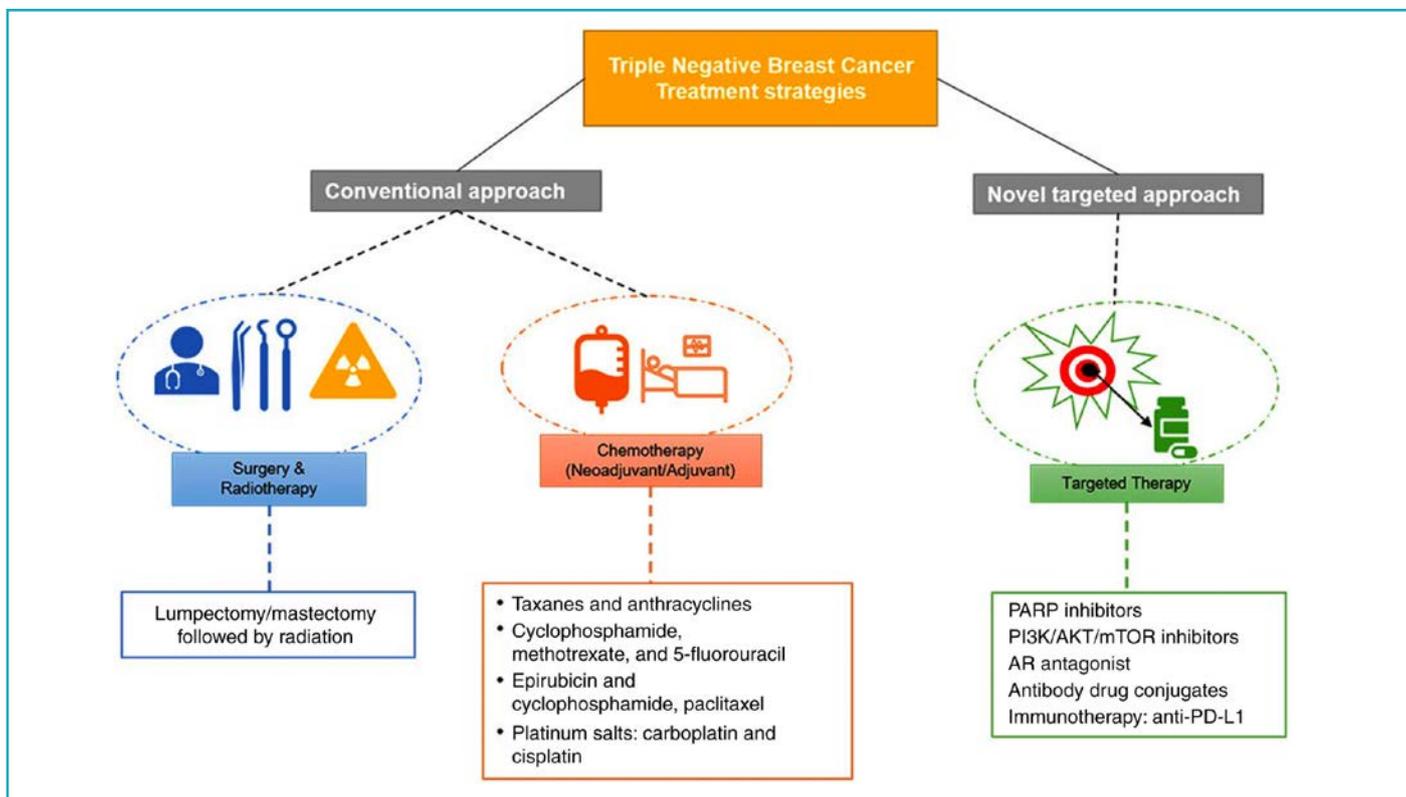


Figura 1.



**Figura 2.** Approcci terapeutici per il trattamento del TNBC.

mortalità dei pazienti con TNBC entro 3 mesi dalla recidiva raggiunge il 75%.

I pazienti con TNBC hanno diverse peculiarità tra cui un elevato rischio familiare, mutazioni specifiche, alcune delle quali sfuggono allo screening perché compaiono in una fase secondaria della malattia, diffusione metastatica nel sistema nervoso centrale, e una suddivisione in quattro-cinque sottotipi diversi, alcuni poco ben definibili dal punto di vista genetico/molecolare. Tra i pazienti con TNBC metastatico, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 12%, rispetto al 28% di quelle con altri tipi di carcinoma mammario metastatico e continui sforzi vengono fatti per l'introduzione di nuove terapie capaci di migliorare la prognosi e le aspettative di vita.

Per comprendere come raggiungere l'equilibrio tra innovazione scientifica, nuovi farmaci e l'accesso alle cure e la sostenibilità per il sistema sanitario, nel corso dei webinar del progetto ONCOWAYS sono stati presi in esame i punti di vista dei diversi *stakeholder* coinvolti nella gestione clinica, organizzativa e finanziaria delle nuove terapie: dal direttore della farmacia, che ha un ruolo importante nella valutazione della spesa, a quello dei direttori sanitari, nelle cui mani resta in ultima analisi la responsabilità di definizione del budget operativo e delle strategie per l'ottimizzazione dei costi. Questa discussione ha permesso di chiarire, inoltre, come viene soddisfatta la richiesta di cura intra- e

inter-regionale e quali modelli organizzativi sono applicati nelle diverse realtà (regionale/aziendale) e nelle diverse strutture (*hub/spoke*).

Il ciclo di webinar ha permesso di identificare le maggiori criticità incontrate durante il percorso di diagnosi e cura sia dal punto di vista organizzativo (amministrativo e clinico) sia da quello del paziente, e di scoprire da un lato che cosa è stato portato avanti dalle Regioni per la creazione di *best practices* in ambito TNBC, e dall'altro quali sono le azioni da intraprendere per migliorare la diagnosi precoce e l'accesso tempestivo alle cure.

Al fine di ottenere una comprensione più dettagliata dello scenario in Italia, il ciclo di incontri ha incluso esponenti clinici e amministrativi di 4 Regioni:

**Webinar #1 – EMILIA ROMAGNA** Ospite clinico: Prof. Antonio Frassoldati, Direttore Oncologia AUSL Ferrara. Ospite amministrativo: Dott. Mattia Altini, DS AUSL Romagna.

