

# Guardare prima invece che alla Terra alla Luna



Definire le priorità della ricerca oncologica in termini di profitto o di qualità di vita del paziente?

In linea teorica la prioritizzazione dovrebbe essere l'approccio più "saggio" per qualsiasi politica pubblica, salute inclusa. Tuttavia diversi esempi dal mondo reale evidenziano quanto questo semplice concetto venga spesso ignorato, a volte con conseguenze gravi sia per la salute pubblica sia per l'economia.

## Obiettivi (ir)raggiungibili

Molti di noi sono a conoscenza delle numerose campagne "cancer moonshot" a sostegno della ricerca decollate negli Stati Uniti e di altre iniziative simili in diversi paesi ad alto reddito incentrate sull'intelligenza artificiale, sui big data, sulla genomica e altri filoni moderni della ricerca, in nessuno dei quali si è però dimostrato di poter salvare vite umane. Al contrario sono pochi - se ce ne sono - i finanziamenti assegnati per implementare terapie e interventi che, alla luce delle evidenze già raccolte, sappiamo funzionare bene. In altri termini piuttosto che investire sullo screening e sulla vaccinazione contro il papilloma virus per prevenire il cancro cervicale, le priorità della ricerca sono rivolte all'individuazione di nuovi bersagli genomici del tumore avanzato della cervice con la speranza di combatterlo grazie a una terapia moderna mirata che potrebbe tradursi nel guadagno di un paio di mesi di vita.

Il buon senso indicherebbe che, al contrario, la priorità dovrebbe essere quella di concentrarsi maggiormente sull'implementazione di interventi di alto valore che curano il cancro piuttosto che inseguire guadagni marginali con costi elevati. È un approccio che chiamo "cancer groundshot" che guarda prima alla Terra invece che alla Luna: probabilmente salverà più vite a una frazione del costo del "cancer moonshot" ed è un buon esempio della necessità di riallineare le nostre priorità in oncologia<sup>1</sup>.

Purtroppo molti paesi a basso e medio reddito non hanno accesso ai trattamenti terapeutici per il cancro quali la chirurgia e la radioterapia. È recente la notizia uscita sulla Bbc che il numero di macchine per la radioterapia per gli umani in Nigeria sarebbe in-

feriore a quello della stessa strumentazione usata per i cani negli Stati Uniti<sup>2</sup>. È recente anche la pubblicazione sugli *Annals of Oncology*<sup>3</sup> dell'applicazione del Watson for Oncology in un altro dei paesi a basso o medio reddito, l'India, dove molte persone non hanno ancora accesso alla chirurgia di base<sup>4</sup>: focalizzarsi sull'intelligenza artificiale, oltre a dimostrare la mancanza di una prioritizzazione, sembra un esempio di spreco nella ricerca, soprattutto tenendo in considerazione che persino in un paese ad alto reddito ancora mancano evidenze a supporto di un miglioramento degli esiti con l'intelligenza artificiale<sup>5</sup>.

## Tossicità e qualità della vita

Sembra che ci si dimentichi inoltre di quali dovrebbero essere le nostre priorità nel trattare il paziente oncologico e nel guidare gli studi clinici e l'approvazione di farmaci oncologici. Perché un paziente con il cancro acconsente ad assumere un farmaco oncologico che comporta svariate tossicità? Idealmente il desiderio del paziente è di guadagnare una vita più lunga e qualitativamente migliore, se non entrambi i risultati almeno uno di essi. Questa è la verità di fondo. Ogni qualvolta prescrivo una terapia antitumorale, parto dal presupposto che il farmaco faccia vivere più a lungo il paziente o lo faccia sentire meglio così che le tossicità a esso correlate valgano i benefici. Ma davvero questi farmaci fanno vivere di più e/o meglio i pazienti?

