# I tumori rari in oncologia: fondamenti scientifici e aspetti legislativi

## DEFINIZIONE DI TUMORE RARO

**Dott. Luciano Stumbo**
UOC Oncologia
ACO S. Filippo Neri - Roma

***Roma, 19 settembre 2013***

**Quando un tumore è definito raro?**



# Le malattie rare ed i tumori rari

- Le malattie rare sono patologie gravi, invalidanti e spesso prive di terapie specifiche, che presentano una bassa prevalenza, inferiore al limite stabilito a livello europeo di 5/10.000 abitanti. (*EU-(CE) No 141/2000*)

- La definizione di malattie rare basata sulla prevalenza non può sempre essere adattabile alle neoplasie

- Alcuni tumori sono rari, ma hanno una lunga aspettativa di vita, e quindi non appaiono rari se valutati con il parametro di prevalenza, e, viceversa, esistono tumori con una *life expectancy* breve che, anche se frequenti, possono apparire rari.

- Rischio di non focalizzarsi sui tumori realmente meno frequenti

# I tumori rari: incidenza vs prevalenza

- La prevalenza è un ottimo indicatore per misurare il carico assistenziale richiesto da una malattia cronica e, quindi, è pienamente adeguato a malattie rare di tipo non neoplastico

- Nella storia naturale dei tumori non rientra il concetto di cronicità, in quanto tutto accade una volta sola per intervalli di tempo definiti

- L'incidenza misura quanti nuovi casi di una data malattia compaiono in un determinato lasso di tempo e sembra essere l'approccio migliore per identificare un tumore raro

# Numeri dei tumori rari

- Il progetto europeo RARECARE ha proposto la definizione di tumore raro basata sull'incidenza inferiore a 6/100.000
- La Rete Tumori Rari italiana considera rare le neoplasie con incidenza annuale inferiore o uguale a 5/100.000
- Sommando tutti i casi di neoplasia maligna rara si può arrivare anche al 20% di tutti i tumori maligni
- Oltre 500.000 nuove diagnosi ogni anno in Europa e almeno 10.000 in Italia

(dati Associazione italiana dei registri tumori - AIRTUM)

# I tumori rari: criteri di selezione

- In base al **CODICE TOPOGRAFICO (T)** secondo ICD-9
- In base al **CODICE MORFOLOGICO (M)** secondo ICD-O
- La lista è ottenuta secondo la combinazione dei criteri T ed M e nel progetto RARECARE è strutturata su 3 livelli:

1. **Famiglie di tumori principali**
   (Es: tumori del piccolo intestino)
2. **Tumori definiti secondo criterio clinico**
   (Es: adenocarcinomi del piccolo intestino)
3. **Singole entità di neoplasia**
   (Es: adenocarcinoma mucinoso)

- Considerando l'incidenza <6/100.000 sono state identificate ad oggi **194 tipologie di tumore raro**

# Survival from rare cancer in adults: a population-based study

Gemma Gatta, Laura Ciccolallo, Ian Kunkler, Riccardo Capocaccia, Franco Berrino, Michel P Coleman, Roberta De Angelis, Jean Faivre, Jean Michel Lutz, Carmen Martinez, Torgil Möller, Risto Sankila, and the EUROCARE Working Group*

Lancet Oncol 2006; 7: 132–40
Published Online
December 13, 2005
DOI:10.1016/S1470-2045(05)

## Summary

**Background** Rare cancers are a challenge to clinical practice, and treatment experience, even in major cancer centres to which rare cancers are usually referred, is often limited. We aimed to study the epidemiology of rare cancers in a large population of several countries.

| | ICD-9 topography | ICD-O morphology |
|---|---|---|
| Adenocarcinoma of uterine cervix | 1800–1809 | 8050, 8140–8141, 8190–8230, 8260–8263, 8310, 8380, 8430–8490, 8510, 8560–8570, 8940 |
| Anal squamous-cell carcinoma | 1542, 1543, 1548 | 8010, 8051–8124 |
| Angiosarcoma of liver | 1550, 1551 | 9120, 9124, 9130, 9133 |
| Sarcoma of uterus | 1790, 1800–1809, 1820–1828 | 8800–9044, 9120–9150, 9560–9589 |
| Sarcoma of extremities | 1704–1705, 1707–1708, 1712–1713 | 8800–9581 |
| Testicular cancer (age ≥65 years) | 1860, 1869 | NA |
| Mesothelioma | NA | 9050–9053 |
| Placental choriocarcinoma | 181 | 9100–9101 |
| Medullary carcinoma of thyroid | 1939 | 8510–8511 |
| Squamous-cell carcinoma of bladder | 1880–1889 | 8051–8076 |
| Adrenal-cortex carcinoma | 1940 | 8310, 8370 |
| Digestive-system endocrine tumours | 1500–1599 | 8041–8042, 8150–8155, 8240–8246 |
| Lung carcinoid | 1622–1629 | 8240–8246 |
| Ovarian germ-cell cancer | 1830 | 9060–9102 |

NA=not applicable (no selection criteria applied).

