

**NUOVI FARMACI: NUOVE SPERANZE?**  
**L'incertezza della prognosi**

*Francesco Perrone*

Istituto Nazionale Tumori  
Napoli

# Questo invito mi ha...

- Stimolato
  - In particolare per il formato “ibrido”, non-solo-medici, che può essere molto più fertile del parlarsi tra medici
- Preoccupato
  - Quando tardivamente ho riflettuto al fatto che io non sono un esperto della materia, se non in senso lato
- Costretto a riflettere di più, a mettere ordine in una serie di pensieri destrutturati
  - Questa è una cosa buona, quindi grazie

## Malattia [ [modifica](#) | [modifica wikitesto](#) ]

---

Nell'agosto 2015, all'età di 90 anni, Carter annuncia di essere malato di cancro al cervello ([melanoma](#) con [metastasi](#) al cervello e al fegato) e di aver iniziato un trattamento di [radioterapia](#) e di doversi sottoporre a [chirurgia](#). Successivamente, nonostante l'iniziale gravità della prognosi (sopravvivenza media di 4-5 mesi<sup>[9]</sup>), il 6 dicembre annuncia la sua guarigione in seguito alla radioterapia e ad una sperimentale [immunoterapia](#).<sup>[10][11]</sup>



# Scaletta

- Perché **pro(g)nosticare**
- Se ci riusciamo e se serve
- Se e quanto i **nuovi farmaci** servono
- Riflessioni finali

# Perché pro(g)nosticare

- Per rispettare le persone malate
  - Comunicando correttamente
    - Non creare illusioni
    - Non anticipare la dinamica del lutto
  - Consentendogli di programmare quello che possono/vogliono fare
  - Consentendogli di evitare le cure inutili (casomai dannose) e di accedere, invece, a quelle utili

# Perché pro(g)nosticare

- Per rispettare noi medici e la nostra professione
  - Decidendo che cosa proporre/non proporre di terapeutico (specifico/palliativo) a ragion veduta
  - Non cadendo in un irragionevole accanimento o nichilismo
- Per rispettare la legge
  - Da ultimo il disegno da poco approvato alla Camera...
  - Ma non solo

# Scaletta

- Perché **pro(g)nosticare**
- **Se ci riusciamo e se serve**
- Se e quanto i **nuovi farmaci** servono
- Riflessioni finali

# Se ci riusciamo e se serve

- Sì, ci riusciamo
- Esistono score/indici/scale/sistemi
  - più o meno semplici/complicati
  - più o meno validati in differenti condizioni cliniche (cancro/non-cancro, UTI/nonUTI ...)
  - che sono in grado di predire la prognosi
  - la letteratura è ricca, anche troppo