Uno studio del 2017 pubblicato su *The BMJ* ha evidenziato che molti degli studi clinici su cui si basa il processo di approvazione del farmaco non assumono la sopravvivenza o la qualità di vita come endpoint ma piuttosto esiti surrogati quali la frequenza di risposta o la progression-free survival, cioè la sopravvivenza libera da progressione che

*Quando prescrivo una terapia antitumorale parto dal presupposto che le tossicità a essa correlate valgano i benefici.*

è il periodo di tempo in cui la malattia non progredisce<sup>6</sup>. Inoltre, da una revisione sistematica del 2015 è emersa una bassa-lieve correlazione tra questi endpoint surrogati e la sopravvivenza complessiva (il periodo di tempo che intercorre tra l'inizio di un trattamento e la morte del paziente) nella maggior parte dei setting sperimentali<sup>7</sup>.

Dunque molti dei farmaci oncologici non sembrano migliorare la sopravvivenza. Ma, almeno, migliorano la qualità della vita del paziente? Si tratta di una domanda fondamentale alla quale abbiamo provato a rispondere in un nostro recente studio<sup>8</sup>. Dei 352 trial clinici randomizzati di fase 3, pubblicati nelle migliori riviste biomediche, appena quasi la metà includeva la qualità di vita come endpoint e in un quarto di questi studi il dato sulla qualità di vita non veniva riportato; infine abbiamo rilevato che l'associazione tra miglioramento della qualità di vita e della progression-free survival era debole. Non c'è quindi da meravigliarsi se un singolo nuovo farmaco non è stato approvato sulla base del miglioramento della qualità di vita del paziente.

*Il problema è che non sono prioritarie l'efficacia e la sicurezza ma la velocità di approvazione.*

## A conti fatti

Pertanto viene naturale chiedersi quale sia il guadagno ottenuto con questi nuovi farmaci, altamente costosi, se non sappiamo nemmeno se migliorino la vita del paziente sia in termini di qualità che di quantità. Non dovremmo chiedere di più a queste terapie fortemente tossiche sia per l'organismo che per le finanze? Proprio in merito alla tossicità, un altro nostro recente lavoro ha evidenziato che la maggior parte a p.24 →



**Bishal Gyawali**

Department of medicine  
Brigham and women's hospital  
Harvard medical school

*Un approccio "cancer groundshot" probabilmente salverà più vite a una frazione del costo del "cancer moonshot": è un buon esempio della necessità di riallineare le nostre priorità in oncologia.*

da p.23 → dei trial pubblicati minimizza la tossicità dei farmaci oncologici<sup>9</sup>. Può sembrare allarmante ma ne capiamo le ragioni se consideriamo le priorità alla base di queste sperimentazioni condotte dall'industria. Il ritorno economico di un singolo farmaco di successo si aggira letteralmente su milioni di dollari. Non deve quindi sorprendere se le sperimentazioni non riportano la valutazione della qualità di vita nel paziente o minimizzano la tossicità del farmaco. Per avere un maggior controllo servirebbe agire sulle procedure di approvazione dei farmaci da parte del regolatorio, tuttavia la tendenza per questi farmaci è quella di abbassare la soglia per l'approvazione, ovvero l'asticella

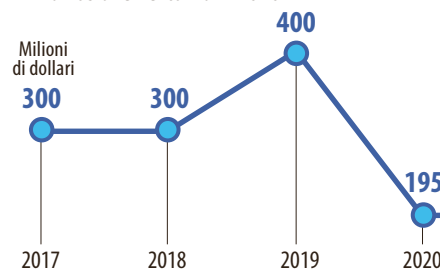
dell'efficacia. La priorità non è né l'efficacia né la sicurezza, ma la velocità di approvazione. Certamente il malato di cancro vuole che vengano approvate presto quelle nuove molecole che rappresentano una speranza terapeutica, ma davvero vuole farmaci inutili e tossici in tempi rapidi?

