



ABBATTERE L'EUROPA DELLE DISPARITÀ IN ONCOLOGIA

UN CONTESTO PER AUMENTARE LA SOPRAVVIVENZA E MIGLIORARE LA QUALITÀ
DELLA VITA PER I MALATI ONCOLOGICI EUROPEI

A nome del gruppo di lavoro per l'elaborazione del documento "Europe of Disparities in Cancer" (composto da: Lawler M^{1,2} (presidente), Apostolidis K³, Banks I², Florindi F³, Militaru M³, Price R⁴, Sullivan R⁵, De Lorenzo F³)

¹ Queen's University, Belfast, Regno Unito; ²European Cancer Concord; ³ European Cancer Patient Coalition; ⁴ Associazione Europea dei Farmacisti Ospedalieri; ⁵ King's College, Londra, Regno Unito.

INDICE

1. Introduzione	2
2. L'Europa delle disparità nella cura dei tumori – in cifre.....	2
3. IL RUOLO DELLE disuguaglianze NELLA CURA DEI TUMORI NELL'Europa DELLE disparità. 3	3
3.1 L'EDUCAZIONE ALLA salute IN ONCOLOGIA	3
3.1.1 IL BISOGNO DI una migliore alfabetizzazione sanitaria IN ONCOLOGIA.....	3
3.1.2 IL BISOGNO DI MIGLIORI INFORMAZIONI E SUPPORTO PERSONALIZZATI	4
3.2 Screening e diagnosi precoce in campo oncologico	4
3.2.1 il bisogno di migliorare l'accesso allo screening e alla diagnosi precoce.....	4
3.3 eliminare le disparità nell'erogazione dell'assistenza oncologica: accesso a cure ottimali	5
3.3.1 l'accesso alla radioterapia.....	5
3.3.2 l'accesso alla chirurgia.....	5
3.3.3 l'accesso AI farmaci citotossici.....	6
3.3.4 CARENZA DI FARMACI ONCOLOGICI.....	6
3.3.5 l'accesso a TERAPIE innovative	7
3.3.6 ritardi nell'approvazione.....	7
3.3.7 VALUTAZIONE DELLE tecnologiE SANITARIE	8
3.4 la condizione di guarito e la riabilitazione DEL paziente	8
3.5. la lotta contro il cancro a livello degli stati membri.....	9
3.6 il costo del cancro.....	9
4. raccomandazioni strategiche.....	10
5. Conclusioni	11
Figure	11



1. INTRODUZIONE

La Carta Europea dei Diritti del Malato di Cancro è stata presentata al Parlamento Europeo in occasione della Giornata Mondiale contro il Cancro 2014. Contemporaneamente è stata pubblicata sulle riviste scientifiche *Lancet Oncology*¹ e *The Oncologist*.² La Carta è il risultato del lavoro della European Cancer Concord (ECC), un'alleanza tra pazienti, advocacy e professionisti sanitari e si pone come un vero e proprio 'catalizzatore di un cambiamento' che postula il diritto di ogni cittadino europeo a:

- ricevere le informazioni più accurate e a partecipare proattivamente alle scelte terapeutiche;
- usufruire di un'assistenza specializzata di livello ottimale, tempestiva e appropriata al singolo caso e sostenuta dalla ricerca e dall'innovazione tecnologica; e inoltre a
- essere assistito nell'ambito di sistemi sanitari che assicurino prognosi più favorevoli, cure riabilitative, migliore qualità della vita (QoL) e assistenza a costi accettabili.^{1,2}

La European Cancer Patient Coalition (ECPC)³ è un membro influente dell'ECC, con cui ha collaborato da vicino per il lancio della Carta. Nell'intento di assicurare al paziente uno standard ottimale di cura in ogni nazione, nel gennaio 2015 ECPC ha presentato al Parlamento Europeo l'iniziativa **"Europe of Disparities in Cancer"**, l'Europa delle disparità nella cura dei tumori. Questo documento rappresenta il primo risultato di quest'iniziativa. Attraverso "Europe of Disparities in Cancer", i malati di cancro europei dimostrano una volta di più di non essere vittime passive delle disparità in campo sanitario, ma di adoperarsi proattivamente per cercare una soluzione.