**Webinar #2 – PIEMONTE HUB:** Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità di Novara con ospite clinico: Prof. Alessandra Gennari, Direttore Oncologia, Ospite amministrativo: Dott.ssa Daniela Kozel, DS. **SPOKE:** AUSL Novara, Presidio Ospedaliero di Borgomanero, con ospite clinico: Dott.ssa Incoronata Romaniello, Direttore Oncologia, Ospite amministrativo: Dott.ssa Arabella Fontana, DS.

**Webinar #3 – PUGLIA** con ospite clinico: Dott. Vito Lorusso, Direttore Oncologia Istituto Tumori Bari. Ospite amministrativo: Dott. Pietro Milella, DS Istituto Tumori Bari.

**Webinar #4 – TOSCANA** con ospite clinico: Dott.ssa Laura Biganzoli, Direttore Breast Oncologia Medica, Ospedale di Prato. Ospite Clinico: Dott. Gianni Amunni, Direttore generale ISPRO, Istituto per lo studio, prevenzione e la rete oncologica. Ospite amministrativo: Dott. Federico Gelli, Direzione Sanità Welfare e Coesione sociale, Regione Toscana. Ospite amministrativo: Dott. Mattia Altini, DS AUSL Romagna.

## Macro temi affrontati nei webinar

1. Che problematiche creano al medico e al sistema i pazienti con TNBC e cosa è stato fatto per migliorare il percorso del paziente negli ultimi anni?
2. Quali sono le azioni intraprese per migliorare la diagnosi precoce e l'accesso tempestivo alle cure del paziente con TNBC all'interno del modello organizzativo delle reti oncologiche regionali?
3. Quali pazienti vengono attenzionati alle nuove terapie e come avviene il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti con TNBC?
4. Quali attività si potrebbero implementare per migliorare la diagnosi precoce e l'accesso tempestivo alle cure del paziente con TNBC?
5. Alla luce dei risultati di nuovi studi clinici, come è stato ottimizzato il percorso terapeutico del paziente con TNBC?
6. Quali modelli organizzativi sono applicati nelle diverse realtà aziendali e quali sono gli approcci organizzativi e funzionali nel contesto *hub and spoke* delle reti oncologiche regionali?
7. Quali sono le considerazioni di natura etica per raggiungere l'equilibrio tra sostenibilità, innovazione scientifica e diritto di accesso alle cure?
8. Quanto i nuovi modelli gestionali soddisfano la richiesta di cura intraregionale ed extraregionale?
9. Esiste una possibilità di "ritagliare" all'interno dei vari percorsi diagnostico-terapeutici, oggi non compresi nei PDTA, delle "traiettorie" dedicate e prioritarie, rispetto a situazioni di malattia metastatica indolente?
10. Quali nuovi obiettivi e quali nuovi indicatori si possono usare per avere una visione completa del problema?

Alla luce delle esperienze e testimonianze raccolte dalle diverse strutture clinico-assistenziali e sulla base delle iniziative promosse nelle diverse realtà regionali, è sta-

ta raggiunta una definizione condivisa sui ruoli e compiti delle strutture *hub and spoke*, sul rapporto della rete con le strutture sanitarie territoriali, e sull'incremento dell'utilizzo delle case della comunità per il paziente oncologico. Gli incontri con gli esperti del settore hanno evidenziato inoltre l'esistenza sia di punti comuni sia di unicità funzionali e hanno offerto spunti interessanti e condivisibili da realtà distinte, ma inevitabilmente interconnesse. Attraverso la raccolta e condivisione dei dati e il trasferimento di informazioni tra sistemi diversi sarà possibile uniformare la qualità dei servizi offerti sul territorio, e ampliare lo spettro di opportunità diagnostico-terapeutiche per i pazienti.

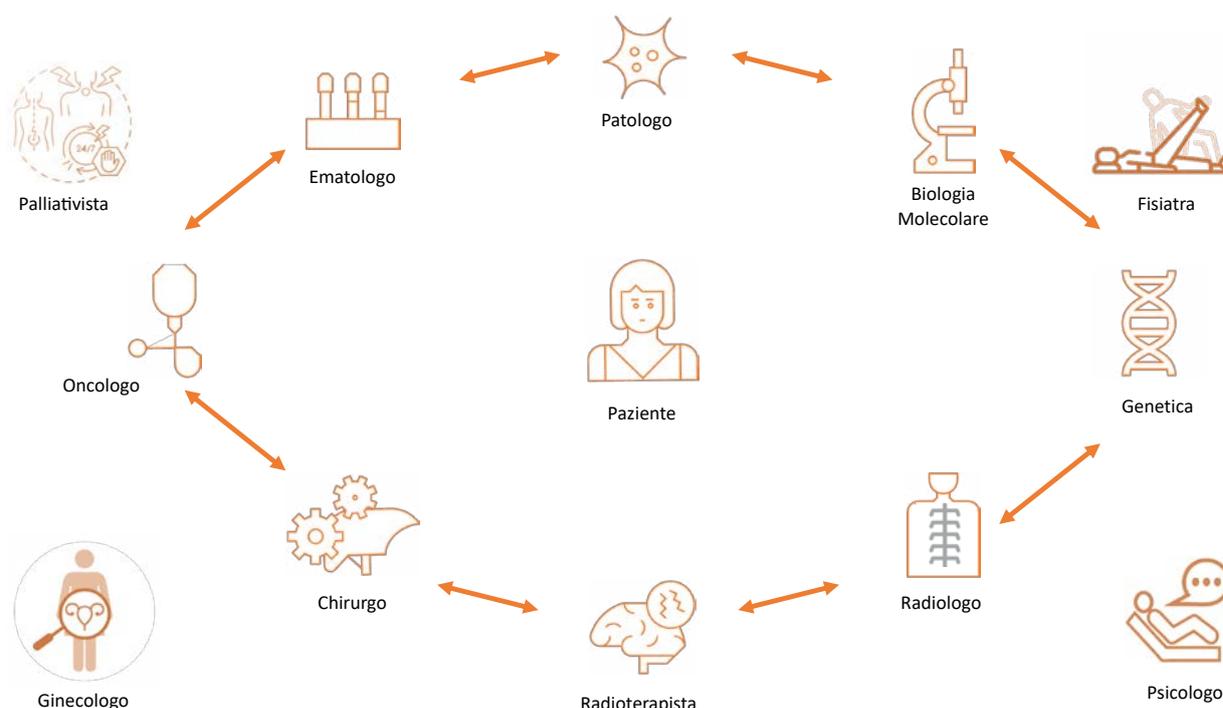
## Stato dell'arte dei centri regionali di senologia