Quello degli oncologi è diventato ormai un problema non solo di salute pubblica ma anche di tipo economico. Gli antitumorali sono tra i farmaci più costosi: si stima che negli Stati Uniti un mese di terapia costi mediamente intorno ai 15 mila dollari<sup>10</sup>. Non dovremmo chiedere di più a questi farmaci che non un mero guadagno in termini di riduzione del tumore? F

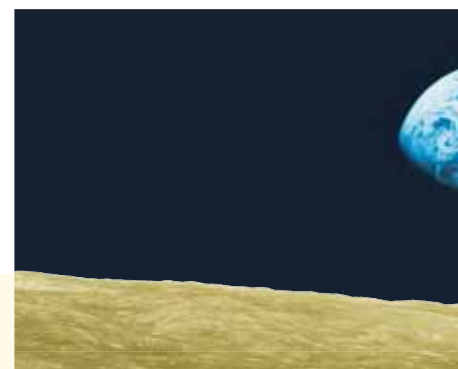
## OBIETTIVO MOONSHOT CANCER

Le priorità per accelerare la ricerca oncologica in dieci punti

1. Stabilire una rete per il coinvolgimento diretto del paziente
2. Creare una rete di ricerca traslazionale dedicata esclusivamente all'immunoterapia
3. Identificare i bersagli terapeutici per superare la resistenza ai trattamenti
4. Costruire un ecosistema nazionale di dati sul cancro da condividere
5. Intensificare lo studio delle oncoproteine di fusione nei tumori infantili



Fonte: Nih - National cancer institute - www.cancer.gov



1. Gyawali B, Sullivan R, Booth CM. Cancer groundshot: going global before going to the moon. *Lancet Oncol* 2018;19:288-90.
2. Do US dogs have better access to radiotherapy than Nigerian people? *Bbc News*, 12 ottobre 2017.
3. Somashekhar SP, Sepúlveda MJ, Puglielli S, et al. Watson for Oncology and breast cancer treatment recommendations: agreement with an expert multidisciplinary tumor board. *Ann Oncol* 2018;1;29:418-23.
4. Roy N, Khajanchi MU. A hospital too far - access to surgical facilities in India. *Lancet Glob Health* 2015;3:e587-8.
5. Gyawali B. Does global oncology need artificial intelligence? *Lancet Oncol* 2018;19:599-600.
6. Davis C, Naci H, Gurpinar E, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017;359:j4530.
7. Davis C, Naci H, Gurpinar E, et al. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 2017;359:j4530.
8. Hwang TJ, Gyawali B. Association between progression-free survival and patients' quality of life in cancer clinical trials. *Int J Cancer* 2018; Oct 29.
9. Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Ando Y. Reporting harms more transparently in trials of cancer drugs. *BMJ* 2018;363:k4383.
10. Harding A. As cancer drug prices climb, value not keeping pace. *Reuters*, 12 aprile 2018.

## Equità in oncologia: un miracolo?

Cercare di capire se e come possiamo intervenire nel nostro paese per il singolo paziente



**Francesco Perrone**

Unità sperimentazioni cliniche  
Ircs - Istituto nazionale  
per lo studio e la cura dei tumori  
Fondazione Pascale, Napoli

**Un intervento, quello di Bishal Giawaly**, che costringe chiunque abbia buon senso a interrogarsi su quanto accade nel proprio contesto.

**Italia 2018, oncologia:** siamo un popolo di bravi ricercatori. Recentemente il *Lancet Oncology* ci ha informato che nel 2014 l'Italia era praticamente prima a pari merito (solo un centesimo di punto di differenza) con la Gran Bretagna per l'impatto in termini di citazioni della ricerca oncologica, distanziando Germania, Francia, Canada, Stati Uniti, Cina e Giappone<sup>1</sup>. Siamo bravi, anche se non siamo tra i più ricchi, anche se i finanziamenti alla ricerca scarseggiano,

anche se la maggior parte dei nostri giovani ricercatori vive nel precariato, anche se le incertezze politiche e le disuguaglianze geografiche continuano a spingere i migliori ad andarsene; altro che rientrare. Miracolo italiano.