Available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

ScienceDirect

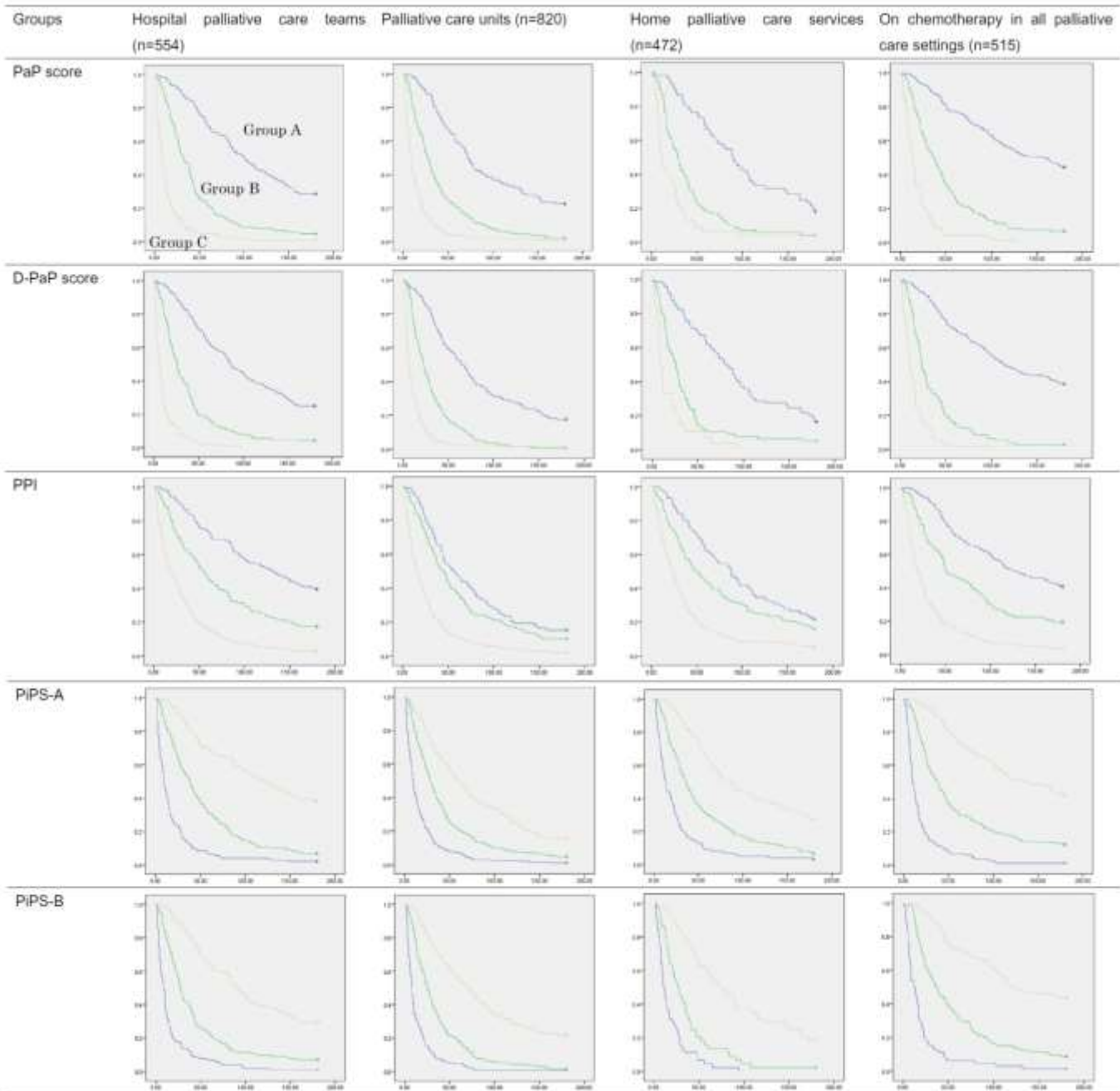
journal homepage: [www.ejcancer.com](http://www.ejcancer.com)



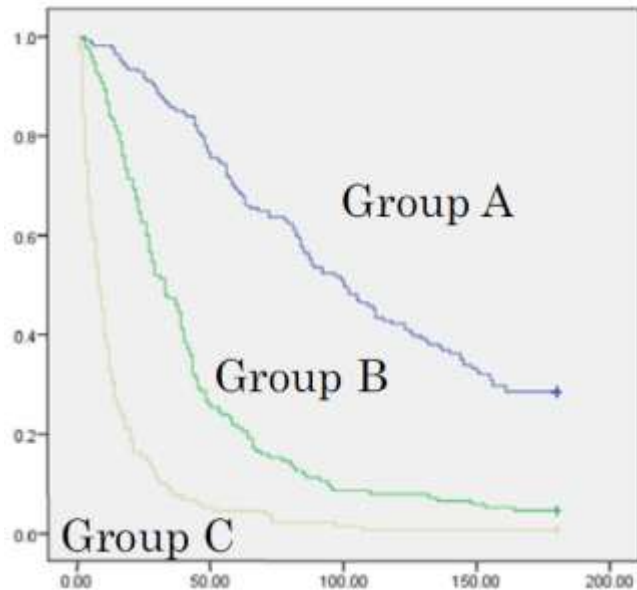
## Survival prediction for advanced cancer patients in the real world: A comparison of the Palliative Prognostic Score, Delirium-Palliative Prognostic Score, Palliative Prognostic Index and modified Prognosis in Palliative Care Study predictor model



