

STATEMENT SUI TUMORI RARI

1. GENERALITÀ

- 1) I tumori rari costituiscono una famiglia eterogenea di patologie che possono colpire pressoché tutti i distretti corporei: la lista stilata da RARE-CARE (*Surveillance of Rare Cancers in Europe*) sulla base del ICD-O (*International Classification of Diseases for Oncology*), ne ha individuati circa 250, ma alla luce della sempre maggiore caratterizzazione genetica del tumore, questo numero è destinato rapidamente ad aumentare.
- 2) Sono considerate rare le neoplasie con incidenza annuale inferiore o uguale a 5 casi per 100.000 persone. Il numero globale dei casi di tumore raro è elevato nonostante la scarsa numerosità di ciascun tumore.
- 3) I tumori rari comprendono circa il 15% dei casi di tumore e possono suddividersi in:
 - neoplasie pediatriche (come i carcinomi nasofaringei, della tiroide, adrenocorticali, che colpiscono prevalentemente i bambini al di sotto dei 3 anni d'età) equivalenti approssimativamente a meno dell'1% dei casi di tumore;
 - neoplasie ematologiche rare (come la leucemia mieloide cronica) equivalenti approssimativamente a meno del 5% dei casi di tumore;
 - neoplasie rare solide dell'adulto (come i sarcomi o il GIST, il tumore gastrointestinale stromale, i NET-tumori neuroendocrini etc.) equivalenti approssimativamente a circa il 10% dei casi di tumore.

Il problema dei tumori rari è rilevante proprio in termini quantitativi, perché se è bassa l'incidenza di ciascun tumore è invece elevato il numero totale di casi di tali neoplasie: di conseguenza un gran numero di cittadini italiani ed europei soffre una serie di discriminazioni dovute alla bassa incidenza della loro malattia. Ai tumori rari sono associate una serie di difficoltà e problematiche correlate innanzitutto alla loro caratteristica di malattie rare. Le difficoltà coinvolgono tanto il percorso diagnostico-terapeutico della persona malata che l'impatto sull'efficienza del Sistema Sanitario.

Per quanto riguarda i pazienti vanno sottolineate:

- la difficoltà a reperire le competenze cliniche necessarie per la diagnosi e il trattamento della malattia, in quanto i centri che ne dispongono sono pochi e geograficamente dispersi;
- la conseguente difficoltà di accedere a un Centro di riferimento per una diagnosi clinica e patologica certa e tempestiva e ad essere assistiti con tutte le competenze necessarie (carenza di strutture specialistiche dedicate con approccio multidisciplinare, mancanza di consuetudine clinica nella maggior parte dei centri oncologici);
- la limitata disponibilità di terapie efficaci (per l'80% delle malattie rare in Europa ci sono solo uno o due farmaci disponibili), che si collega alla difficoltà dello sviluppo di trial clinici dovuto al numero esiguo di pazienti e alla potenziale carenza d'interesse nello sviluppo di nuove terapie;
- in Italia, a differenza di quanto avviene in Europa, i tumori rari non sono compresi nell'elenco delle patologie rare e non beneficiano pertanto dei vantaggi e delle misure previste per migliorare la ricerca, l'assistenza e l'accesso rapido alle terapie e alleviare la condizione dei pazienti affetti da una malattia rara

A circa 10 anni dall'istituzione dell'Elenco delle malattie rare la lista aggiornata non ha ancora ottenuto il via libera definitivo. In Italia il riconoscimento della condizione di malattia rara implica l'inserimento nella Rete Nazionale delle malattie rare e l'istituzione di Centri di riferimento previsti dal DM 18 maggio 2001, n. 279. Ma da questa rete sono attualmente esclusi i tumori rari.

Fonte di molti problemi per i pazienti italiani affetti da tumori rari è la mancata corrispondenza tra le normative europee e la legislazione nazionale: i principi della legislazione europea sulle malattie rare non si riverberano sulla condizione dei pazienti italiani, in quanto i tumori rari non sono compresi nell'elenco delle patologie rare e vivono uno statuto ambiguo, **sebbene il 50% delle patologie rare sia prevalentemente di natura oncologica.**

In Italia la ricerca, l'assistenza e le terapie dei tumori rari non beneficiano, se non in parte, dei vantaggi riconosciuti alle patologie rare. I pazienti che ne sono colpiti non usufruiscono di alcun canale facilitato di accesso all'informazione e alla cura.

I problemi nell'accesso alla diagnosi e alla terapia sono poi aggravati dalla regionalizzazione del Sistema Sanitario Nazionale che impone infatti ai pazienti affetti da tumori rari ulteriori disparità di trattamento, soprattutto per quanto riguarda l'accesso alle terapie

2. STATEMENT SUI TUMORI RARI - CRITICITÀ

Ai tumori rari sono associate una serie di difficoltà e problematiche correlate innanzitutto alla loro caratteristica di malattie rare. Le difficoltà coinvolgono tanto il percorso diagnostico-terapeutico della persona malata che l'impatto sull'efficienza del Sistema Sanitario.

Per quanto riguarda i pazienti vanno sottolineate:

- la difficoltà a reperire le competenze cliniche necessarie per la diagnosi e il trattamento della malattia, in quanto i centri che ne dispongono sono pochi e geograficamente dispersi;
- la conseguente difficoltà di accedere a un Centro di riferimento per una diagnosi clinica e patologica certa e tempestiva e ad essere assistiti con tutte le competenze necessarie (carenza di strutture specialistiche dedicate con approccio multidisciplinare, mancanza di consuetudine clinica nella maggior parte dei centri oncologici);
- la limitata disponibilità di terapie efficaci (per l'80% delle malattie rare in Europa ci sono solo uno o due farmaci disponibili), che si collega alla difficoltà dello sviluppo di trial clinici dovuto al numero esiguo di pazienti e alla potenziale carenza d'interesse nello sviluppo di nuove terapie;
- in Italia, a differenza di quanto avviene in Europa, i tumori rari non sono compresi nell'elenco delle patologie rare e non beneficiano pertanto dei vantaggi e delle misure previste per migliorare la ricerca, l'assistenza e l'accesso rapido alle terapie e alleviare la condizione dei pazienti affetti da una malattia rara.

Per quanto riguarda l'impatto sul sistema socio-sanitario i tumori rari comportano un surplus di costi sia sanitari, da prestazione impropria, sia sociali, da migrazione sanitaria. Infatti ai tumori rari è associato:

- un'elevata frequenza di prestazioni improprie, al di fuori dei Centri di riferimento, con potenziale impatto sfavorevole sulla prognosi del paziente e sicuro impatto sui costi del servizio sanitario;
- un elevato grado di migrazione sanitaria a causa della frammentazione delle competenze.

2.1 UNMET NEEDS E AREE DI CRITICITÀ

In via preliminare sono state identificate 3 aree maggiori di criticità che meritano di essere approfondite in vista di una possibile individuazione degli obiettivi prioritari per il Gruppo di Lavoro sui Tumori Rari.

A. Organizzazione dell'assistenza

Mancanza in numero adeguato di centri che maturino negli anni expertise clinico necessario per assistere i pazienti, mancanza di un sistema nazionale in grado di favorire il riferimento elettivo del paziente alla struttura.