**Italia 2018, oncologia:** sulla Luna per ora non ci andiamo, forse in una seconda fase... Nel frattempo facciamo i conti con il fatto che i nuovi farmaci - alcuni dei quali (non tutti!) funzionano davvero meglio di quelli di prima - arrivano ai nostri pazienti dopo tanto tempo. È la filiera Europa-Italia, in cui ognuno ha la sua parte: lavarsene le mani (Europa) e rincorrere affannosamente la sostenibilità economica (Italia). Costano maledettamente troppo, questi farmaci, e spesso il costo non è giustificato dalla dimensione del beneficio. E allora bisogna negoziare, negoziare, negoziare. E quando si trova un accordo lo si fa in silenzio, perché non si sappia altrove. Gli sconti nascosti diventano regola, ma probabilmente neanche riescono a riallineare il prezzo col valore. E il tempo passa, e ormai non sorprende che ci vogliano un paio d'anni prima che un nuovo farmaco, qualche volta veramente valido, lo si possa prescrivere a chi se ne può giovare. E siamo impegnati a cercare soldi. Per

tre anni abbiamo avuto un fondo per i farmaci oncologici innovativi pari a 500 milioni di euro, istituito dall'Agenzia italiana del farmaco: all'inizio è bastato a coprire la spesa dei nuovi farmaci, ma le stime<sup>2</sup> indicano che nel 2018 le uscite sfioreranno la capienza del fondo. Ora come ora non sappiamo se, come è quando verrà riconfermato.

**Italia 2018, oncologia:** sulla Luna per ora non ci andiamo, siamo impegnati a difendere il servizio sanitario pubblico che ha appena compiuto 40 anni. Continuiamo a chiamarlo "nazionale" anche se una "epocale" riforma lo ha frantumato in una ventina di sistemi regionali, che si fanno la guerra e sono in concorrenza tra di loro; un epocale "pasticcio" che alimenta il circolo vizioso per cui alle regioni in difficoltà (prevalentemente meridionali) si impongono piani di rientro che peggiorano sempre di più la qualità delle cure, e poi le si valuta (e le si penalizza) sulla qualità delle cure... E via così. Di fatto stimolando e favorendo la migrazione sanitaria che quelle stesse regioni sono chiamate a contrastare. Ricordo a me stesso, perché potrei non accorgermene se mi guardo intorno, che i pilastri sono universalità, equità e solidarietà.

**Italia 2018, oncologia:** sulla Luna per ora non ci andiamo, perché vogliamo continuare a fare ricerca e a farla qui. Ci siamo accorti anche noi che bisogna prestare più attenzione alla qualità della vita, che è un problema di tutti i nostri pazienti; mentre i miglioramenti importanti della sopravvivenza sono un privilegio ancora per troppo pochi di loro<sup>3</sup>. Ci siamo accorti anche noi che non dobbiamo sottovalutare la tossicità. Inoltre abbiamo dato all'oncologia italiana la possibilità di coinvolgere i pazienti direttamente nella registrazione degli effetti collaterali, utilizzando strumenti più adatti che in passato<sup>4</sup>. Ci siamo accorti che purtroppo anche in Italia, sarà perché i soldi li cerchiamo spasmodicamente per pagare i nuovi farmaci, non riusciamo più a intercettare e soddisfare tutti i bisogni assistenziali degli ammalati di cancro, che ricevono gratis i farmaci anticancro ma sono costretti a pagare sempre qualcosa per quello che c'è intorno, che pure serve. E quelli che non ce la fanno perdono qualità e quantità di vita<sup>5</sup>. E bisogna cercare di capire il perché; capire se possiamo intervenire. Parafrasando Giorgio Gaber<sup>6</sup>, c'è ancora l'orgoglio di capire, come se capire la crisi voglia dire che la crisi è risolta.