FARMACI INNOVATIVI

Qualità Efficacia Appropriatezza
Garanzia dell'universalità delle cure
sul territorio nazionale

Roma, giovedì 26 giugno 2008

CAMERA DEI DEPUTATI
Palazzo Marini, Sala delle Conferenze
Via del Pozzetto, 158 Roma

INNOVAZIONE, FARMACOLOGIA E PAZIENTI

Dr.ssa Paola Varese
Direttore Scientifico FAVO - UO Medicina e Oncologia Presidio Ovada ASL AL
Rete Oncologica Piemonte e Valle d'Aosta

Il Cardinale Carlo Maria Martini in uno dei tanti suoi scritti ha affermato***" non si possono trovare e dare risposte se non si sono prima riconosciute le domande" .*** Ho pensato che questa fosse la migliore premessa a un argomento così complesso come quello inerente i farmaci innovativi e l'appropriatezza in oncologia.

E la prima domanda è proprio: cosa intendiamo per **"innovazione" ?**

Innovazione farmacologica e biotecnologica non sempre hanno il significato di reale innovazione terapeutica, la quale dovrebbe davvero poter offrire ai pazienti benefici maggiori rispetto alle opzioni precedentemente disponibili.

Marcel Proust ci ricordava che "il vero viaggio di scoperta non è vedere nuovi mondi ma cambiare gli occhi" e Paulo Coelho che " bisogna saper trarre da quello che siamo abituati a guardare tutti i giorni i segreti che, a causa della routine, non riusciamo a vedere". E questo è valido anche in oncologia.

A fronte di tutti le problematiche legate alla ricerca biotecnologica e le sue ricadute terapeutiche e organizzative, sicuramente ampiamente discusse nelle relazioni che mi hanno preceduta, come rappresentante di una Federazione di Associazioni di malati e loro familiari, vorrei richiamare l'attenzione su un aspetto, spesso oscurato, soprattutto di recente , dal grande contrasto tra la spinta tecnologica, con i relativi costi e la tenaglia economica e gestionale: quello della cultura della globale presa in carico del malato e del suo reale coinvolgimento attivo nelle scelte terapeutiche.

L'aspetto economico- gestionale e quello prettamente clinico, in realtà, non sono due blocchi in contrapposizione ma sono due facce della stessa medaglia. L'efficacia del controllo della malattia è un valore economico per la società, non è tanto un "costo" ma un investimento.

D'altra parte esistono "costi " che talora devono essere reindirizzati, giacchè le risorse non sono infinite.

Da un punto di vista farmacoeconomico , l'OMS ha introdotto due misure che ancora devono trovare un estensivo impiego: i DALY e i QALY

I DALYs (Disability Adjusted Life years) sono una misura integrata di mortalità e disabilità.

Un DALY: è un anno di vita sana e rappresenta la misura della differenza tra lo stato attuale di salute di un individuo e una situazione ideale in cui lo stesso individuo giunge all'età avanzata senza malattia e disabilità.

Secondo i dati OMS del 2004, in Europa, nel 2002 sono stati persi a causa del cancro 10 milioni di DALYs, al terzo posto come disabilità dopo le malattie cardiovascolari e le malattie mentali (17% di tutti di DALYs).

I QALY sono un' analisi costo utilità. Viene ritenuta appropriata una spesa sanitaria di 30.000 - 50.000 euro (per qualcuno 60.000 euro) per ogni anno di vita salvata e in buona salute.

Parametro di riferimento è considerata la spesa per la dialisi che è di circa 30.000 euro/anno (altri dati la indicano in 46.000 euro).

Da questi brevi accenni emerge quindi un concetto molto caro a FAVO: il richiamo dell'attenzione alla qualità della vita intesa come "il più normale possibile" in rapporto alle aspettative del singolo individuo, con la sua storia, unica e irripetibile.

Una parte del mondo oncologico sta cercando di aprirsi a questo aspetto.