Nelle diverse Regioni sono attivi centri di senologia con caratteristiche strutturali, organizzative e qualitative idonee ed equivalenti alle *breast unit* di cui assolvono le funzioni. Esiste una definizione formale dei Centri di Senologia che ne definisce il percorso, l'organizzazione, le funzioni e i servizi afferenti. Per ricevere questa designazione, i centri devono avere una massa critica minima di casistica di almeno 150 nuovi casi all'anno e un bacino di popolazione di circa 250.000 persone. In questi centri la presa in carico del paziente viene assicurata da una continuità assistenziale con il territorio, attraverso l'integrazione con la Medicina Generale. Il personale coinvolto nelle attività dei centri di senologia include un responsabile clinico-scientifico e team multidisciplinare e multiprofessionale formalizzato secondo livelli di competenza clinica rispondenti agli standard validati. Il coordinamento funzionale del team è affidato a un *case-manager* che si assicura dell'omogeneità dei protocolli clinici, dei sistemi di registrazione e di controllo di qualità dei flussi informativi locali e del sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei livelli di performance. I centri di senologia sono integrati in una rete provinciale per il programma di screening e della diagnostica clinica, e per i protocolli assistenziali offerti ai pazienti a rischio eredo-familiare.

In particolare, ogni Centro di Senologia identificato deve disporre di un responsabile, di un *case manager* e *data manager*, e avere un *core team* multidisciplinare rappresentato da radiologo, patologo, chirurgo, radioterapista, oncologo, e da un team esteso che include medico nucleare, chirurgo plastico, fisiatra, genetista, psico-oncologo, ginecologo con esperienza di preservazione della fertilità, palliativista, nutrizionista (**figura 3**). Da un punto di vista delle attività e dei servizi, i centri di senologia devono avere una diagnostica senologica di I e II livello e un programma di screening mammografico di riferimento, un percorso definito per la casistica eredo-familiare di riferimento, ed essere dotati di un dipartimento per l'anatomia patologica, la chirurgia generale e plastica, la radioterapia, l'oncologia medica, la medicina nucleare, la psico-oncologia e la riabilitazione.

Le Regioni hanno creato da anni istituti dedicati allo screening oncologico e, già prima del decreto legge che ne ha definito l'istituzione obbligatoria, erano state strutturate unità integrate di senologia, con conseguente eliminazione

## Core team multidisciplinare e altre competenze mediche dei centri di senologia



**Figura 3.** Core team multidisciplinare e altre competenze mediche dei centri di senologia.

della casistica dispersa e della chirurgia fuori dalle unità. La rete senologica regionale è un sottogruppo dell'oncologica generale e ha obiettivi precisi: l'istituzione di momenti istituzionali di dialogo, l'organizzazione dei compiti specifici delle unità e il monitoraggio delle loro attività; il raggiungimento di un consenso sugli obiettivi di omogeneità dei servizi offerti sui temi dell'alta specializzazione e, infine, l'inclusione della presenza delle associazioni dei pazienti con TNBC.

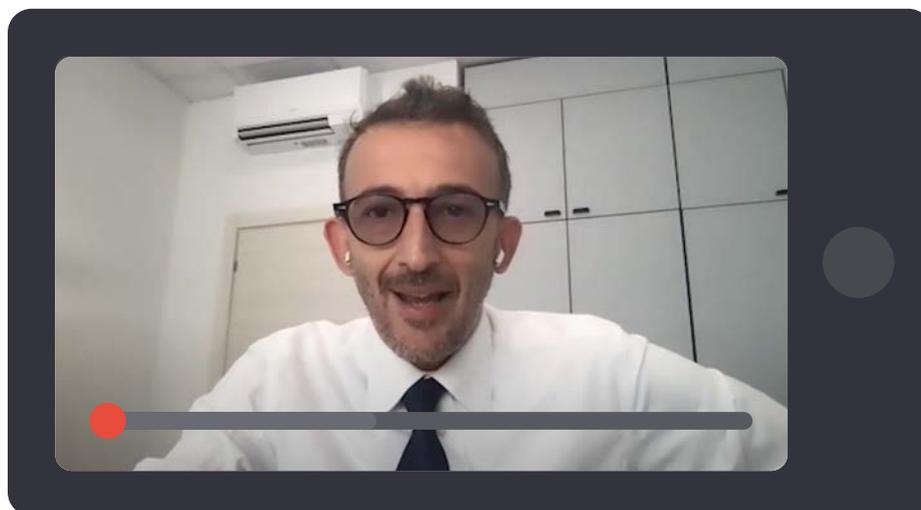
# Percorso del paziente

Il percorso ideale di un paziente inizia dall'accesso ai servizi di screening mammografico o dal medico di medicina generale o da uno specialista a cui venga posto un quesito sul rischio familiare. In entrambi i casi viene compilata una scheda che trasmette un punteggio discriminante; se il punteggio è basso, al paziente non vengono indicati ulteriori approfondimenti; se, invece, il punteggio è elevato, viene offerta la valutazione presso uno *spoke* dedicato, richiedendo al sistema sanitario regionale la visita di consulenza genetica. A questo punto, la valutazione del paziente avviene presso uno *spoke* che valuta se esistono i criteri per l'invio del paziente a un *hub*. Questi vengono valutati attraverso il calcolo del rischio relativo, ossia il rischio individuale rispetto al rischio di popolazione. A seconda dei profili di rischio, al paziente viene assegnata una sorveglianza senza mutazione accertata, con profilo incerto o mutazione assente. Se, invece, la mutazione viene rilevata, il paziente viene segnalato all'attenzione dell'*hub*, che può fare una richiesta al Sistema Sanitario Regionale (SSR) di una consulenza genetica complessa, per accertare il livello di mutazione e identificare il miglior percorso terapeutico. Nella **figura 4** sono schematizzate le varie fasi del percorso di consulenza genetica oncologica.