Conseguenze: mancanza di conoscenze, frammentazione delle competenze, trattamenti inappropriati, mancato indirizzamento dei pazienti, migrazione sanitaria, trattamenti non ottimali.

B. Organizzazione della ricerca

Deficit di qualità dell'evidenza e di potenza statistica degli studi clinici.

Conseguenze: limitata disponibilità di terapie.

C. Accesso ai farmaci

La scarsa disponibilità di terapie specifiche per i tumori rari non è bilanciata in modo adeguato dalle corsie preferenziali previste dalla legislazione europea e italiana per i farmaci destinati alle patologie rare ("farmaci orfani").

Il tempo, infatti, è un fattore fondamentale per i pazienti colpiti da tumori rari: per queste malattie progressive a esito fatale, avere accesso al farmaco in tempi ragionevoli può significare aver salva la vita o allungare la sopravvivenza.

3. QUADRO NORMATIVO DI RIFERIMENTO DELLE MALATTIE RARE

La condizione dei pazienti affetti da malattie rare, per la sua specificità, richiede misure ad hoc nel quadro della legislazione sanitaria e farmaceutica. La cornice di riferimento per la normativa è la legislazione europea, che colloca integralmente **i tumori rari nel campo delle patologie rare**.

In ambito europeo i bisogni e gli specifici problemi dei pazienti affetti da malattie rare sono stati oggetto di diversi documenti ufficiali: punti di riferimento sono il **Regolamento n. 141/2000** e, in seguito, il **Regolamento n. 847/2000** della Commissione, con il quale l'Unione Europea ha definito il valore numerico di prevalenza per definire una malattia come rara e stabilito i criteri di assegnazione della qualifica di "farmaco orfano" per i medicinali utilizzati nei trattamenti e degli incentivi per la ricerca, lo sviluppo e la loro immissione in commercio.

Le normative europee sulle malattie si riflettono soprattutto in due provvedimenti:

- il **DM 18 maggio 2001 n. 279**, che definisce le modalità d'erogazione delle prestazioni e l'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni assistenziali. Nell'ambito di questo decreto si configura per la prima volta un approccio organico al problema delle malattie rare, con la previsione di alcune misure specifiche:
 - la **Rete nazionale** per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare;
 - il **Registro Nazionale delle malattie rare**;
 - l'**Elenco delle malattie rare** per le quali è riconosciuta l'esenzione;
 - il **diritto all'esenzione per la diagnosi di malattia rara**.
- La **Legge 24 novembre 2003 n. 326** sul tetto di spesa per l'assistenza farmaceutica che prevede un intervento specifico a sostegno dei farmaci destinati alla cura delle malattie rare. Al comma 19 dell'art. 48 dichiara che le risorse confluite nel fondo dell'Agenzia Italiana del Farmaco siano destinate «per il 50 per cento, alla costituzione di un fondo nazionale per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie».

I farmaci destinati alla terapia delle malattie rare, che ricevono dal Comitato Farmaci orfani dell'EMA (COMP) la designazione di Orphan Drug, sono registrati dall'EMA con procedura centralizzata: **dal 1995 al 2010, dei 62 farmaci registrati in Europa, solo 48 sono stati registrati e commercializzati in Italia.**

4. LO STATO DELL'ARTE IN ITALIA

A circa 10 anni dall'istituzione dell'Elenco delle malattie rare la lista aggiornata non ha ancora ottenuto il via libera definitivo. In Italia il riconoscimento della condizione di malattia rara implica l'inserimento

nella Rete Nazionale delle malattie rare e l'istituzione di Centri di riferimento previsti dal DM 18 maggio 2001, n. 279. Ma da questa rete sono attualmente esclusi i tumori rari.

Fonte di molti problemi per i pazienti italiani affetti da tumori rari è la mancata corrispondenza tra le normative europee e la legislazione nazionale: i principi della legislazione europea sulle malattie rare non si riverberano sulla condizione dei pazienti italiani, in quanto i tumori rari non sono compresi nell'elenco delle patologie rare e vivono uno statuto ambiguo, **sebbene il 50% delle patologie rare sia prevalentemente di natura oncologica.**

In Italia la ricerca, l'assistenza e le terapie dei tumori rari non beneficiano, se non in parte, dei vantaggi riconosciuti alle patologie rare. I pazienti che ne sono colpiti non usufruiscono di alcun canale facilitato di accesso all'informazione e alla cura.

I problemi nell'accesso alla diagnosi e alla terapia sono poi aggravati dalla regionalizzazione del Sistema Sanitario Nazionale che impone infatti ai pazienti affetti da tumori rari ulteriori disparità di trattamento, soprattutto per quanto riguarda l'accesso alle terapie.

Mentre, infatti, la procedura di registrazione è unica per tutto il territorio europeo (procedura centralizzata), **la reale disponibilità delle terapie per i pazienti italiani passa attraverso la negoziazione di prezzo e rimborso a livello AIFA e successivamente di 21 procedure regionali, in base alle quali dipendono i tempi e le modalità secondo cui il farmaco viene inserito nei prontuari terapeutici.** Ciò comporta che l'accesso al farmaco è ritardato (da una survey di Farmindustria è evidenziato un ritardo di 266 giorni), facendo venir meno l'obiettivo principale del **Regolamento CE n. 141/2000**, ossia la contemporaneità della disponibilità delle cure e livelli omogenei di tutela della salute per tutti i cittadini europei.

5. AREE DI CRITICITÀ E STRATEGIE DI INTERVENTO

DIAGNOSI E CENTRI DI EXPERTISE

La diagnosi dei tumori rari può essere problematica, specie nella fase della diagnosi patologica, che per il 30% dei tumori rari tende a essere sbagliata, con gravi ed evidenti conseguenze negative per il paziente in termini di scelte terapeutiche, di prognosi e di costi sanitari inappropriati. Diagnosi errate, mancanza di expertise medico nella gestione dei tumori rari, assenza di una condivisione strutturata e integrata di esperienze, sono tutti fattori che creano le condizioni per risultati terapeutici non di eccellenza, che per questa classe di neoplasie sono purtroppo comuni.

È dunque di primaria necessità:

- **promuovere la conoscenza e diffondere linee guida della buona pratica nella gestione dei tumori rari**, in primo luogo tra i Medici di Medicina Generale e tra gli Anatomo-patologi;
- promuovere un'integrazione e un'armonizzazione dei Centri di expertise locali, nazionali, europei, attraverso un **network che coinvolga rappresentanti di pazienti e caregivers** come membri consultivi e che lavori sulla base di specifici criteri: una struttura organizzativa che sia in grado di provvedere a un più agile trasferimento dei risultati della ricerca clinica nella pratica medica e dunque di migliorare la gestione dei tumori rari;
- estendere a tutte le Regioni italiane i Protocolli Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) specifici per le patologie rare, previsti dal DM 279/2001

STUDI CLINICI

L'esiguo numero di studi clinici sui tumori rari rende difficile dimostrare l'efficacia delle differenti opzioni terapeutiche e dunque costruire una base di evidenza per la pratica clinica.