In articolo comparso su JCO nel 2005, Martine Piccart, una delle figure di riferimento nella terapia del cancro della mammella affermava la necessità di: passare da una strategia "one shoe fits all" ossia una scarpa che va bene a tutti, alla necessità di individualizzare il trattamento. In tale articolo la ricercatrice figurativamente si interrogava se davvero tutte le donne avessero bisogno di stivali costosi piuttosto che comodi sandali e, riguardo al carcinoma mammario, richiamava l'attenzione su alcuni aspetti cruciali:

- L' Importanza della migliore schedula (es settimanale verso trisettimanale nei taxani)
- L' importanza del timing ottimale di somministrazione (es rispetto alla chirurgia)
- La possibilità di miglioramento coniugando chemioterapia e ormonoterapia (in modo sequenziale)
- L' Importanza del miglioramento derivante dalla comprensione dell'eterogeneità di beneficio dei trattamenti (analisi delle molecular signatures)

Non sempre un trattamento aggressivo è la migliore cura per un dato paziente. Ma quante volte viene spiegato ai malati? Molto raramente sui lavori scientifici (soprattutto registrativi) e ancora meno di frequente nelle nostre corsie, i benefici attesi da un trattamento sono espressi in termini di vantaggio assoluto per un individuo. Il beneficio di una certa terapia è molto diverso se il rischio di morte o progressione di malattia è del 50 % o del 5%. Nel secondo caso una riduzione del rischio relativo di progressione del 70% non significa che 70 persone 100 vengono salvate ma che solo 3.5 persone avranno un vantaggio dalla cura ! Eppure il vantaggio relativo, a volte con percentuali eclatanti, è l'unico che in genere viene percepito dai pazienti soprattutto dopo certi annunci trionfalistici a mezzo stampa sulle nuove terapie.

Il parametro più comprensibile per i malati, ma anche ai medici, facilmente ricavabile con una formula matematica, è "number need to treat", ossia del numero di pazienti che è necessario trattare per prevenire un evento negativo aggiuntivo.

Per esempio: se un farmaco ha un NNT di 5 significa che bisogna trattare 5 persone con tale farmaco per prevenire un evento addizionale negativo (ricaduta di malattia o morte).

Il valore che ciascuno poi darà anche a 1% di vantaggio assoluto di un trattamento sarà poi diverso da paziente a paziente, in base alle sue aspettative e al contesto culturale in cui è inserito.

In un articolo del 2003 di JCO (“the art of oncology : when the tumour is not the target. Communicating the Value of Adjuvant Chemotherapy, *JCO* Vol 21, No 5 (March 1), 2003: pp 948-949) viene descritto molto bene come la percezione del beneficio di una CT adiuvante a volte possa essere sovrastimato dai malati in rapporto a come tale trattamento viene presentato dal medico .

D’altra parte è anche vero che spesso i pazienti sono disposti a accettare tossicità di trattamenti anche rilevanti a fronte di piccoli vantaggi di sopravvivenza.

Questi aspetti sono stati analizzati in diversi lavori realizzati da Duric a partire dalla fine degli anni 90 fino al 2006. L’importanza di questi lavori risiede nel fatto che l’autore ha analizzato lo stesso quesito “ il valere la pena della chemioterapia adiuvante” in epoche differenti sia per il tipo di trattamento sia e soprattutto in seguito all’introduzione di nuove e più efficaci terapie di supporto.

In uno di questi lavori (Patients’ preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer:what makes AC and CMF worthwhile now? Duric et al Annals of Oncology 16:1786-1794, 2005) , l’autore riporta che un trattamento adiuvante viene considerato accettabile a fronte di:

- Aumento di 1 giorno dell’ aspettativa di vita (sufficiente per 52% donne)
- Aumento dello 0.1% della probabilità di guarigione (accettabile per 55% delle donne)

Duric concludeva la discussione di questi dati ricordando che:

- Le raccomandazioni dei clinici devono essere basate sulle migliori evidenze possibili circa la malattia e il trattamento ma devono anche riflettere le inclinazioni, i valori e le priorità dei pazienti.
- Le persone che affrontano una malattia che può provocare morte sono gli esperti circa le loro uniche priorità, le loro paure e i loro rimpianti.
- I clinici devono considerare questi aspetti e devono tentare di capire le motivazioni al trattamento dei loro pazienti in modo da poter meglio individualizzare il loro consiglio terapeutico.

A volte, tuttavia , oltre al contenuto della comunicazione, è il modo stesso che il medico ha di presentare un trattamento a influenzare un paziente nella scelta della cura . (S.H.Giordano et al “impact of a scientific presentation on community treatment patterns for primary breast cancer” J .Natl Cancer Inst 2006; 98:382-8 e Bobbio, De Michelis, Giustetto et al “completeness of reporting trial results: effect on physicians’ willingness to prescribe” Lancet 1994 May 14:343 (8907):1209-11).