**Figura 4.** Le diverse fasi della consulenza genetica oncologica.

Per questi pazienti non sempre si ha un ventaglio di terapie ampio, e i trattamenti vengono proposti a seconda dei test genomici. Alcuni di questi sono ormai entrati nei LEA, ma il rimborso per i test più estesi, così come l'accesso a farmaci particolari, è ancora molto restrittivo a causa dei paletti amministrativi imposti dall'AIFA. Di fatto, l'identificazione del TNBC è strettamente correlata al **modello mutazionale** per la diagnosi e all'utilizzo di **farmaci agnostici** per la terapia, vale a dire farmaci il cui impiego non è ristretto a uno specifico istotipo tumorale, ma legato alla presenza di una specifica alterazione molecolare, indipendentemente dall'organo di origine. Sebbene esistano casi in cui lo screening non è sufficiente a identificare i pazienti che presentano TNBC che compaiono in maniera aggressiva tra uno screening e l'altro, il passaggio da un test prognostico (pazienti a rischio di sviluppo malattia) a un test predittivo (definizione del tipo di terapia) è in grado di aumentare la velocità di risposta e migliorare la prognosi dei pazienti. Per esempio, il test BRCA, che inizialmente era per screening di popolazione per predisposizione genetica, viene oggi prescritto perché predittivo per l'accesso ai farmaci. Purtroppo, il tasso di ricerca delle mutazioni di BRCA è ancora basso in molti Paesi europei, dove solamente il 40% dei pazienti viene testato, contro il 70% degli Stati Uniti.



## **CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

**Tumore al seno triplo negativo:  
il percorso assistenziale delle pazienti**

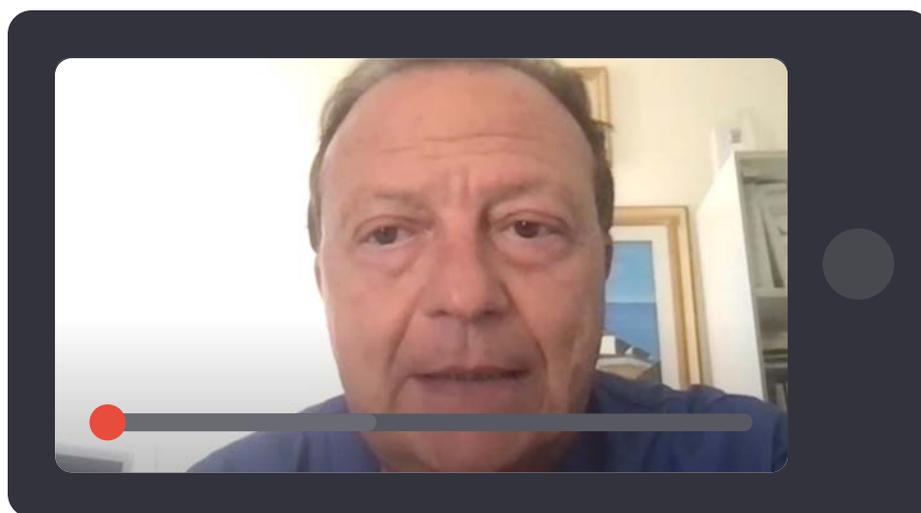
Mattia Altini

*Presidente SIMM, Direttore Sanitario AUSL Romagna*

## Diagnostica molecolare e farmaci *off label*

Tra le azioni da implementare per migliorare la diagnosi precoce e l'accesso tempestivo alle cure del paziente con TNBC, c'è senza dubbio l'accesso a procedure di *imaging* per la stadiazione della malattia, indispensabile per evitare il deterioramento delle condizioni del paziente, che, se gestito in tempi prolungati, potrebbe non essere più in grado di ricevere questi trattamenti, in quanto il deterioramento delle condizioni cliniche toglie importanti chance terapeutiche per i pazienti. Alla luce dei nuovi criteri, non è più possibile studiare le caratteristiche biologiche del tessuto espiantato dopo la chirurgia, in quanto, nel momento in cui il senologo trova un nodulo radiologicamente sospetto, bisogna immediatamente fare ago aspirato o biopsia per definire i caratteri distintivi del tumore e anticiparne le caratteristiche.

Grazie a queste informazioni, in casi selezionati si può pensare anche ai farmaci *off label*, ma per rendere più praticabile questa via serve un organismo regionale che permetta di selezionare i pazienti con tumori rari, con andamenti imprevisti, o resistenti ai farmaci già provati. Questo non implica necessariamente il sequenziamento a tappeto di tutti i pazienti, anche perché negli approcci di *Next Generation Sequencing* (NGS) su pazienti con tumore al seno, solo il 7% dei pazienti, azionabili, riceve un farmaco, perché non tutti i target hanno un farmaco di riferimento.



### **CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

**Gestione delle pazienti con tumore al seno triplo  
negativo: esperienza della Regione Puglia**

Vito Lorusso

*Direttore Oncologia Istituto Tumori Bari*

## Stadiazione della malattia

Quando si parla di TNBC è fondamentale considerare lo stadio della malattia e a che punto del percorso avviene il riconoscimento del paziente, perché questo definisce il percorso da intraprendere, le ricadute sull'organizzazione e sulle attività dei Centri di Senologia, che variano a seconda dello stadio della malattia. Nella malattia in fase iniziale, le attività principali sono la presa in carico precoce del paziente, per la programmazione delle procedure necessarie, e la discussione multidisciplinare sullo stato del paziente stesso. In questa fase è possibile identificare le situazioni in cui risultati ottimali possano essere ottenuti con “più” o “meno” terapia (a seconda del ruolo dei predittori genomici considerati). La fase di follow up può arrivare a coinvolgere 10 volte il numero dei pazienti in terapia attiva e include una varietà di problematiche cliniche legate alla gestione degli effetti collaterali tardivi, quali la sindrome metabolica, l'osteoporosi secondaria, le cardiopatie e i disturbi cognitivi. Un ulteriore obiettivo, in questa fase, è favorire la completa riabilitazione psicofisica e il reinserimento lavorativo e sociale. Nella malattia avanzata le sfide principali sono prevenire l'insorgenza di resistenze ai trattamenti, valutare e gestire gli effetti collaterali per migliorare la qualità di vita e sviluppare o potenziare approcci di *simultaneous care* e terapie combinate.



### **CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

**Gestione delle pazienti con tumore al seno triplo negativo: esperienza della Regione Emilia Romagna**

Antonio Frassoldati

Direttore Oncologia Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna – Ferrara

## Considerazioni etiche

Fino a quando e dove ci si può spingere con le risorse della collettività rispetto ai bisogni del singolo? L'imperativo etico di essere solidali col bisogno di tutti impone altresì di immaginare l'esperienza e la percezione del paziente che si trova in quella situazione e che male accetta le valutazioni di costo-beneficio del sistema. Il medico si trova oggi nella scomoda posizione di non poter dire no a pazienti che sono anche più informati di una volta e che chiedono terapie di ultima generazione. Ne consegue che la politica sanitaria del Paese deve includere anche una discussione su come rendere disponibili le nuove opportunità terapeutiche, mettendo a disposizione nuove risorse o gestendo i costi, per esempio centralizzando l'analisi dei test genetici, e dotandosi di laboratori esperti che potrebbero offrire questi test a costo vantaggioso.