Il mancato sviluppo del farmaco nell'indicazione rara è dunque una problematica che attende una risposta, anche se sviluppare un farmaco che ha già l'approvazione in un'altra applicazione implica vie diverse e facilitate, visto che tutto il problema legato al controllo della safety può essere considerato, in linea di principio, già risolto.

ACCESSO AI FARMACI OFF-LABEL

I pazienti affetti da un tumore raro incontrano serie difficoltà a trovare una cura adeguata e specifica per la loro malattia.

La difficoltà a eseguire una sperimentazione farmacologica su un numero limitato di pazienti limita fortemente la possibilità di sviluppare nuove molecole e di ottenere l'approvazione per indicazioni specifiche di farmaci già in commercio. Alla luce di queste difficoltà in Italia la legge prevede però delle corsie preferenziali per accelerare la disponibilità di un farmaco destinato a una patologia rara con concessione gratuita di farmaci per la cura della malattia tramite piano terapeutico informatizzato della rete Regionale ed in particolare in caso di farmaci non ancora autorizzati in Italia.

L'accesso ai farmaci off label in Italia è possibile attraverso quattro modalità:

1. la Legge 8 aprile 1998 n. 94 o "legge Di Bella", che consente l'uso off-label di farmaci registrati in Italia per altre indicazioni quando esistono evidenze cliniche di efficacia;
2. la possibilità di importare un medicinale dall'estero;
3. la Legge 23 dicembre 1996 n. 648, secondo cui «qualora non esista valida alternativa terapeutica, sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, a partire dal 1 gennaio 1997, i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, i medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e i medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, inseriti in apposito elenco predisposto e periodicamente aggiornato dalla Commissione unica del farmaco conformemente alle procedure ed ai criteri adottati dalla stessa»;
4. il DM 8 maggio 2003 "Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica" che regola l'uso "compassionevole" in Italia. Il farmaco non ancora registrato in Italia per altre indicazioni può essere richiesto all'azienda farmaceutica per uso al di fuori della sperimentazione clinica quando non esista valida alternativa terapeutica al trattamento di patologie gravi, o di malattie rare o di condizioni di malattia che pongono il paziente in pericolo di vita. Il farmaco deve essere già oggetto, nella medesima specifica indicazione terapeutica, di studi clinici sperimentali, in corso o conclusi, di fase terza o, in casi particolari di condizioni di malattia che pongano il paziente in pericolo di vita, di studi clinici già conclusi di fase seconda. I dati disponibili sulle sperimentazioni devono essere sufficienti per formulare un favorevole giudizio sull'efficacia e la tollerabilità del medicinale richiesto.

È dunque auspicabile che:

1. **le Autorità regolatorie assumano le loro responsabilità quando l'uso dell'off-label sia supportato dall'evidenza e dalla pratica clinica;**
2. **si realizzino compendi di farmaci antitumorali off-label il cui uso è considerato legittimo per indicazioni specifiche, sul modello di quello istituito da Medicare negli Stati Uniti;**
3. **il criterio della disponibilità di studi di fase 2 ai fini della prescrivibilità dei farmaci in uso compassionevole dovrebbe essere più elastico per i tumori rari (quando vi sia comunque una evidenza sia pur parziale supportata da consenso a livello internazionale**

6. RECENTI SVILUPPI NORMATIVI

La **Risoluzione del Parlamento Europeo del 6 maggio 2010**, al fine di favorire la cooperazione e l'implementazione di nuove terapie per la cura delle patologie rare, ha sottolineato la necessità di adottare azioni speciali per i tumori rari e meno comuni.

Inoltre, la **Risoluzione del Parlamento Europeo del 19 gennaio 2011**, nell'ottica di accelerare le diagnosi e rendere più ampiamente disponibili le conoscenze nei Centri di eccellenza, sostiene gli Stati membri per la costituzione e lo sviluppo delle reti di riferimento europee tra prestatori di assistenza sanitaria e Centri di eccellenza negli Stati membri.

La Risoluzione del 2011 trae il suo fondamento sulla considerazione che *«le reti di riferimento europee possono migliorare l'accesso alle diagnosi e la prestazione di assistenza sanitaria di qualità a tutti i pazienti le cui patologie richiedono una concentrazione particolare di risorse o di competenze e potrebbero fungere anche da punti nevralgici per la formazione e la ricerca in campo medico, la diffusione delle informazioni e la valutazione, in particolare nel caso delle malattie rare. Pertanto, la presente direttiva dovrebbe offrire agli Stati membri incentivi per rafforzare il continuo sviluppo delle reti di riferimento europee»*.

Un importante punto di riferimento normativo è costituito dal **Piano Oncologico Nazionale 2010-2012**, che dedica uno specifico paragrafo (3.5, pagg. 53-55) alle problematiche ora evidenziate dei tumori rari, individuando una serie di priorità:

1. **includere i tumori rari nell'Elenco delle Malattie Rare;**
2. promuovere l'informazione al pubblico e ai pazienti attraverso il finanziamento di iniziative che coinvolgano i Centri d'eccellenza, e le loro reti, da una parte, e le associazioni dei pazienti dall'altra;
3. mantenere un numero adeguato di Centri che maturino negli anni expertise clinico specifico al fine di garantire un riferimento appropriato ai pazienti;
4. prendere misure atte a incoraggiare la revisione remunerata della diagnosi isto-patologica presso Centri di riferimento;
5. eliminare i possibili fattori in grado di ostacolare il riferimento dei pazienti e lo sviluppo di expertise clinico specifico, (come, ad esempio, il sottodimensionamento della remunerazione di prestazioni tipiche, le limitazioni in dotazioni tecnologiche specifiche e nel mantenimento di personale clinico che abbia sviluppato nel tempo competenze ultraspecialistiche);
6. attenuare le difficoltà a realizzare studi clinici di buona potenza statistica che si traduce in una incertezza nella decisione clinica, aggravata dalla mancanza di consuetudine clinica nella gran parte dei Centri oncologici;
7. rendere più flessibile il criterio della disponibilità di Studi di Fase 2 sia ai fini della prescrivibilità dei farmaci oncologici per tumori rari sia per l'uso cosiddetto "compassionevole", a fronte di una mancanza di alternative terapeutiche efficaci, a condizione che esista un'evidenza, sia pure parziale, supportata da un consenso a livello internazionale;
8. recepire le normative europee sui farmaci orfani che offrano un incentivo alle aziende farmaceutiche per lo sviluppo di nuovi farmaci anche per i tumori rari

7. INIZIATIVE, MODELLI, MISURE

7.1 IL MONDO DELLE ASSOCIAZIONI

L'impegno delle Associazioni dei pazienti e di Oncologi particolarmente sensibili e attenti alle problematiche dei pazienti affetti da tumori rari si è concretizzato in alcune iniziative tese a risolvere i problemi esplicitati, ma che hanno trovato a tutt'oggi solo risposte parziali.