Guru Sonpavde nel suo articolo su JCO del 2003 ha ampiamente sottolineato come è il medico che indirizza le scelte del malato, a volte in base anche alla propria “propensione psicologica“ a un trattamento piuttosto che un altro. La paziente del caso clinico riportato nell’articolo commenta: “io sarei stata sottoposta a una chemioterapia adiuvante per solo un vantaggio del 2% se lo avessi saputo non avrei affrontato la cura“

Ma chi si occupa dei medici e del personale sanitario più in generale? Quante linee di chemioterapia vengono portate avanti a fronte di nessuna evidenzia di efficacia in termini di sopravvivenza, solo per la difficoltà a comunicare a un malato il passaggio alle cure palliative? Chi si occupa della formazione alla comunicazione e alla relazione? Ad oggi nulla è previsto nei piani di studi della maggior parte delle Università italiane. La Carta di Firenze, nel 2005 , nel suo articolo 5 precisa che “il tempo dedicato alla informazione, alla comunicazione e alla relazione è tempo di cura” e d’altra è proprio la scarsa capacità a comunicare è alla base di molti conflitti che finiscono nella aule di Tribunale.

L'innovazione in oncologia , pertanto , non può e non deve essere considerata soltanto limitata all'introduzione di nuove molecole e la discussione non può essere polarizzata sui loro costi. Il problema è invece assai più complesso e non può prescindere da un attento bilancio psico-sociale.

Fortunatamente qualcosa sta cambiando ed è sintomatico che il numero del 10.11.2007 JCO sia una review interamente dedicata alle PROs, le patient related outcomes, i "risultati clinici" dalla parte del malato, nuovo parametro da tenere in considerazione nell'elaborazione degli studi scientifici futuri.

Recentissimamente il numero del 1.05.2008 di JCO ha dedicato due articoli, un caso clinico e un commento da parte di Loprinzi, alle incertezze nelle scelte terapeutiche definite "il bivio di un dilemma". Non a caso si fa riferimento ai principi fondamentali della bioetica, soprattutto nelle zone "grigie", sempre più frequenti, dove nessuno dei trattamenti a disposizione è in grado di garantire la guarigione. Molto bella è la definizione del ruolo del medico come "catalizzatore" delle scelte del malato.

FAVO ha posto tra i suoi obiettivi prioritari il recupero della qualità della vita del malato e della sua famiglia, che spesso passa anche attraverso una corretta informazione.

Le Associazioni dei malati, in un'ottica di " proporzionalità " degli interventi, possono e vogliono porsi come interlocutori credibili di medici e istituzioni, anche quando siano necessarie scelte terapeutiche, regolatorie e organizzative difficili, a tutela di tutti i malati senza distinzione di età o fase di malattia o residenza.

Nel primo "Libro bianco della riabilitazione oncologica in Italia" , di imminente pubblicazione, verranno tracciate le linee di indirizzo su cui aprire la vera scommessa degli anni futuri che si giocherà sull'analisi del percorso del malato nella scelta tra varie opzioni di trattamento e soprattutto tra diverse strategie di approccio.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- M. Piccart " Moving away from the " one shoe fits all" strategy: the key to future progress in chemotherapy", JCO n 8 march 2005
- Guru Sonpavde "the art of oncology : when the tumour is not the target. Communicating the Value of Adjuvant Chemotherapy, JCO Vol 21, No 5 (March 1), 2003: pp 948-949
S.H.Giordano et al "impact of a scientific presentation on community treatment patterns for primary breast cancer" J .Natl Cancer Inst 2006; 98:382-8,
- Bobbio, De Michelis, Giustetto et al "completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe" Lancet 1994 May 14:343 (8907):1209-11 Duric et al " Patients' preferences for adjuvant chemotherapy in early breast cancer:what makes AC and CMF worthwhile now?" Annals of Oncology 2005, 16:1786-1794
- Steven et al "Patient reported outcomes assessment in clinical trials" JCO nov 2007 : 5049 -5050
- Andy Trotti JCO Nov 10 2007: 5121-5127
- Sum C "Ranking and symptoms assessments of side effects from chemo " Supp Care Cancer 2005 :219-2227 F. De Lorenzo C E Balladori et al : improving information to Italian cancer patients : results of a randomized stady" Annals of Oncology 2004 , 15:721 -725 T. Samuel , K Subbannan "Horns of a dilemma" JCO, 2008, vol 26 n.13, 1 maggio pag 2219-2220
- C Loprinzi , P. Kalemkerian " The phisician on the horns of a dilemma" JCO, 2008, vol 26 n.13, 1 maggio pag 2221-2222