***Table 1:*** **Rare cancers studied, with ICD topography and morphology codes**

# Tumori rari per sede

1. TUMORI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO
2. TUMORI DELLE GHIANDOLE SALIVARI
3. TUMORI DELL'INTESTINO TENUE
4. TUMORI DEL CANALE ANALE
5. TUMORI DEL FEGATO E DELLE VIA BILIARI
6. TUMORI DEL TIMO
7. TUMORI DELLA TRACHEA
8. TUMORI DELLA CERVICE UTERINA
9. TUMORI DELLA VULVA E DELLA VAGINA
10. TUMORI DEL TESTICOLO
11. TUMORI DEL PENE
12. TUMORI DELLA PELVI RENALE, URETERE ED URETRA
13. TUMORI DELL'OCCHIO E DEGLI ANNESSI
14. TUMORI DEL SNC

*Analisi RARACARE 2011*

# Tumori rari per morfologia

1. Adenocarcinoma della cervice uterina
2. Sarcoma uterino
3. Carcinoma midollare tiroideo
4. Carcinoma squamocellulare vescicale
5. Tumori a cellule germinali dell'ovaio
6. Angiosarcoma epatico
7. Sarcomi dei tessuti molli
8. Mesotelioma maligno
9. Melanoma delle mucose e dell'uvea
10. Sarcoma di Kaposi
11. Tumori neuroendocrini
12. Tumori polmonari a grandi cellule
13. Carcinoma della mammella maschile
14. Linfoma di Hodgkin
15. Linfoma linfoblastico/leucemia linfoblastica a cell B/T
16. Leucemia mieloide acuta
17. Sindromi mielodisplastiche
18. Neoplasie mieloproliferative

*Analisi RARACARE 2011*

# Potenziali problemi legati alla gestione dei tumori rari

a. Diagnosi ritardata o errata (misconosciuta)

b. Pochi centri specializzati nella diagnosi e cura e dispersione geografica

c. Necessità di approccio multidisciplinare

d. Elevato grado di migrazione sanitaria, all'interno e verso l'esterno del Paese

e. Costi sociali elevati

f. Costi sanitari elevati (anche dovuti a possibili prestazioni improprie dei centri non specializzati)

g. Impiego e sviluppo di “farmaci orfani”

h. Necessità di studi clinici *ad hoc*

**Come risolvere tali problematiche?**



# La normativa di riferimento: in Europa

In considerazione della definizione di malattie rare e considerando i potenziali problemi legati alla loro gestione:

- Nel 2000 il Parlamento d'Europa ed il Consiglio d'Europa hanno varato il ***Regolamento CE N.141/2000:***
  - **SCOPO:** istituire una procedura comunitaria per l'assegnazione della qualifica di ***medicinali orfani*** e di offrire incentivi per la ricerca, lo sviluppo e l'immissione in commercio dei medicinali orfani così qualificati

  - **CRITERI PER L'ASSEGNAZIONE DELLA QUALIFICA:**
  - prodotto destinato alla diagnosi, profilassi o terapia di un'affezione che comporta una minaccia per la vita o la debilitazione cronica e che colpisce non più di 5/10.000 individui nella Comunità, oppure
  - prodotto destinato alla diagnosi, profilassi o terapia nella Comunità di una affezione che comporta una minaccia per la vita, di un'affezione seriamente debilitante, o di un'affezione grave e cronica, e che è poco probabile che, in mancanza di incentivi, la commercializzazione di tale medicinale all'interno della Comunità sia tanto redditizia da giustificarne l'investimento necessario

# La normative di riferimento: in Italia

La disponibilità dei farmaci orfani è regolata da normative di carattere europeo emanate dalla EMA e da normative nazionali applicate dall'AIFA:

- le **A.I.C. "Autorizzazioni all'Immissione in Commercio"** dei singoli prodotti pubblicate nella Gazzetta Ufficiale

- le liste previste dalla **L.648/96**

  **(G.U. 297 del 20-12-1999)**

# In sintesi:

- Definizione di malattie rare non sempre appropriata per le neoplasie rare
- L’incidenza assume importanza maggiore della prevalenza per l’identificazione
- *Cut-off* maggiormente utilizzato: incidenza annua <5-6/100.000
- Identificazione dei tumori rari = codice T + codice M
- La gestione delle neoplasie rare è gravata da problematiche ad impatto sociale, sanitario, di ricerca e farmacologico
- La normativa Europea ed Italiana ha definito dei criteri per la gestione delle malattie rare e lo sviluppo dei “medicinali orfani”

**Si può fare di più?**



***Grazie***




# AIRTum 2003: tumori rari

**Rate per 100.000**

| TUMORI RARI | AIRTum 2003 |
|---|---|
| **Adenocarcinoma cervice uterina** | 0.80 |
| **Angiosarcoma epatico** | 0.01 |
| **Sarcoma uterino** | 0.06 |
| **Mesotelioma** | 2.54 |
| **Coriocarcinoma placentare** | 0.02 |
| **Carcinoma midollare della tiroide** | 0.63 |
| **Carcinoide polmonare** | 0.99 |
| **Carcinoma a cellule squamose vescicale** | 0.19 |
| **Carcinoma anale a cellule squamose** | 0.80 |
| **Sarcoma delle estremità** | 1.61 |
| **Carcinoma surrenalico** | 0.09 |
| **Tumore a cellule germinali ovarico** | 0.17 |