Fare ragionamenti seri sulla sostenibilità del sistema sanitario è il modo etico e giusto di affrontare il dibattito. Un dibattito virtuoso e pragmatico sulle sfide del futuro è l'unica strada percorribile per continuare a garantire a tutti i cittadini i migliori trattamenti sanitari. Il benessere del paziente deve rimanere sempre l'interesse primario di tutti, dal clinico al manager gestore della sanità, e questo vale ancor di più per lo specifico gruppo dei pazienti con TNBC che, a causa delle difficoltà relative alla gestione della loro malattia, devono avere la certezza di poter contare su un supporto speciale. In questo scenario si inserisce l'ideazione e l'organizzazione delle *breast unit*, un "minimo sindacale non derogabile" (cit. Dr. Amunni) per questi cittadini. Ricondurre i pazienti a queste unità garantirebbe l'accesso agli stessi trattamenti per tutti i casi che rispondono a criteri ben noti, e una migliore omogeneità di approccio per i casi complessi. D'altra parte, mentre la sopravvivenza complessiva dei pazienti con tumori al seno è migliorata, per quelli con TNBC le statistiche non sono incoraggianti. Per queste patologie ci troviamo di fronte a un reale *unmet clinical need* e questo tema va affrontato proprio a partire dalle *breast unit* che propongono di passare dai presupposti di eguaglianza con cui si sono sviluppati i principi democratici di uniformità di accesso alla sanità, a un tema di equità, perché il paziente deve godere della stessa probabilità di effetto degli altri pazienti. La vera sfida che ci attende non è la creazione delle *breast unit*, ma che queste siano in grado di garantire le stesse aspettative di vita ai pazienti con TNBC.

## Sfide aperte

Rimangono diverse sfide aperte per l'identificazione dei pazienti che raggiungono i criteri minimi di inclusione per TNBC (test genetici, MTB, ecc.). Essendo lo stadio di progressione della malattia fondamentale per l'identificazione del miglior percorso, le **criticità nella fase di malattia iniziale** sono: 1) i tempi per l'esecuzione del test genetico; 2) la tempestività dell'intervento chirurgico; 3) l'accesso alle terapie variabile (terapia neoadiuvante, PARP-inibitori, immunoterapia); invece, le **criticità della malattia avanzata** sono: 1) l'accesso ai test di segmentazione genomica che non vengono rimborsati; 2) l'accesso ai test genetici estesi oltre a BRCA 1/2 per possibile accesso ai farmaci; 3) la disponibilità di piattaforme per la diagnostica di PD-L1; 4) la normativa di rimborso dei farmaci che è molto rigida perché le limitazioni di AIFA vanno al di là della indicazione registrata; 5) l'accesso ai farmaci *off label* (figura 5).



**Figura 5.** Le principali criticità nella gestione del paziente con TNBC.

### Valutazione del rapporto costo-beneficio

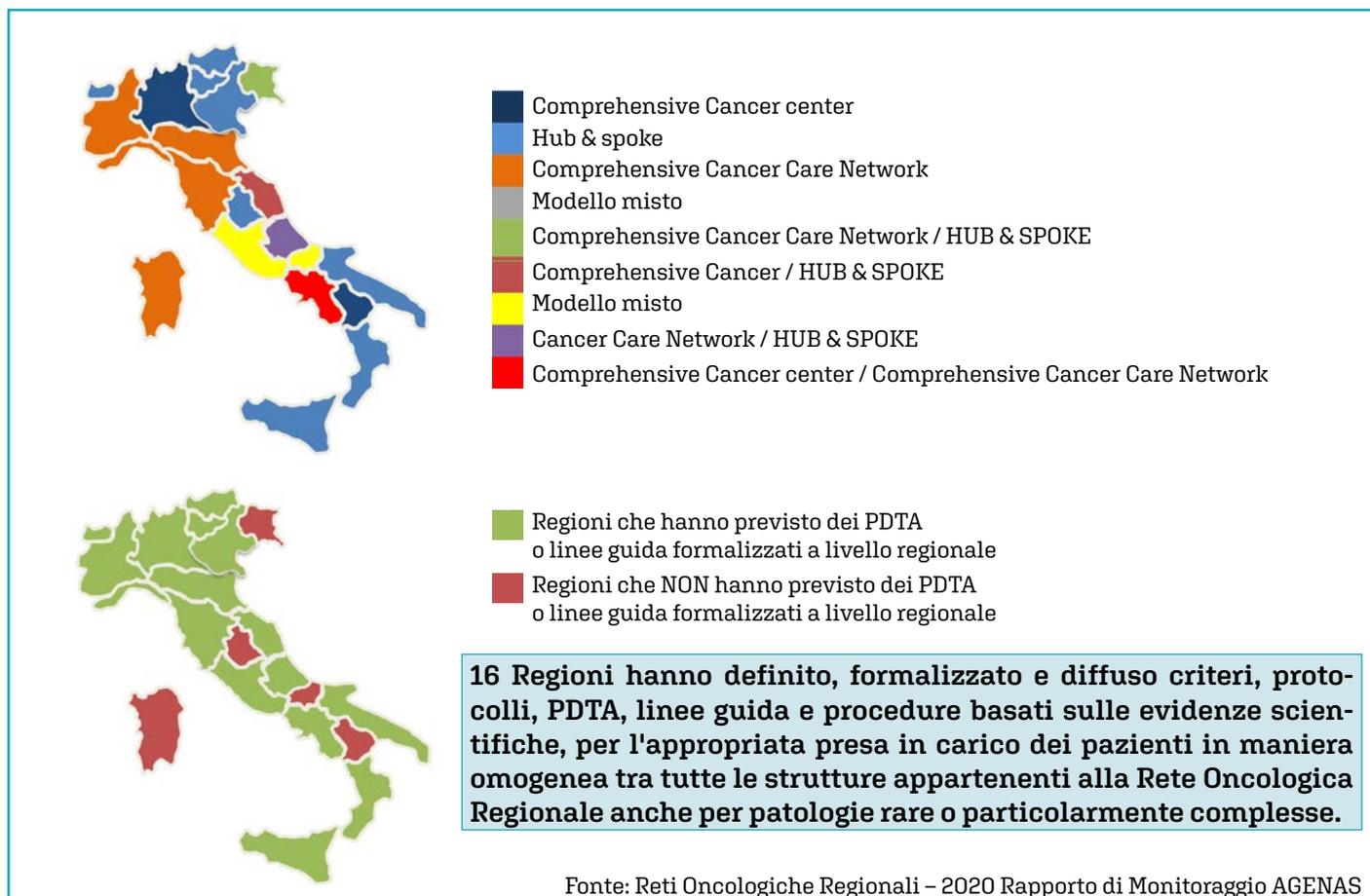
Come calcolare il valore della terapia tra costo iniziale e calcolo dei risparmi a lungo termine?