La **Federazione Italiana Malattie Rare UNIAMO FIRM Onlus** supporta il Progetto EUROPLAN 2008-2011, il progetto europeo per lo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare, che si prefigge i seguenti obiettivi:

1. descrivere le iniziative prese dagli Stati membri in merito alle malattie rare;
2. elencare le priorità e gli interventi da includere nel Piano Nazionale per le Malattie Rare;
3. sviluppare indicatori per monitorare l'implementazione e la valutazione dell'impatto del Piano Nazionale;
4. analizzare le esperienze rilevanti;
5. sviluppare raccomandazioni per lo sviluppo di piani strategici per le malattie rare, incluse guide a carattere metodologico;
6. discutere le raccomandazioni e presentare la "Commissione Comunicazione sulle Malattie Rare" a tutti i portatori d'interessi all'interno della comunità.

Sta lavorando, inoltre, a un progetto congiunto con 11 Enti pubblici, finalizzato alla valutazione del costo socioeconomico del paziente affetto da patologia rara da presentare al Ministero della Salute.

L'Associazione Italiana GIST ha recapitato nel 2009 formale istanza all'Istituto Superiore di Sanità per chiedere l'inclusione del tumore gastrointestinale stromale nell'elenco delle malattie rare, ma la risposta a livello nazionale è stata negativa. Nel 2010 ha formulato medesima proposta alla Regione Sicilia che, pur non riconoscendo ancora il GIST come malattia rara, ha individuato un Centro di Riferimento Regionale e alcuni Centri d'eccellenza. Nel 2011 ha allargato la richiesta alla Regione Sardegna ed Emilia Romagna. L'Associazione ha inoltre portato all'attenzione dell'Agenzia Italiana del Farmaco il problema della non disponibilità dei farmaci off-label, ma ancora senza sviluppi.

L'Associazione Paola per i tumori scheletrici onlus ha raggiunto l'obiettivo di inserire nella Programmazione regionale 2010-2012 un capitolo sulla Rete Oncologica e di ottenere l'impegno del Friuli di definire delle Linee Guida per le neoplasie rare. Attualmente è impegnata al Tavolo negoziale del Piano Oncologico regionale al fine di portare ad attuazione le dichiarazioni d'intenti.

Il professor Paolo Casali, in quanto creatore e responsabile della Rete Tumori Rari operante in Italia, ha offerto la possibilità di integrare tale Rete come risorsa permanente del Sistema Sanitario Nazionale. Il progetto è attualmente fermo alla Commissione Rischio Clinico della Conferenza Stato Regione, dopo aver raccolto il parere favorevole della Conferenza degli Assessori.

Come ormai ribadito anche in autorevoli ambiti legislativi europei e confermato dall'esperienza nel campo delle malattie rare, la Rete può essere considerata il modello operativo e organizzativo più efficace nel fornire i servizi e il supporto necessario ai pazienti affetti da patologie oncologiche non frequenti.

La **Rete Tumori Rari (RTR)**, attiva in Italia dal 2003, si avvale di una collaborazione permanente tra centri clinici, distribuiti su tutto il territorio nazionale, per il miglioramento dell'assistenza ai pazienti affetti da un tumore raro solido dell'adulto.

L'operatività raggiunta dalla **RTR** dimostra che la collaborazione basata sull'utilizzo di strumenti telematici nel campo dei tumori rari è fattibile consentendo di formalizzare i servizi indispensabili a una rete clinica telematica, certificarli nell'ambito di un sistema di qualità e quantificarne i costi.

La Rete Tumori Rari persegue i seguenti obiettivi:

- affrontare la condivisione di casi clinici con strumenti telematici;
- uniformare i percorsi diagnostico-terapeutici;
- razionalizzare l'accesso alle risorse esistenti sul territorio nazionale;
- incentivare la ricerca clinica.

Lavorare in rete sui tumori rari serve anche e soprattutto ai Centri e alle strutture oncologiche periferiche: l'apertura in rete dei Centri di eccellenza comporta il vantaggio di una minore migrazione sanitaria e di un minore razionamento implicito delle risorse (in rapporto alle liste di attesa). Gli stessi Centri di eccellenza dovrebbero lavorare in rete, così da realizzare economie di scala su risorse ad alta tecnologia che in tal modo possono trattenere il paziente invece che perderlo, riducendo il diffuso fenomeno della migrazione sanitaria.

8. OBIETTIVI DA PROMUOVERE

- 1. Inserire i tumori rari all'interno della Rete Nazionale delle Malattie Rare, prevedendo l'istituzione di Centri regionali di riferimento per medici e pazienti, che possano assolvere a specifiche funzioni:**
 - a) fungere da collettori di tutte le informazioni;
 - b) contribuire all'avanzamento della ricerca;
 - c) evitare che le persone affette da tumore raro, pazienti dalla vita fragile e dai rischi altissimi, siano costrette alla disomogeneità del trattamento e condannate ad essere solo anonimi "malati cronici", senza speranza di cura né di guarigione.
2. Promuovere il riconoscimento di malattia rara per i tumori rari non solo a livello nazionale ma anche in ambito regionale sul modello di quanto è avvenuto per i GIST inseriti nell'elenco stilato dalla Regione Toscana (Parere n. 39 dell'8 giugno 2010), nonché della decisione della Regione Siciliana che nell'aprile 2011, con un Decreto ha riconosciuto alcuni Centri d'eccellenza siciliani per la diagnosi e il trattamento dei GIST, nominando il Policlinico "Giaccone" di Palermo Centro di riferimento regionale.
3. **Accelerare le procedure di approvazione a livello regionale al fine di velocizzare l'inserimento e la disponibilità dei farmaci orfani per le neoplasie rare, tramite il loro inserimento automatico nei Prontuari terapeutici ospedalieri territoriali regionali.**
4. **Recepire integralmente le indicazioni dell'EMA riguardo le designazioni di Orphan Drug prodotte in Europa.**
5. **Favorire l'iter parlamentare del Disegno di Legge n. 52/2008 (Incentivi alla ricerca e accesso alle terapie nel settore delle malattie rare) che prende il nome dal suo ideatore, il senatore Tomassini.**

Il DDL giace presso la XII Commissione ormai da 4 anni e si propone di:

- favorire la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie da parte delle aziende e centri di ricerca operanti in Italia;
- garantire la disponibilità delle cure e l'immediato accesso ai nuovi farmaci da parte dei cittadini italiani portatori di malattie rare. E prevede tra l'altro:
- la creazione di fondo nazionale integrativo per la ricerca, lo sviluppo e l'accesso dei pazienti ai medicinali orfani finanziato con il 20% delle quote versate dalle industrie per le procedure di registrazione e variazione dei prodotti medicinali;
- l'inserimento automatico dei farmaci orfani nei prontuari terapeutici ospedalieri e regionali in modo da guadagnare mesi per l'accesso alle terapie, a vantaggio dei pazienti.