2. L'EUROPA DELLE DISPARITÀ NELLA CURA DEI TUMORI – IN CIFRE

Il cancro rappresenta una causa importante di morbidità e mortalità a livello globale, senza distinzioni di reddito.⁴ In 17 su 28 stati dell'UE, è ora la prima causa di morte prematura davanti alle malattie cardiovascolari.⁵ Nel 2012 in Europa sono stati registrati 3,75 milioni di nuovi casi di cancro, con 1,75 milioni di decessi.⁶ In parole semplici, ciò significa che ogni minuto tre pazienti europei muoiono a causa di questa diffusa malattia. A fronte di queste scoraggianti statistiche, ancora più rivelatrici sono le nette disparità esistenti tra i diversi paesi europei. EUROCARE 5 (l'analisi più recente dei dati sulla sopravvivenza per tumore in Europa) dimostra in maniera inconfutabile che le percentuali di sopravvivenza variano sensibilmente tra i diversi stati europei (figura 1).⁷ Pertanto, per ogni Elsa che in Svezia ha l'86% di probabilità di sopravvivenza secondariamente al trattamento per carcinoma mammario, vi è un'Ilse o Elze che dall'altra parte del Mar Baltico, in Lettonia o in Lituania, ha il 69% e il 66% di probabilità di sopravvivenza, rispettivamente;⁷ per ogni Luca che in Italia ha una probabilità che sfiora il 90% di essere ancora in vita 5 anni dopo la diagnosi di un tumore della prostata vi è un Luka per il quale in Croazia, a pochi chilometri di distanza, questa stessa probabilità scende al 71%.⁷ Indipendentemente dal fatto che la malattia sia prevenibile (es. tumore della cervice), curabile (es. alcune forme di carcinoma mammario, leucemia infantile) o abbia una prognosi infausta (es. carcinoma dell'ovaio o del pancreas), le differenze tra i vari paesi europei a livello di percentuali di sopravvivenza sono significative.⁷⁻¹⁴

La situazione dell'Europa orientale è particolarmente complessa, con percentuali di mortalità superiori alla media europea per molti tumori. In Polonia, ad esempio, la mortalità per carcinoma polmonare è dell'83% (media UE 56,4%)^{7,15}; in Romania il tasso di mortalità per carcinoma cervicale è del 14,2% vs. una media nell'UE del 3,7%.^{7,16} Tuttavia, anche i paesi dell'Europa occidentale/settentrionale hanno i loro problemi. Alcuni studi come l'International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP) hanno dimostrato che nel Regno Unito (UK) come in



Danimarca le percentuali di sopravvivenza sono significativamente più basse, soprattutto per i tumori del polmone, del colon-retto e dell'ovaio, rispetto a quelle che si registrano in Australia, Canada, Norvegia e Svezia.¹⁷ Oltre alle notevoli disparità tra le nazioni europee, altrettanto evidenti sono anche le differenze tra le regioni di uno stesso paese, che determinano differenze nella sopravvivenza all'interno dei singoli paesi.¹⁸⁻²⁰