Va ricordato che gli aspetti di bilancio non sono contro la sanità, ma contro la sanità che ha perso di mira il suo scopo ultimo. Se si lavora per compartimenti stagni non si ottiene la progressione necessaria, perché per il successo di questo approccio è necessario che i clinici educino gli amministrativi per non perdere di vista l'obiettivo ultimo

di dare opportunità migliori ai pazienti, e i responsabili amministrativi devono lavorare con i clinici per ottimizzare i costi e massimizzare le risorse. Per gestire l'equilibrio tra sostenibilità e innovazione scientifica e accesso alle cure è stata raccomandata l'istituzione di un **gruppo regionale farmaci oncologici** dedicato a: 1) valutazione del rapporto rischio/ beneficio per i nuovi farmaci; 2) identificazione delle raccomandazioni di impiego in funzione delle evidenze disponibili; 3) previsione di utilizzo di farmaci in rapporto alla epidemiologia della malattia; 4) definizione degli obiettivi di budget per farmaci biosimilari e generici da applicare alle unità oncologiche; 5) monitoraggio dell'uso dei farmaci attraverso i flussi informatici.

### Obiettivi della rete oncologica

Gli obiettivi della rete oncologica sono ottimizzare la prevenzione primaria e secondaria, nonché il percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale del paziente al fine di razionalizzare l'impiego di risorse umane immateriali in ambito sanitario, e di superare la frammentarietà e disomogeneità delle prestazioni sanitarie in ambito all'interno della rete (**figura 6**). Per raggiungere l'affidamento del paziente al nucleo operativo più appropriato e più vicino in



**Figura 6.** Organizzazione del percorso dei pazienti nelle diverse Regioni.

funzione della fase della malattia, due componenti risultano particolarmente strategiche nella *mission* della rete oncologica: l'approccio multidisciplinare con integrazione delle differenti modalità specialistiche, e un *disease management team* tumore-specifico e formalmente costituito, che permetta l'accessibilità a strumenti di prevenzione e cura di qualità per tutti i pazienti residenti in una determinata area geografica.

## La migrazione del paziente

Una delle scommesse della rete oncologica è non far andare via il paziente dal territorio, garantendo accesso e risposta rapida in qualunque punto della rete si entri, prevedendo gli spostamenti necessari per beneficiare di strutture attrezzate e presenti solo in centri di eccellenza. Oggi è stato attivato un progetto di riorganizzazione dell'oncologia su base territoriale per spostare il percorso del paziente verso una presa in carico fuori dall'ospedale, e per attivare azioni strutturate di supporto ai pazienti per l'utilizzo di medicine complementari a supporto dei percorsi oncologici, per la preservazione della fertilità e per la riabilitazione oncologica. Questo approccio da un lato ha ridotto il numero dei centri e dall'altro aumentato la casistica nei centri specialistici, in linea con i nuovi trend sanitari che vedono la centralità dell'ospedale solo per i percorsi specialistici, spostando sul territorio il resto delle attività. Nella pratica, i grandi centri nazionali continueranno a esercitare attrazione per la chirurgia e continuerà a esserci mobilità verso i centri di eccellenza ad alto volume, ma questa tenderà progressivamente a calare se si riuscirà a offrire una gestione completa dell'intero percorso in modo uniforme sul territorio. L'impegno a distendere il percorso del paziente oncologico tra territorio e ospedale è quanto mai centrale perché gli ospedali non riescono più a gestire i 3 milioni di pazienti oncologici nelle strutture centralizzate, con ovvi disservizi a scapito dell'esperienza di cura del paziente e della sua famiglia. Un'adeguata integrazione funzionale tra *hub and spoke* territoriali ha la potenzialità di ridurre la **mobilità passiva** dei pazienti che vanno fuori Regione per curarsi. Una riduzione che in alcuni casi è già considerevole se si pensa che nel 2022 la Puglia è riuscita a ridurre al 7% la migrazione dei pazienti rispetto al 30% del 2018. I centri di orientamento oncologico sono il primo step del percorso, di **centralizzazione del territorio** in quanto l'oncologo indirizza il paziente al gruppo multidisciplinare di patologia più vicina al suo domicilio e crea una corsia preferenziale per la presa in carico non solo clinica, ma anche organizzativa e amministrativa.

## Passaggio dagli studi registrativi allo studio del mondo reale

Inoltre, è necessario monitorare l'effetto delle terapie nei pazienti e utilizzare le informazioni per alimentare la ricerca. Tutto quello che viene generato dal trattamento deve diventare un'opportunità per accrescere le conoscenze necessarie ad attuare una **revisione sistematica dei percorsi in ottica value-based**. In questa ottica, i **real world data (RWD)** e la **real world evidence (RWE)** saranno centrali e la rivoluzione digitale, informatica e strutturale in corso, assolutamente necessaria per raggiungere la loro implementazione operativa. In futuro, ci si dovrà concentrare sul **timing di cura** (definizione delle tappe e del percorso clinico), sui **luoghi di cura** (spostamento della cura del paziente dall'ospedale alle case della comunità), e sulla **qualità di cura e outcome** (*benchmarking* ed efficacia dello *standard of care*). Tutto ciò è ancora difficile per la malattia metastatica, perché non si hanno abbastanza dati e serve implementare una raccolta sistematica e affidabile dei RWD/RWE basata sulle conoscenze oggettive necessarie a creare una *governance* efficace (**figura 7**). I diversi gruppi di lavoro regionali stanno cercando di identificare altri indicatori di qualità sulla base dei dati disponibili e in virtù degli esiti verificabili. Se ci si muove nei percorsi e flussi correnti si hanno dati tardivi e sbagliati. Solo il 70% delle Regioni riesce, per esempio, ad avere una risposta cito-istologica prima della chirurgia e in un'ottica futura di governance corretta, questo non è tollerabile.