9. INTERPELLANZE E DISEGNI DI LEGGE SULLE MALATTIE RARE

1. Relazione Tomassini, Disegno di legge n. 52, Senato della Repubblica, XVI legislatura, "Incentivi alla ricerca e accesso alle terapie nel settore delle malattie rare. Applicazione dell'art. 9 Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio, 16 dicembre 1999"
2. Interpellanza Bianchi, Bosone, Senato, XVI Legislatura, atto n. 3-00610, 11 marzo 2009, seduta n. 170
3. Interpellanza Belisario, Pedica, Senato, XVI Legislatura, atto n. 2-00311, 22 febbraio 2011, seduta n. 506
4. Interpellanza e interrogazione Bosone e Pedica, Risposta presidente Roccella, XVI Legislatura, resoconto sommario seduta n. 569
5. Testi a fronte dei disegni di legge AA.SS. nn. 7, 52, 146, 727, 728 e 743 in materia di farmaci orfani e malattie rare, Senato della Repubblica, XVI Legislatura

Va ricordato che il Disegno di Legge n. 52/2008 che prende il nome dal suo ideatore, senatore Tomassini, è in grado di determinare un'apprezzabile inversione di tendenza ma è ormai arenato e giace presso la XII Commissione ormai da 4 anni

Proposta integrata del gruppo di lavoro

1. I TUMORI “RARI”

I tumori rari sono malattie rare. Quindi potrebbero essere definiti secondo gli stessi criteri in uso per le malattie rare. La normativa dell'Unione Europea sui “farmaci orfani” considera queste ultime come le malattie che abbiano una prevalenza $<50/100.000$. In tal modo, i tumori rari sarebbero il 20-30% dei nuovi casi di tumore maligno.

Vi sono però alcuni motivi per assumere l'incidenza, più che la prevalenza, quale indicatore di frequenza sulla base del quale definire la soglia di “rarietà” per un tumore.

In pratica, la prevalenza è sensibile non solo alla frequenza di una neoplasia, ma anche alla sua attesa di sopravvivenza. Dal momento che esistono grandi differenze tra i diversi tipi di tumori nell'attesa di sopravvivenza, la prevalenza diventa poco rappresentativa della reale frequenza di una neoplasia. Infatti, tumori frequenti a bassa attesa di sopravvivenza hanno una bassa prevalenza, così da risultare apparentemente “rari”, mentre altri, a bassa frequenza ma con una elevata attesa di sopravvivenza, hanno una elevata prevalenza, così da risultare apparentemente “frequenti”. Viceversa, l'incidenza fornisce un'informazione molto più utile, perché, nei tumori, i carichi assistenziali sono concentrati in intervalli di tempo definiti (di solito a ridosso della prima diagnosi, e nelle fasi di malattia avanzata e terminale, più che su tutto l'arco di durata della malattia).

Per questo, il progetto di ricerca RARECARE, finanziato nell'ambito del *Framework Project 7* dell'Unione Europea, ha proposto una definizione di rarità basata su una soglia di incidenza a $6/100.000/anno$. Questo è stato il risultato di un processo di consenso nella comunità europea degli oncologi. Ne è derivata una “lista” dei tumori rari, recentemente pubblicata (*European Journal Cancer* 2011;47:2493) e disponibile sul sito web del progetto (www.rarecare.eu).

Si tratta di una lista a quattro strati, il più profondo dei quali corrisponde alla Classificazione delle Malattie per l'Oncologia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. I livelli “2” e “1” corrispondono poi a entità clinicamente rilevanti, rispettivamente, di minore e maggiore “ampiezza”.

Esse vengono poi raggruppate in grandi “famiglie” di tumori.

In pratica, seguendo la lista di RARECARE, le seguenti famiglie di tumori possono essere considerate “rare” (in parentesi vengono riportate le entità nosologiche “ampie” che le compongono):

- **tumori pediatrici;**
- **melanoma delle mucose e dell’uvea;**
- tumori rari della cute (**tumori maligni degli annessi cutanei**);
- tumori rari del torace (**mesotelioma, timoma**);
- tumori rari urogenitali (**tumore maligni del pene, dell’uretra, dell’uretere**);
- tumori rari dell’apparato genitale femminile (**tumori maligni non epiteliali dell’ovaio, della vagina, della vulva, trofoblastici**);
- tumori germinali maschili (**tumori maligni del testicolo, germinali extragonadici**);
- tumori (**neuro**)**endocrini;**
- tumori maligni delle ghiandole endocrine;
- tumori maligni del sistema nervoso centrale (**tumori gliali, tumori non gliali**);
- sarcomi (**inclusi i tumori stromali gastrointestinali**);
- tumori rari dell’apparato digerente (**tumori epiteliali maligni dell’intestino tenue, dell’ano, della colecisti e delle vie biliari**);
- tumori rari della testa e del collo (**tumori maligni dei seni nasali e paranasali, del rinofaringe, delle ghiandole salivari, dell’orofaringe, del cavo orale, del bulbo oculare e annessi, dell’orecchio medio**);
- neoplasie ematologiche rare (**leucemie acute mieloidi, leucemie linfoblastiche acute, leucemia mieloide cronica, sindromi mielodisplastiche, neoplasie istiocitiche e a cellule dendritiche**).

Questa lista potrebbe essere assunta come uno strumento operativo ragionevole per l’introduzione di nuove misure regolatorie e normative in tema di “tumori rari”. La definizione proposta da RARECARE, basata sull’incidenza a 6/100.000/anno, conduce a considerare “rari” il 10-20% dei nuovi casi di tumore. Essa è dunque più conservativa rispetto alla definizione corrente, basata sulla prevalenza, che, come detto, considera rari il 20-30% dei nuovi casi di tumore.

Va da sé che il criterio nosografico convenzionale non è l’unico con cui si possono suddividere le presentazioni cliniche della malattia oncologica. Così, per esempio, il carcinoma della mammella maschile è assolutamente raro, come pure alcune neoplasie epiteliali a sede “frequente”, ma rare in età giovanile.

Inoltre, la partizione in “famiglie” di tumori non considera suddivisioni istopatologiche che in realtà possono avere una grande importanza clinica: un esempio tipico è quello dei linfomi, che non sono rari come gruppo nel suo complesso ma i cui sottogruppi potrebbero essere considerati tutti rari. Anche nella prospettiva regolatoria e normativa, occorrerebbe non dimenticare mai una tale complessità. In realtà, molte problematiche dell’oncologia “personalizzata”, cioè dell’oncologia clinica verso cui si tende attualmente, sono esemplificate dai tumori rari, che dunque possono essere un modello per soluzioni che negli anni futuri potranno essere utilizzate anche per neoplasie più frequenti.

Le seguenti proposte si riferiscono comunque solo ai tumori rari, quali definiti in base alla nosografia convenzionale.

2. IL PROBLEMA DEI TUMORI “RARI”

I tumori rari comportano difficoltà aggiuntive rispetto ai tumori frequenti. La minore frequenza, infatti, determina una minore disponibilità di expertise superspecialistico nel territorio e una minore numerosità delle casistiche cliniche, in particolare dei pazienti candidati a studi clinici prospettici. Ne derivano rischi di disomogeneità nella qualità di cura su popolazione e un difetto di “evidenza”.

Il problema della qualità di cura è in genere affrontato facilitando il riferimento dei pazienti a centri di eccellenza e/o creando reti geografiche collaborative, che rendano disponibile l’expertise dei centri di eccellenza anche al di fuori di essi. In Italia, le reti oncologiche ed ematologiche regionali e la Rete

Tumori Rari (quest'ultima limitatamente ai tumori rari solidi dell'adulto) cercano di affrontare in questo modo le problematiche del riferimento elettivo dei pazienti e della condivisione dell'expertise clinico disponibile.