3. IL RUOLO DELLE DISUGUAGLIANZE NELLA CURA DEI TUMORI NELL'EUROPA DELLE DISPARITÀ

Le disuguaglianze sono al centro di molte di queste profonde disparità che i cittadini europei vivono sulla propria pelle. I bisogni fondamentali dei pazienti che devono essere sostenuti in tutto il Vecchio Continente comprendono la carenza d'informazioni accurate e aggiornate accessibili al paziente;²¹ l'estrema variabilità dei servizi di screening oncologico;^{22,23} l'accesso iniquo ai trattamenti oncologici terapeutici (chirurgia, radioterapia, terapie mediche);²⁴⁻²⁶ la frammentarietà dei servizi di riabilitazione oncologica;²⁷ e ancora malgoverno, gravi carenze organizzative, strutturali e fiscali nella pianificazione sanitaria²⁸⁻³⁰ e la mancanza di un piano europeo mirato a soddisfare i bisogni dei pazienti sopravvissuti alla malattia che sia incentrato sul cittadino.³¹ In più, in molti Stati Membri (SM) il Piano Oncologico Nazionale (PON) è carente o non ha risorse adeguate.^{32,33} Trascurare quest'aspetto significa non intervenire per superare le disparità tra i vari paesi e anche all'interno di ciascun paese per quanto attiene a sopravvivenza, qualità dell'assistenza e servizi di riabilitazione. Le difficoltà socio-economiche³⁶ e gli effetti di recenti misure di austerità^{26,37} contribuiscono ad acuire ancor più molte di queste disuguaglianze. Affinché i malati di cancro ottengano il trattamento di cui necessitano e a cui hanno diritto, tutti gli SM devono adottare una strategia basata su un'équipe multidisciplinare (EMD),³⁸ perseguendo un approccio paziente-centrico che tenga conto di tutti gli aspetti del percorso di malattia, ponendo sempre più l'accento sulle problematiche legate al dopo-malattia, tra cui il supporto psico-sociale e il miglioramento della qualità della vita (QV), da erogarsi in un contesto in cui siano rispettati i diritti e i punti di vista del paziente e si agisca di conseguenza.

Una considerazione importante ai fini dello sviluppo e dell'implementazione degli approcci che puntano a risolvere le disuguaglianze che sono alla base di 'Europe of Disparities in Cancer' riguarda il bisogno di dati precisi e completi relativamente alle percentuali di incidenza/sopravvivenza. Conoscere questi dati a un livello che coinvolga tutta la popolazione è fondamentale. La copertura dei dati in Europa non è ottimale, con percentuali che variano dal 17 al 100% (media 50%)³⁹ ed è indispensabile migliorarla e uniformarla per orientare le politiche relative alla cura dei tumori in futuro.

3.1 L'EDUCAZIONE ALLA SALUTE IN ONCOLOGIA

3.1.1 IL BISOGNO DI UNA MIGLIORE ALFABETIZZAZIONE SANITARIA IN ONCOLOGIA

L'alfabetizzazione e la sensibilizzazione dovrebbero essere alla base di qualunque moderno programma di prevenzione/cura dei tumori. Ad esempio, il tumore del pancreas è la quarta causa di morte per neoplasia in Europa,¹⁴ eppure il livello di consapevolezza è talmente basso che spesso viene definito il 'tumore dimenticato'.⁴⁰ La sensibilizzazione della popolazione sui potenziali vantaggi dello screening è scarsa; oltre il 90% degli uomini e delle donne sovrastima o non ha alcuna conoscenza dei benefici del test del PSA o della mammografia.⁴¹ Molti medici fanno poco di più, dimostrando di non apprezzare più di tanto i benefici dello screening.⁴² Per aumentare la consapevolezza, le informazioni sullo screening dovrebbero essere distribuite in modo trasparente, sulla base dei dati dell'evidenza. La Germania è passata da poco a un modello di 'processo decisionale partecipativo informato'⁴³ e vi è grande attesa per i risultati di quest'approccio basato sul cittadino.