Al netto di tutte queste valutazioni tecniche, rimane un ostacolo primario da affrontare: esiste veramente una volontà di condivisione dei dati clinici/molecolari? Per farlo

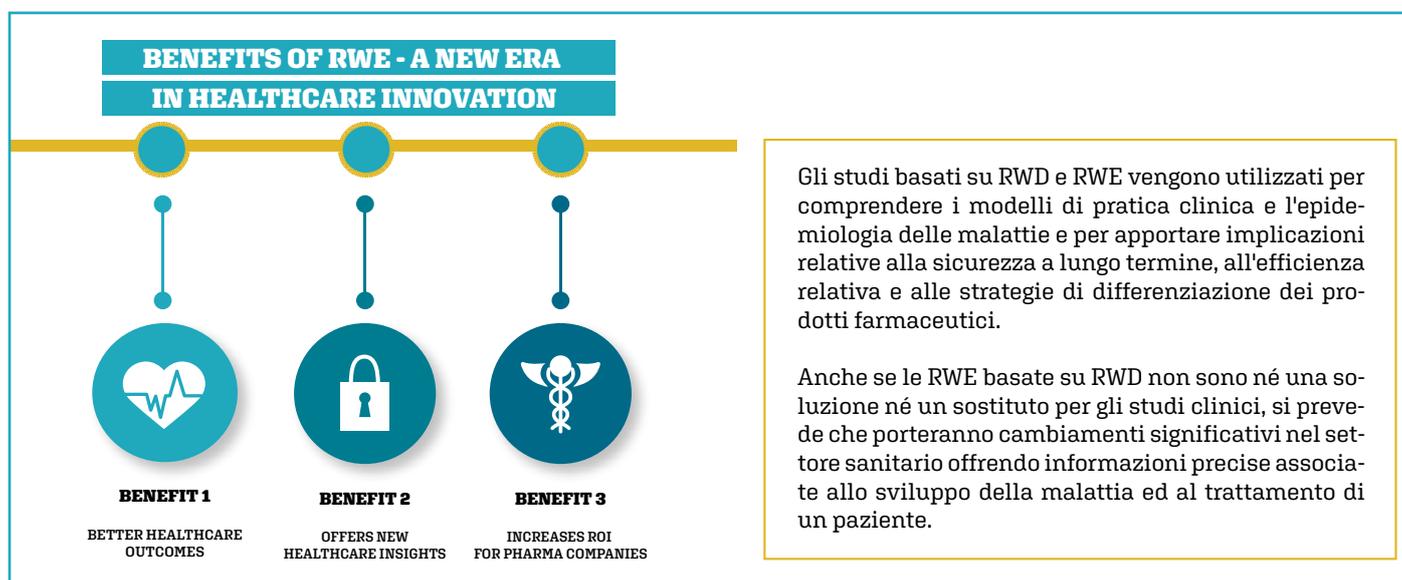
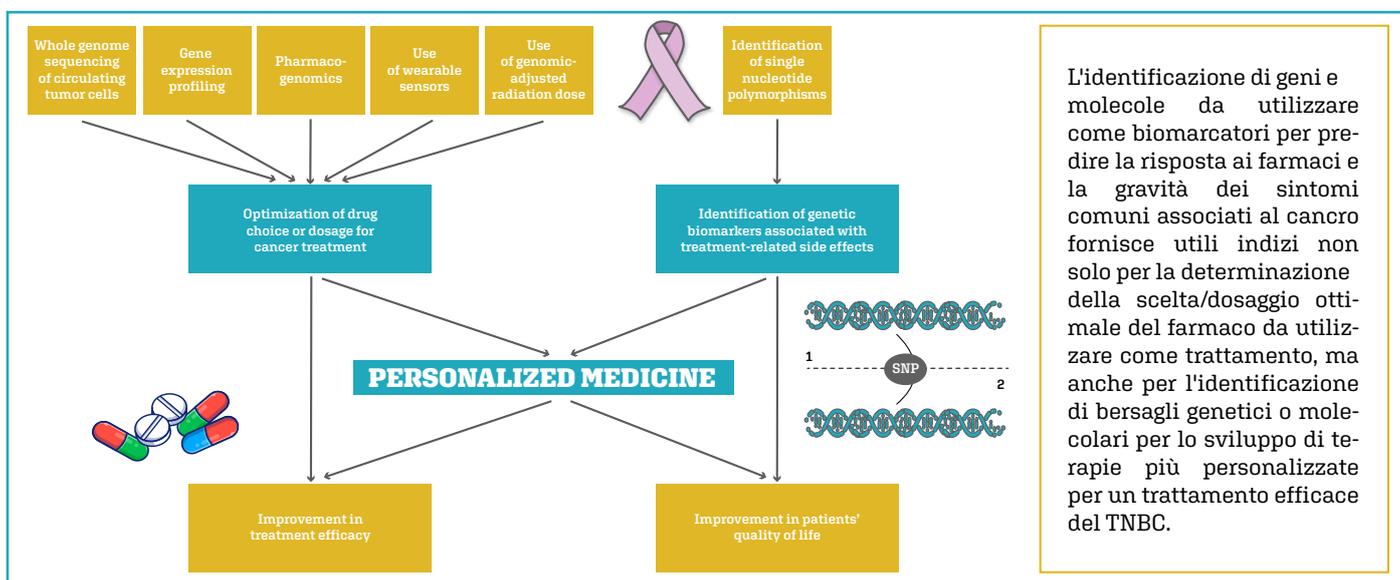


Figura 7.

bisogna fare un grande lavoro di superamento dei vincoli della privacy perché stiamo creando team multidisciplinari che appartengono a enti diversi, progettando la condivisione inter-regionale, ma se non risolviamo i vincoli legati al GDPR (legge a tutela della privacy) potremo realizzare solo in parte i progetti che abbiamo avviato. Bisogna definire con fermezza che la trasmissione dei dati sensibili relativi a pazienti e persone ai fini di sanità pubblica o per il miglioramento dello stato di salute deve sottostare a nuove regole e impegnarsi a definire quali siano le ideali condizioni operative da creare.