Il problema del difetto di evidenza in rapporto alla bassa numerosità è in genere affrontato attraverso ampi sforzi collaborativi, anche internazionali, soprattutto per i tumori più rari. Questo non è peraltro sufficiente e inoltre comporta possibili difficoltà in termini di qualità di cura. Un altro ordine di possibili soluzioni risiede nelle metodologie innovative della ricerca clinica, attraverso l'uso di disegni di studio alternativi, di end-point surrogati, di approcci bayesiani alla combinazione delle evidenze disponibili (oltre che al disegno ed all'analisi dei singoli studi). La *European Society for Medical Oncology* (ESMO) ha lanciato un'iniziativa europea "multi-stakeholder" che è attualmente in corso e che ha previsto, nel febbraio 2012, un incontro di consenso sulla metodologia della ricerca clinica nei tumori rari (www.rarecancers.eu). Resta, al momento, un potenziale "difetto di evidenza" nell'ambito delle malattie rare, e dei tumori rari, che rappresenta un potenziale fattore di discriminazione ai danni dei pazienti con tumore raro.

Occorrono quindi dei criteri, sia normativi sia scientifici, specifici per i pazienti con tumore raro, se si vuole evitarne la discriminazione nell'accesso alle cure, con particolare riferimento ai nuovi farmaci che oggi si rendono disponibili e che spesso trovano proprio nei tumori rari dei potenziali bersagli sensibili.

Una serie di normative che ha rappresentato una grande conquista della comunità delle malattie rare è quella che si riferisce ai farmaci "orfani". L'Unione Europea prevede una serie di facilitazioni per lo sviluppo dei farmaci con indicazione nelle malattie rare, essenzialmente rappresentate da incentivi alle aziende farmaceutiche che sviluppino nuovi farmaci in malattie rare, cioè in malattie a basso mercato e dunque a limitato vantaggio economico. Se questo ha certamente determinato lo sviluppo di molti farmaci oncologici anche in indicazioni rare, vi è tuttavia un limite concettuale nelle normative sui farmaci orfani. In pratica, il vantaggio che esse comportano vale essenzialmente a condizione che il farmaco ottenga l'approvazione regolatoria.

Inoltre, sempre più il problema attuale dei nuovi farmaci nell'Unione Europea è rappresentato dal divario fra approvazione regolatoria centralizzata (da parte dell'EMA) e rimborsabilità a livello nazionale, ed anche regionale. In altri termini, il difetto di evidenza, intrinseco ai tumori rari, potrebbe tradursi in un "rischio registrativo" percepito come elevato dall'azienda, a prescindere dalle facilitazioni che eventualmente si avrebbero in caso di registrazione, e comunque in un rischio di "non rimborsabilità" anche dopo l'eventuale registrazione in molti Paesi europei. Tutto questo fa sì che lo sviluppo di alcuni farmaci con potenziale indicazione in tumori rari, soprattutto quelli "molto rari", sia comunque limitato, nonostante le normative sui farmaci orfani.

Le tre proposte operative che esamineremo trovano un riferimento nel Piano Oncologico Nazionale 2010-2012. Una proposta preliminare riguarda l'inclusione dei tumori rari all'interno delle malattie rare, che allineerebbe l'Italia a quanto accade in tutti i Paesi europei. Occorre inoltre considerare possibili correttivi sull'uso "off-label" e sull'uso "compassionevole" dei farmaci orfani nei contesti normativi dei singoli sistemi sanitari nazionali o regionali.

PROPOSTA 1: INSERIMENTO DEI TUMORI RARI NELL'ELENCO NAZIONALE DELLE MALATTIE RARE

PROPOSTA

I tumori rari della Lista di RARECARE dovrebbero essere inclusi nell'Elenco Nazionale delle Malattie Rare.

RAZIONALE

In Italia, è in uso un Elenco delle Malattie Rare, che fu istituito ai sensi del Decreto Ministeriale 279/2001 (“Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie”), che attua il Decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124.

Questo Elenco esclude sostanzialmente i tumori. Infatti, la sezione n. 2, sui Tumori, include solo due tumori pediatrici (tumore di Wilms e retinoblastoma), una neoplasia come la linfangioleiomiomatosi, quattro condizioni predisponenti (malattia di Cronkhite-Canada, sindrome di Gardner, poliposi familiare e neurofibromatosi). Si tratta di condizioni con implicazioni genetiche importanti.

Al di là di questo comune denominatore, non sembra sussistere alcun motivo per la loro inclusione rispetto all’esclusione della maggior parte degli altri tumori rari, anche utilizzando il criterio adottato per la definizione delle malattie rare, cioè una prevalenza <50/100.000. I tumori rari che vi rientrano, infatti, sono circa il 20-30% dei nuovi casi di tumore maligno.

Del resto, l’EMA, utilizzando rigorosamente la stessa definizione, ha assegnato lo status di farmaco “orfano” a molecole con potenziale indicazione nei seguenti tumori: carcinoma anaplastico della tiroide, carcinoma di Merkel, carcinoma esofageo, carcinoma gastrico, carcinoma midollare della tiroide, carcinoma dell’ovaio, carcinoma pancreatico, carcinoma polmonare a piccole cellule, carcinoma renale, condrosarcoma, epatocarcinoma, colangiocarcinoma, gliomi, leucemia linfatica cronica, leucemia linfoblastica acuta, leucemia mieloide acuta, leucemia mieloide cronica, linfomi non-Hodgkin, malattia di Hodgkin, medulloblastoma, mesotelioma, mielofibrosi, mieloma multiplo, neuroblastoma, osteosarcoma, policitemia vera, sarcomi dei tessuti molli, sindromi mielodisplasiche, tumori neuroendocrini, tumori stromali gastrointestinali. Anche *Orpha.net* (il portale europeo sulle malattie rare), applicando la stessa definizione, riporta tutti i tumori rari fra le malattie rare. È da notare che, come detto, la lista dei tumori rari proposta da RARECARE è meno estensiva, data la definizione più rigorosa di “rarietà” che la sottende.

Ne consegue che non vi è alcuna ragione di principio per l’esclusione dei tumori rari dalle malattie rare. Essa discende verosimilmente dall’originaria intenzione di esentare dal “ticket” i pazienti con malattia rara, laddove tutti i pazienti con tumore maligno già lo erano.

Tuttavia, l’Elenco può essere usato anche con altre finalità, ad esempio per la selezione delle condizioni da includere in bandi di ricerca sulle malattie rare. L’Elenco potrebbe essere usato per altri scopi, quali prospettati nelle altre due proposte di questo documento, sull’uso “off-label” e sull’uso “compassionevole” dei farmaci.

Ovviamente, decisioni specifiche su questi ambiti potrebbero ben valere solo su alcune delle condizioni patologiche dell’Elenco, non necessariamente su tutte. Perlomeno, tuttavia, verrebbe sancito anche in Italia il principio che i tumori rari appartengono all’ambito delle malattie rare.