Mika Baba<sup>a,\*</sup>, Isseki Maeda<sup>b</sup>, Tatsuya Morita<sup>c</sup>, Satoshi Inoue<sup>d</sup>, Masayuki Ikenaga<sup>e</sup>, Yoshihisa Matsumoto<sup>f</sup>, Ryuichi Sekine<sup>g</sup>, Takashi Yamaguchi<sup>h</sup>, Takeshi Hirohashi<sup>i</sup>, Tsukasa Tajima<sup>j</sup>, Ryohei Tataru<sup>k</sup>, Hiroaki Watanabe<sup>l</sup>, Hiroyuki Otani<sup>m,n</sup>, Chizuko Takigawa<sup>o</sup>, Yoshinobu Matsuda<sup>p</sup>, Hiroka Nagaoka<sup>q</sup>, Masanori Mori<sup>r</sup>, Yo Tei<sup>d</sup>, Shuji Hiramoto<sup>s</sup>, Akihiko Suga<sup>t</sup>, Hiroya Kinoshita<sup>f</sup>



# Ma bisogna capirsi



- Queste sono stime medie
- Se comunicate come “informazione precisa” al singolo paziente, sbaglieremo nella stragrande maggioranza dei casi
- Produrremo l’effetto opposto a quello auspicato
- ...
- Perché cadiamo in questo errore?

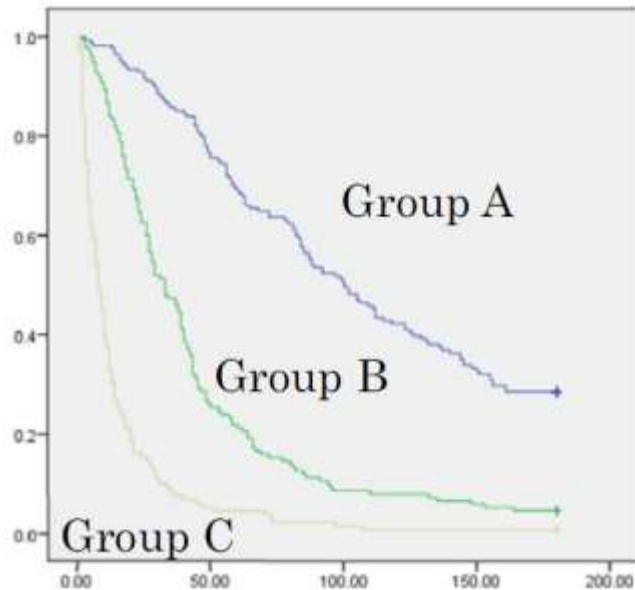
## Malattia [ [modifica](#) | [modifica wikitesto](#) ]

---

Nell'agosto 2015, all'età di 90 anni, Carter annuncia di essere malato di cancro al cervello ([melanoma](#) con [metastasi](#) al cervello e al fegato) e di aver iniziato un trattamento di [radioterapia](#) e di doversi sottoporre a [chirurgia](#). Successivamente, nonostante l'iniziale gravità della prognosi ([sopravvivenza media di 4-5 mesi<sup>\[9\]</sup>](#)), il 6 dicembre annuncia la sua guarigione in seguito alla radioterapia e ad una sperimentale [immunoterapia](#).<sup>[10][11]</sup>