## Medicina personalizzata nel TNBC

L'oncologia ha sempre supportato lo sviluppo di protocolli personalizzati. In passato si partiva dallo stato di interessamento dei linfonodi, dall'età del paziente, dal tasso di attivazione di Ki67, ma per decidere un percorso individuale non possiamo permetterci di conoscere solo questi parametri. Servono infatti più informazioni, perché queste ci consentono di selezionare le tipologie di pazienti bisognosi di trattamenti diversificati e di progettare anticipatamente anche i trattamenti post-chirurgici. Quello del TNBC è un cluster di pazienti a elevato rischio che ha bisogno e diritto di accedere a percorsi personalizzati e alternativi a quelli previsti per i tumori generici (**figura 8**). Oggi, la presa in carico del paziente con TNBC viene fatta da un gruppo multidisciplinare con esperienza sul TNBC. Per quanto oggi si applichi la de-intensificazione del trattamento per i pazienti a basso rischio, è fondamentale selezionare da subito i pazienti che hanno bisogno di terapia rispetto a quelli che non ne beneficerebbero, in modo da poter selezionare i trattamenti neoadiuvanti ancora prima della chirurgia.



**Figura 8.** I principi della medicina personalizzata nel TNBC.

## **Il problema dei costi per il Sistema Sanitario Nazionale**

Le criticità maggiori rimangono quelle relative all'organizzazione del sistema sanitario, alla questione dei rimborsi delle spese, al tempo di processamento del paziente e alla disponibilità di consulenti genetici capaci di interpretare i risultati dei test. Cosa fare per contenere i costi per l'SSN per i farmaci ancora non rimborsabili? L'SSN deve garantire equità e diritto all'innovazione terapeutica, che è tipicamente costosa, ma che va utilizzata quando necessaria. Per semplificare la situazione e offrire un accesso tempestivo a questi nuovi farmaci servirebbe l'istituzione di un ente regolatorio capace di approvare il prima possibile i farmaci che riducono la progressione veloce e aumentano la sopravvivenza del paziente.

### **Privacy**

Non abbiamo elementi per dire se il farmaco ha funzionato come ci attendevamo ma per farlo dobbiamo superare i problemi della privacy, che rappresenta un ostacolo drammatico per l'evoluzione della gestione del paziente con TNBC. Questo tema richiede un ripensamento immediato e profondo, necessario a superare gli ostacoli relativi al trasferimento dei dati anche all'interno dello stesso territorio. Questa transizione potrebbe riservare grandi opportunità, ma la creazione di un registro tumori, se da un lato permetterebbe di avere un elenco di tutte le possibilità di trattamento, dall'altro crea ostacoli allucinanti, legati allo scontro con le leggi sulla privacy.

### **Partenariati pubblico-privato**

Alla luce delle tante sfide e delle oggettive limitazioni del Sistema Sanitario Nazionale, i partenariati pubblico-privato non sono più evitabili. C'è tanto di buono su cui lavorare insieme e bisogna trovare il modo per fare un pezzo di strada insieme. A tal fine, sarà fondamentale coinvolgere i clinici in tutte le fasi della discussione, perché la visione di chi è in trincea non sempre coincide con quella della politica e della dirigenza. Ne consegue quindi che l'integrazione dei diversi *stakeholder* coinvolti sia un passaggio cruciale e non bypassabile, che richiederà la capacità di fare autocritica del sistema pubblico e imparare a interloquire con le aziende private in modo più trasparente. Bisogna poter finanziare la sanità in modi alternativi per garantire la sostenibilità e qualità del servizio, al netto delle difficoltà di condivisione esistenti tra il mondo del pubblico e quello del privato, e dello scetticismo dovuto a passate esperienze

fallimentari e a increpacciose situazioni di conflitto d'interesse. D'altra parte, se l'SSN e l'SSR smettessero di acquistare farmaci, le aziende fallirebbero, e se le aziende non producessero più nuovi farmaci, i pazienti morirebbero. Non sarà un matrimonio d'amore, ma almeno di interessi comuni, ossia di ricerca *for profit* (per esempio, studio dell'effetto dei farmaci innovativi sui pazienti ai fini dell'approvazione da parte delle agenzie regolatorie) e *non profit* (per esempio, studi dell'AIRC per la comprensione dei meccanismi di azione e per raffinare la prescrizione dei farmaci rispetto allo stadio di progressione della malattia).



## **CLICCA E GUARDA IL VIDEO**

**Tumore al seno triplo negativo:  
aspetti organizzativi, economici e legali**

Gianni Amunni

*Presidente Associazione PERIPLO*

## Suggerimenti e spunti di riflessione

Ci sono ancora diverse iniziative su cui è possibile lavorare per migliorare prognosi e outcome: la prevenzione, l'accesso allo screening prima dei 45 anni per avere una diagnosi precoce di tumore, il counseling genetico ai pazienti ad alto rischio e la definizione dei percorsi riservati a questi pazienti, la riduzione del rischio di recidiva (soprattutto nei tumori in fase iniziale), l'utilizzo di nuovi farmaci, l'*empowerment* del paziente sulla base di una migliore politica di comunicazione con i pazienti e con le associazioni di categoria. Per rendere tutto più semplice, servirebbe che nelle dinamiche di approvazione e durante la fase autorizzativa/registrativa/negoziativa in AIFA si collegasse al farmaco anche il relativo test diagnostico. Questo avrebbe senso anche da un punto di vista economico, visto il costo minimale del test rispetto al farmaco e il rischio di spesa nel caso in cui il farmaco venisse dato in maniera inappropriata. Bisogna ricordare che avere un pannello di base aiuta nello screening iniziale, ma vista la propensione del tumore a evolvere nel tempo e a seguito di una terapia, potrebbe essere necessario effettuare nuovi test genetici per identificare ulteriori terapie durante il decorso della malattia.

## Conclusioni

Alla luce delle testimonianze raccolte e delle attività già avviate nelle diverse Regioni, è auspicabile una revisione sistematica dei percorsi in ottica *value-based* che richiederà la formalizzazione di collaborazioni pubblico-privato per la sperimentazione di nuovi farmaci e per la misurazione degli effetti sulla popolazione di pazienti. Sulla base dei nuovi approcci di digitalizzazione previsti dalla Missione 6 del PNRR si potranno implementare approcci di RWD e RWE e prevedere attività formative per gli operatori sanitari, per aggiornarli sulle nuove terapie e sulle metodologie disponibili per i pazienti con TNBC.

## PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

## EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

## AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

## DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

## PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan - www.franbe.it

## HANNO REALIZZATO LO SPECIALE



**Alessandra Terzaghi**

*Testi*



**Elisa Spelta**

*Video*



Con la sponsorizzazione non condizionante di



**PHARMASTAR**★

il Giornale online sui Farmaci

[WWW.PHARMASTAR.IT](http://WWW.PHARMASTAR.IT)