PROPOSTA 2: USO “COMPASSIONEVOLE” DEI FARMACI ONCOLOGICI NEI TUMORI RARI

PROPOSTA

Per quanto riguarda i tumori rari, o almeno quelli molto rari, con riferimento alla normativa e alle prassi sull’uso “compassionevole” dei farmaci, si dovrebbe:

- **eliminare il criterio dell’esistenza almeno di studi già conclusi di fase 2;**
- **rivedere il requisito dell’esistenza di un piano di sviluppo del farmaco nell’indicazione in oggetto;**
- **sensibilizzare in maniera più incisiva i Comitati Etici e le Amministrazioni circa la possibilità di utilizzare le procedure d’urgenza, per fare in modo che le terapie siano rese disponibili in tempi ragionevoli.**

RAZIONALE

Secondo il regolamento UE 726/2004 per uso compassionevole dei farmaci si intende la messa a disposizione, per motivi umanitari, di un medicinale **ad un gruppo di pazienti affetti** da una malattia cronica o gravemente invalidante o la cui malattia è considerata potenzialmente letale, e che non possono essere curati in modo soddisfacente con un medicinale autorizzato. Il medicinale in questione deve essere **oggetto di una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio** a norma dell'articolo 6 del regolamento **o essere sottoposto a sperimentazione clinica**.

Nei tumori rari, particolarmente quelli molto rari (ad esempio quelli con incidenza <1/100.000/anno), è difficile generare evidenza di qualsiasi tipo. A volte, è difficile anche l'effettuazione di studi di fase 2. Soprattutto con i farmaci a bersaglio molecolare, può accadere di trovare potenziali indicazioni molto rare, poco suscettibili anche di studi di fase 2, a fronte di meccanismi di azione convincenti. Ovviamente, questo pone la necessità di percorsi regolatori innovativi e di metodologia della ricerca ancor più innovativa.

L'uso "compassionevole", d'altra parte, si riferisce a un utilizzo episodico, a vantaggio del paziente per il quale non sia disponibile l'accesso a uno studio clinico prospettico.

Nei tumori rari, peraltro, i benefici che valgono per i farmaci "orfani" possono non essere sufficienti a motivare l'azienda farmaceutica a uno sviluppo nell'indicazione specifica. Eventualmente, lo stesso uso "compassionevole" potrebbe generare evidenze cliniche preliminari in grado di fornire una tale motivazione. In ogni caso, non esiste possibilità per soggetti diversi dall'azienda di farsi parte attiva nel perseguire la registrazione. Ne risulta la mancanza di ogni meccanismo di tutela del paziente con tumore raro, o molto raro, nel caso l'azienda farmaceutica non intenda perseguire nello sviluppo, o ancora non abbia assunto decisioni al riguardo.

In Italia peraltro non esiste al momento una norma specifica sull'uso "compassionevole", di farmaci non ancora registrati: il testo a cui si fa riferimento è il Decreto Min. Salute dell'8 maggio 2003, (**Uso Terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica**), pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 173 del 28 luglio 2003.

Tale regolamento è da interpretare come decreto per protocolli di uso allargato. Per tale motivo viene richiesto un piano di sviluppo o che il prodotto sia in uso nell'indicazione. Questo requisito appare come un ulteriore fattore di potenziale discriminazione dei pazienti portatori di tumore raro.

Attraverso questa normativa il paziente italiano può comunque avere accesso a farmaci innovativi privi dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Questa normativa può ben rappresentare, quindi, un meccanismo di parziale tutela del paziente "attuale" con tumore raro. Essa prevederebbe anche la fornitura gratuita da parte dell'azienda farmaceutica. Non vi sono quindi oneri per il Servizio Sanitario Nazionale. Essa prevede inoltre l'approvazione da parte di un Comitato Etico indipendente e la registrazione prospettica dei dati. Quindi, si è in presenza di requisiti simili a quelli di uno studio clinico.

Questo è il motivo principale per non restringere l'uso "compassionevole" oltre quelli che sarebbero i limiti di uno studio di fase 2, cioè: la disponibilità di sufficienti dati di sicurezza; l'approvazione di un Comitato etico; l'esistenza di un consenso informato adeguato (valutato dal Comitato stesso); la gratuità del farmaco per il Servizio Sanitario Nazionale; una registrazione prospettica dei dati. In questi termini, la necessità di studi già conclusi almeno di fase 2, per quanto riguarda l'uso "compassionevole", rappresenta un potenziale fattore di discriminazione dei pazienti con tumore raro in assenza di una qualsiasi necessità etico-clinica e/o economica.

Al contrario si propone di prevedere come premessa, per l'uso "compassionevole", che la fase 1 sia completata e che siano in corso studi di fase 2 relativamente ad altre patologie. Oltre a ciò, è necessario prevedere l'obbligo di pubblicazione dei dati raccolti anche su tossicità ed efficacia.

Allo scopo di non compromettere e/o inficiare il potenziale beneficio della terapia, inoltre, è utile adoperarsi al massimo per rimuovere le possibili cause che potrebbero originare ritardi temporali

nell'inizio della cura farmacologica: per esempio, sensibilizzando maggiormente i Comitati Etici ad utilizzare procedure d'urgenza in tutti i centri clinici di cura coinvolti.

Va peraltro evidenziato che il Reg. 726/2004/UE, recita in premessa al punto 33 "Per rispondere in particolare alle legittime aspettative dei pazienti e tenere conto dell'evoluzione sempre più rapida della scienza e delle terapie, occorrerebbe istituire procedure di valutazione accelerate dei medicinali che presentano un forte interesse terapeutico e *procedure di autorizzazione temporanea*, a condizioni rivedibili annualmente. Nel campo dei medicinali per uso umano occorrerebbe inoltre seguire, ogniqualvolta ciò sia possibile, un approccio comune in materia di criteri e condizioni per l'uso compassionevole di nuovi medicinali nell'ambito delle legislazioni degli Stati membri."

In questa prospettiva, relativamente all'uso "compassionevole" dei farmaci e, nello specifico, al requisito dell'esistenza di un piano di sviluppo, il Gruppo di lavoro sui tumori rari o altro soggetto equivalente potrebbe indubbiamente proporsi come promotore di iniziative di collaborazione sistematizzata multicentrica che possano produrre evidenze scientifiche e farsi garante dell'appropriatezza d'uso.

La discussione delle modalità attraverso cui realizzare tali collaborazioni nell'ottica della raccolta di evidenze e del monitoraggio della salute dei pazienti potrebbe peraltro essere utile anche in riferimento a quanto proposto per i farmaci "off-label".