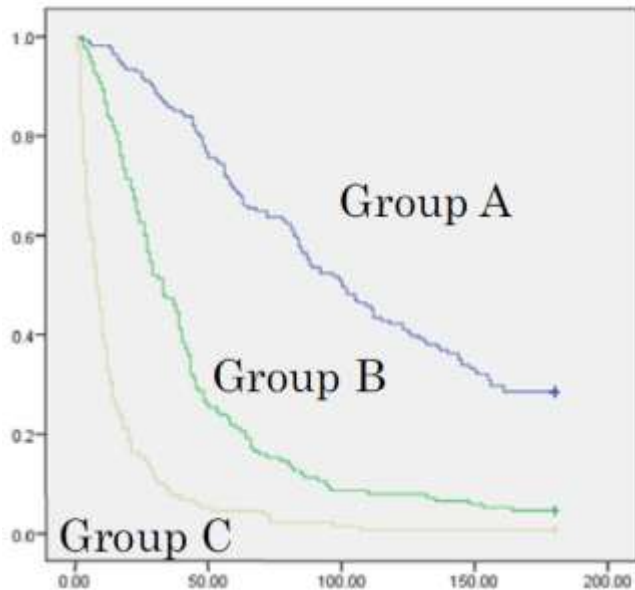


# Servono come strumento



- Per produrre linee guida
- Per pianificare l'organizzazione delle strutture sanitarie
- Per valutare se è ragionevole o no proporre ad un paziente una sperimentazione clinica
- Per orientare il medico e fargli “aggiustare il tiro” della proposta terapeutica

# Nel dialogo tra paziente e medico



- Andrebbero utilizzate in una ottica funzionale (più umana e meno prona all'errore)
- “Che cosa è (ir)ragionevole che io paziente faccia (che io medico prescriva) alla luce della stima media di aspettativa di vita?”
- Non facile

# DISEGNO DI LEGGE

*approvato dalla Camera dei deputati il 20 aprile 2017,  
in un testo risultante dall'unificazione dei disegni di legge*

Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento

Art. 1.

*(Consenso informato)*

8. Il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura.

**Dove sono il modo, il tempo ed i luoghi per questa cura?**

# Scaletta

- Perché **pro(g)nosticare**
- Se ci riusciamo e se serve
- Se e quanto i **nuovi farmaci** servono
- Riflessioni finali



# Se e quanto i nuovi farmaci servono

- Tema complesso
- Oltre a pazienti e medici entrano in gioco altri attori: la società civile, l'informazione, il SSN che paga...
- I nuovi farmaci (efficaci) rappresentano solo una parte del progresso delle conoscenze
- Ma che una cosa sia efficace non basta
  - Le cure palliative simultanee a quelle antineoplastiche funzionano, è fuori di dubbio
  - Ma la loro applicazione resta (ampiamente) disattesa
- Ma non sento tanto protestare per questo
  - né si parla di complotti e corruzione

# Al contrario...

## Malattia [\[ modifica | modifica wikitesto \]](#)

---

Nell'agosto 2015, all'età di 90 anni, Carter annuncia di essere malato di cancro al cervello ([melanoma](#) con [metastasi](#) al cervello e al fegato) e di aver iniziato un trattamento di [radioterapia](#) e di doversi sottoporre a [chirurgia](#). Successivamente, nonostante l'iniziale gravità della prognosi (sopravvivenza media di 4-5 mesi<sup>[9]</sup>), il 6 dicembre annuncia la sua guarigione in seguito alla radioterapia e ad una [sperimentale immunoterapia](#).<sup>[10][11]</sup>



# I nuovi farmaci “all’ultima spiaggia”

- Per quanto ne sappiamo fino ad oggi, non funzionano, anche quando sembra che la cosa abbia una logica di tipo scientifico



## Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial

*Christophe Le Tourneau, Jean-Pierre Delord, Anthony Gonçalves, Céline Gavoille, Coraline Dubot, Nicolas Isambert, Mario Camponé, Olivier Trédan, Marie-Ange Massiani, Cécile Mauborgne, Sébastien Armanet, Nicolas Servant, Ivan Bièche, Virginie Bernard, David Gentien, Pascal Jezequel, Valéry Attignon, Sandrine Boyault, Anne Vincent-Salomon, Vincent Servois, Marie-Paule Sablin, Maud Kamal, Xavier Paoletti, for the SHIVA investigators*





## Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial

	Molecularly targeted agent group (n=99)	Treatment at physician's choice group (n=96)
Age (years)	61 (54–69)	63 (54–69)
Sex		
Female	60 (61%)	69 (72%)
Male	39 (39%)	27 (28%)
Previous lines of treatment	3 (2–5)	3 (2–5)

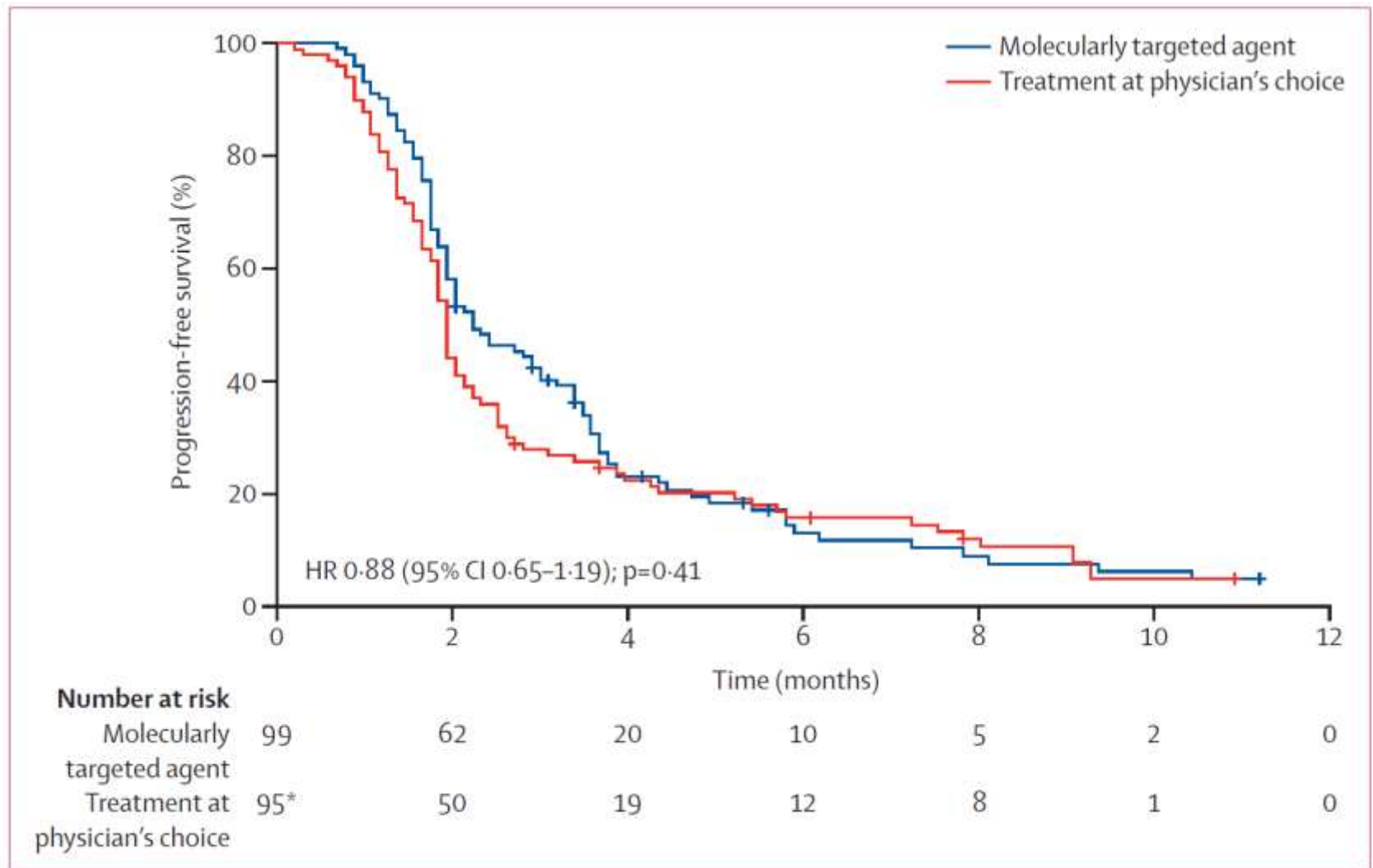


Figure 3: Progression-free survival

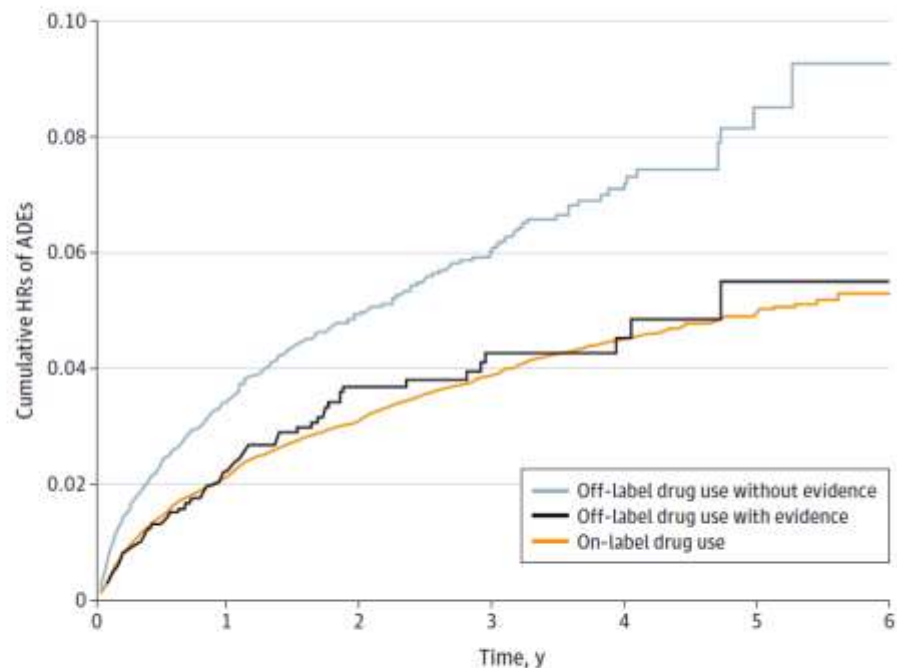
# I nuovi farmaci “all’ultima spiaggia”

- Per quanto ne sappiamo fino ad oggi, non funzionano, anche quando sembra che la cosa abbia una logica di tipo scientifico
- Anzi, possono indurre effetti collaterali in parte imprevedibili e il cui rischio è sicuramente non giustificato alla luce della assenza di probabilità di beneficio

# Association of Off-label Drug Use and Adverse Drug Events in an Adult Population

Tewodros Egualé, MD, PhD; David L. Buckeridge, MD, PhD; Aman Verma, PhD; Nancy E. Winslade, PharmD; Andrea Benedetti, PhD; James A. Hanley, PhD; Robyn Tamblyn, PhD

Figure 3. Cumulative Hazard Ratios (HRs) of Adverse Drug Events (ADEs) According to On-label and Off-label Use With and Without Strong Scientific Evidence



No. at risk							
Off-label drug use without evidence	14 431	6042	3056	1792	894	271	0
Off-label drug use with evidence	3416	1787	995	622	336	97	0
On-label drug use	133 458	70 328	40 458	23 213	12 315	4069	0



# La sperimentazione dei nuovi farmaci

- Ha senso in termini di **beneficio sociale**
  - Il paziente che accetta di entrare in una sperimentazione clinica prova a trasformare il proprio percorso in uno strumento di produzione di conoscenza, utile per chi verrà dopo
- Ha senso in termini di **beneficio personale**
  - L'ammmodernamento della tecnologia di sviluppo farmacologico (*precision medicine*) sta moderatamente ma costantemente modificando la probabilità che il singolo paziente abbia un beneficio