PROPOSTA 3: USO "OFF-LABEL" DEI FARMACI ONCOLOGICI NEI TUMORI RARI

PROPOSTA

Per quanto riguarda i tumori rari, o almeno quelli molto rari, con riferimento alla normativa e alle prassi sull'uso "off-label" dei farmaci registrati in Italia per altre indicazioni, occorrerebbe:

- **eliminare il criterio della prescrivibilità solo in presenza di dati derivanti almeno da studi di fase 2, quale introdotto dalla Legge Finanziaria 2007 e Provvedimento Commissione Unica del Farmaco 20 luglio 2000, art. 1;**
- **prevedere la possibilità del rimborso del farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale, a fronte di:**
 - **prevedere l'inserimento anche delle indicazioni "rare" negli Elenchi di AIFA ai sensi della Legge 648/96;**
 - **erogazione esclusivamente presso centri di riferimento per i tumori rari individuati su base regionale;**
 - **approvazione da parte di un'autorità sanitaria, limitatamente al primo utilizzo in una determinata indicazione;**
 - **approvazione da parte del Comitato etico dell'istituzione, limitatamente al primo utilizzo in una determinata indicazione;**
 - **registrazione prospettica dei dati clinici, con "pubblicazione" di tutti i casi almeno su siti web appositi a scadenze almeno annuali;**
 - **segnalazione ad AIFA ed alla Regione di appartenenza dell'Istituzione e del paziente, anche ai fini di un monitoraggio costante della spesa farmaceutica indotta ed assunzione di provvedimenti limitativi generali sulle singole indicazioni in presenza di criticità, oltre che della formulazione di proposte di aggiornamento degli Elenchi di AIFA ai sensi della Legge 648/96;**
- **sensibilizzare in maniera più incisiva i Comitati Etici e le Amministrazioni a fare ricorso a procedure d'urgenza, facendo in modo che le terapie siano rese disponibili in tempi ragionevoli.**

USO OFF-LABEL “INDIVIDUALE” DEI FARMACI ONCOLOGICI NEI TUMORI RARI

Le considerazioni e le proposte relative all’uso “off-label” dei farmaci oncologici nei tumori rari secondo la legge 648 possono essere estese anche all’uso individuale dell’“off-label”, sotto la diretta responsabilità del medico, sulla base della Legge 94/98 (Legge Di Bella). Anche in questo caso, le indicazioni molto rare risultano penalizzate rispetto alla possibilità dell’uso “off-label” e sono oggettivamente escluse dalla pratica clinica.

La comunità oncologica dovrebbe quindi individuare le indicazioni che risultino conformi a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

RAZIONALE

Le motivazioni ricordate a supporto dell’uso “compassionevole” nei tumori rari, particolarmente quelli molto rari anche in assenza di studi di fase 2, valgono ovviamente anche per l’uso “off-label”. È vero tuttavia che l’uso “off-label”, contrariamente all’uso “compassionevole”, comporta oneri per il Servizio Sanitario Nazionale. È dunque logico prevedere restrizioni aggiuntive rispetto all’uso “compassionevole”, che è senza oneri. Si ritiene quindi che sarebbe ragionevole subordinare l’utilizzo “off-label”, oltre che all’autorizzazione da parte di un Comitato etico e a un consenso informato adeguato, alla effettuazione presso centri di riferimento riconosciuti dalle Regioni e anche alla segnalazione dei casi all’autorità sanitaria regionale e a quella regolatoria nazionale. Inoltre, i dati dovrebbero essere esaustivamente “pubblicati”, ad esempio su un sito web predisposto da AIFA o da altra istituzione.

Gli Elenchi predisposti da AIFA, con la collaborazione della comunità oncologica, dei farmaci di uso “consolidato”, erogabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale ai sensi della Legge 648/96, tendono a non comprendere le indicazioni molto rare. La Legge Finanziaria del 2007 tendeva infatti a vietare, essenzialmente, l’uso “diffuso e sistematico” di farmaci “off-label”. Per le condizioni molto rare tale uso non si dovrebbe porre per definizione. Tuttavia la validità di questa assunzione è poco definita e in ogni caso in un centro di riferimento per un determinato tumore raro l’uso “off-label” di un farmaco potrebbe essere visto esattamente come “sistematico”. Occorrerebbe quindi uno sforzo condiviso con la comunità oncologica per individuare anche le indicazioni “consolidate” che si riferiscano a condizioni molto rare. Come per l’uso “compassionevole” di cui al precedente capitolo, allo scopo di non compromettere e/o inficiare il potenziale beneficio della terapia, sarebbe inoltre utile adoperarsi al massimo per rimuovere le possibili cause che potrebbero originare ritardi temporali nell’inizio della cura farmacologica: per esempio, sensibilizzando maggiormente i Comitati Etici ad utilizzare procedure d’urgenza in tutti i centri clinici di cura coinvolti.

Resta inoltre da valutare la possibilità che almeno sui tumori rari un eventuale studio promosso da enti di ricerca no profit possa essere usato a fini registrativi purché l’azienda compri il database.

L’AIFA dovrebbe esplicitamente promuovere l’uso di tali farmaci nell’ambito di sperimentazioni no profit, sottolineando il valore aggiunto di un impiego controllato in alternativa al loro uso episodico con modalità diverse definite non da protocolli ben definiti ma dalla singola iniziativa dei vari centri clinici.

Al fine di evitare discriminazioni d’accesso ai farmaci orfani, oltre ai fattori correttivi sopra indicati, sull’uso “off-label” e sull’uso “compassionevole”, andrebbe considerata la possibilità di intervenire per ridurre alcuni fattori di distorsione collegati ai sistemi di rimborsabilità dei farmaci. Per esempio, andrebbero evitati i Prontuari terapeutici per i farmaci orfani.

Bisognerebbe inserire d’ufficio i farmaci orfani per tumori rari nella lista dei farmaci in compensazione sia interregionale che intraregionale (file F) per agevolare l’accesso dei pazienti, rimuovendo discriminazioni legate a modalità di rimborso. La Regione/ASL di residenza del paziente sarebbe così obbligata al rimborso e chi eroga il farmaco avrebbe garanzia di rimborso.

CONCLUSIONI

L'inserimento dei tumori rari fra le malattie rare è un presupposto doveroso di qualsiasi ulteriore provvedimento specifico. Esso allineerebbe l'Italia all'Europa.

Dopodiché, a fronte di un Elenco finalmente comprensivo dei tumori rari, si potrebbe pensare ad alcuni provvedimenti specifici. Questa proposta ne ha riportati due, nel campo dell'accesso ai farmaci "orfani", con riferimento all'uso "off-label" e all'uso "compassionevole".

Con particolare riferimento a quest'ultimo, non vi è davvero alcun motivo per proseguire una condotta di potenziale, grave discriminazione dei pazienti con tumori rari, senza alcuna ragione etico-clinica o economica.

Di certo, l'uso "off-label" richiederebbe una disciplina, essenzialmente rappresentata dall'effettuazione solo presso centri di riferimento e dalla segnalazione all'autorità regolatoria e sanitaria, a parte le garanzie usuali che valgono negli studi clinici.

In questo modo, sia l'uso "off-label" che l'uso "compassionevole" potrebbero addirittura generare evidenza, cosa preziosa nel campo dei tumori rari.

Indubbiamente, si tratterebbe di provvedimenti limitati. Essi tuttavia sono urgenti e darebbero un segnale importante alla comunità dei pazienti con tumori rari. Percorsi più definitivi dovrebbero riguardare l'iter regolatorio dell'approvazione dei nuovi farmaci e, più in generale, la generazione di evidenza con metodologie innovative.

Di questo si sta occupando la comunità clinica e dei pazienti in Europa. Nel loro ambito, l'Italia è parte di questa tensione verso la diminuzione delle disomogeneità nella qualità di cura. Dovrebbe cominciare a dimostrare di esserlo anche dal punto di vista regolatorio e normativo, perlomeno su alcuni aspetti più urgenti e quotidiani.