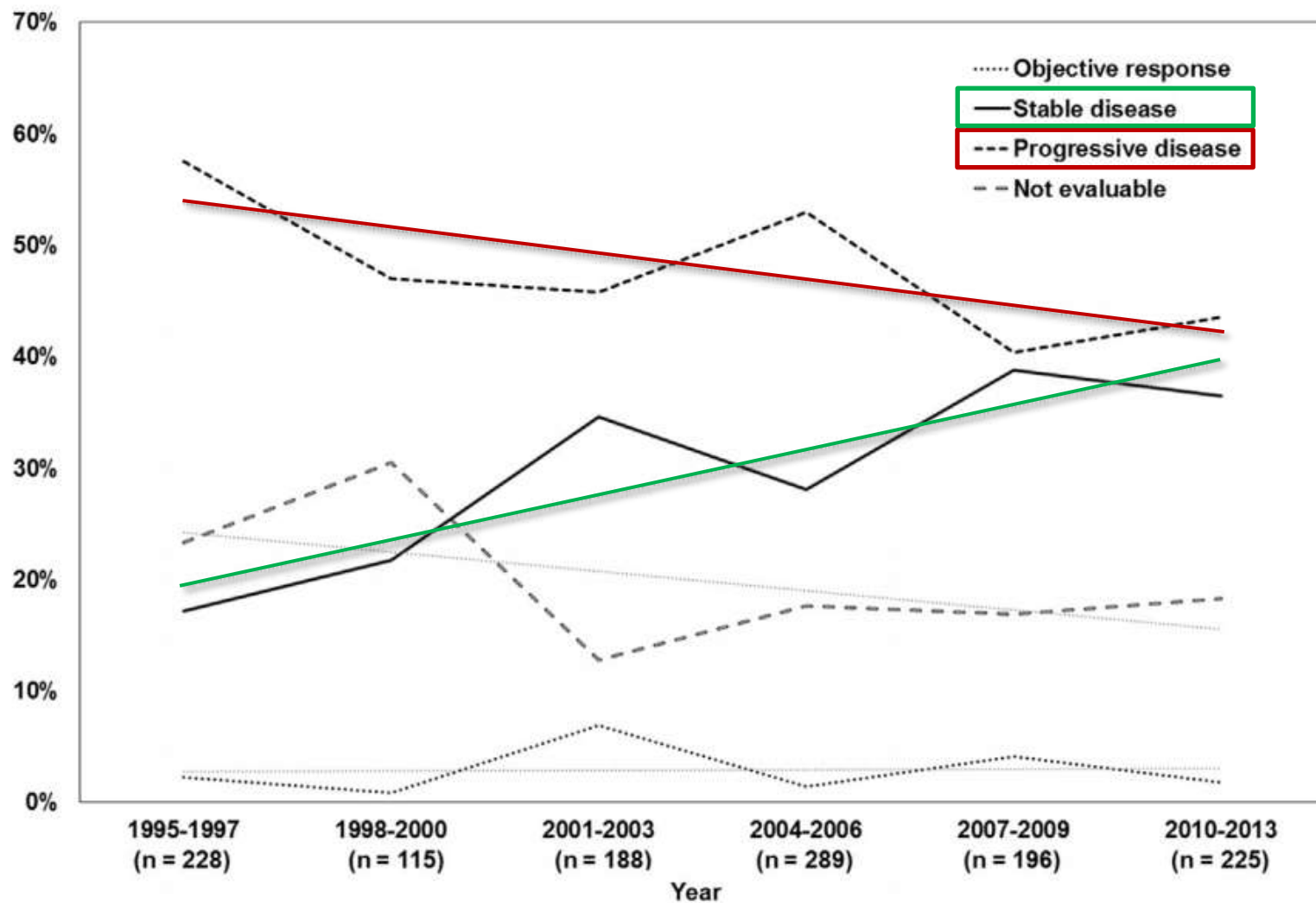


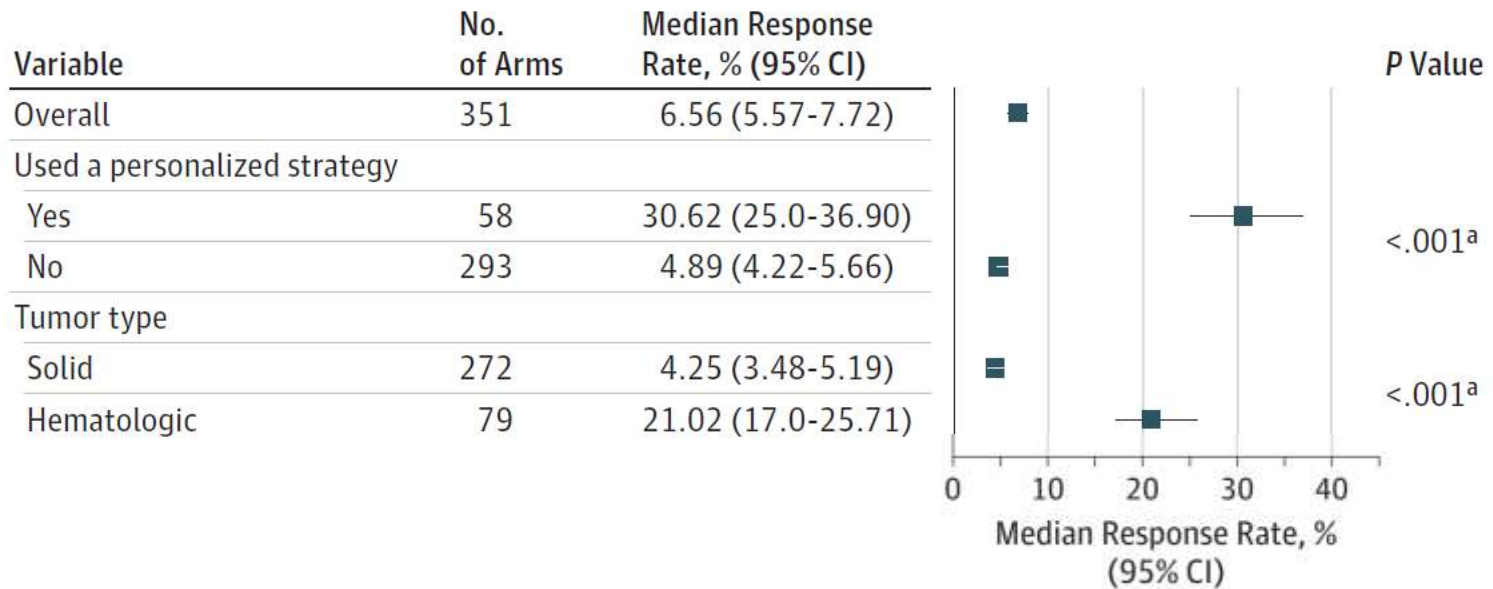
Fig. 2. Trends in best radiological response rates.

# Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms

## A Meta-analysis

Maria Schwaederle, PharmD; Melissa Zhao, BS; J. Jack Lee, PhD; Vladimir Lazar, PhD; Brian Leyland-Jones, MD; Richard L. Schilsky, MD; John Mendelsohn, MD; Razelle Kurzrock, MD

Figure 1. Representation of the Response Rate



# Scaletta

- Perché **pro(g)nosticare**
- Se ci riusciamo e se serve
- Se e quanto i **nuovi farmaci** servono
- **Riflessioni finali**

# Sul “modo” della comunicazione

- L’offerta educativa formale universitaria per gli studenti di medicina sui temi di questo convegno è per lo più molto carente
  - Non si insegna ad ascoltare, né a parlare, né a condividere (nel complesso: rispettare)
  - L’incertezza è considerata un segno del male (mentre la vita vera è una scala di grigi)
  - La morte è considerata solo come fallimento (tralasciando il diritto di tutti a morire con dignità e di conseguenza non fornendo gli strumenti conoscitivi necessari)
- Bisogna cambiare

# Sulle aspettative derivanti dall'innovazione

- Il progresso è multifattoriale e fatto di piccoli passi
- I nuovi farmaci ne rappresentano una parte ma vanno utilizzati in un sistema appropriato e di produzione di conoscenza, che massimizzi il beneficio sia sociale che personale, non come ultima spiaggia
- Aspettarsi o prospettare soluzioni miracolose (diagnostiche o terapeutiche) rappresenta quasi sempre una bufala alla stessa stregua delle sciocchezze sui complotti

# Sul “formato ibrido”

- C'è bisogno di condividere e identificare gli obiettivi comuni
- Diffondere la cultura sui metodi e sui limiti della ricerca
  - rende meno squilibrata la comunicazione
  - contrasta la tendenza alla contrapposizione
- Accendere i riflettori e la coscienza civile sui temi di politica sanitaria può aiutare il sistema
  - potenziamento delle cure palliative
  - difesa del SSN

**Forse anche il tempo speso oggi è tempo di  
cura reciproca tra medici oncologi e la  
collettività**

Grazie per l'attenzione