3.1.2 IL BISOGNO DI MIGLIORI INFORMAZIONI E SUPPORTO PERSONALIZZATI

Assicurare informazioni adeguate è fondamentale per aiutare il paziente a orientarsi lungo l'intero percorso dei trattamenti antitumorali⁴⁴, soprattutto nella fase post-trattamento, mentre i pazienti oncologici in Europa⁷ vogliono convivere e vivere oltre la malattia. In molti casi, tuttavia, la qualità delle informazioni che i pazienti ricevono è troppo complessa e inaccessibile al lettore medio,⁴⁵ aumentando in tal modo le disuguaglianze.⁴⁶ La letteratura adattata tenendo conto delle esigenze dei pazienti e i materiali disponibili in rete devono essere realizzati con il contributo dei pazienti, perché solo così sarà possibile assicurare un alto livello di comprensibilità e accessibilità. Destreggiarsi tra i sistemi spesso complessi che erogano l'assistenza oncologica può rivelarsi scoraggiante per il malato di cancro, soprattutto per gli individui che appartengono alle classi socio-economicamente e culturalmente svantaggiate,⁴⁷ dando adito ad altre disparità. Il modello del malato di cancro 'navigatore', che negli USA è sempre più assorbito nel percorso di cura^{48,49}, rappresenta un intervento promettente per eliminare tali disuguaglianze, offrendo ai pazienti un supporto affidabile ed efficace per utilizzare i servizi appropriati durante l'intero percorso di malattia.

3.2 SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE IN CAMPO ONCOLOGICO

3.2.1 IL BISOGNO DI MIGLIORARE L'ACCESSO ALLO SCREENING E ALLA DIAGNOSI PRECOCE

Programmi appropriati di screening oncologico e metodologie di diagnosi precoce possono essere importanti ai fini della precisione e della tempestività della diagnosi di tumore, rappresentando in tal modo strumenti efficaci per ridurre efficacemente le disparità in campo sanitario.⁵⁰ L'elevata percentuale di mortalità per carcinoma cervicale che si registra in Romania¹⁶ è una conseguenza diretta della frammentarietà del relativo programma di screening.⁵¹ Inoltre, lo stato socio-economico dell'individuo incide in misura notevole sulla sua capacità e disponibilità di avere accesso ai servizi appropriati di screening,⁵² mettendo in evidenza un ostacolo fondamentale alla riduzione delle disparità in ambito oncologico.

Il percorso verso la diagnosi oncologica influisce, inoltre, in misura significativa anche sulla prognosi per il paziente – l'incremento dei livelli riguardanti la prima presentazione al pronto soccorso è associato a una più alta mortalità a breve termine,⁵³ e ciò spiega, almeno in parte, le più basse percentuali di sopravvivenza registrate dall'ICBP tra i pazienti britannici e danesi.¹⁷ Promuovere l'identificazione precoce attraverso campagne di sensibilizzazione della popolazione generale⁵³ ed elaborare strategie di diagnosi precoce⁵⁴ costituiscono approcci chiave potenzialmente in grado di migliorare la sopravvivenza, a condizione che siano accompagnati da un trattamento tempestivo, appropriato e a costi sostenibili, consentendo in tal modo al paziente di entrare nel percorso terapeutico oncologico in una fase iniziale della malattia, quando il tumore può rispondere meglio al trattamento.⁵⁵



3.3 ELIMINARE LE DISPARITÀ NELL'EROGAZIONE DELL'ASSISTENZA ONCOLOGICA: ACCESSO A CURE OTTIMALI

3.3.1 L'ACCESSO ALLA RADIOTERAPIA

La radioterapia rappresenta un approccio efficace e spesso utilizzato nella gestione dei tumori, sia a livello curativo, laddove può essere utilizzata da solo o in combinazione con altre metodiche (chirurgia e chemioterapia), sia a livello palliativo per migliorare i sintomi e la qualità della vita dei pazienti affetti da tumori incurabili.

In tutta Europa, circa la metà dei malati di cancro deve essere sottoposta alla radioterapia a un certo punto del percorso di malattia.^{56,57} La radioterapia svolge in Europa un ruolo importante, sia in termini di cura sia di prolungamento della sopravvivenza, anche per alcuni tra i 'big killer' più comuni (es. tumore del polmone, del colon-retto, della mammella e della prostata).⁶ Tuttavia, nonostante la radioterapia sia un'arma importante tra quelle a nostra disposizione per sconfiggere la malattia, vi è in Europa una notevole discrepanza tra la sua utilizzazione effettiva e quella ottimale.⁵⁶⁻⁵⁸

Con l'intento di censire la capacità di cura delle strutture di radioterapia oncologica, alcune analisi condotte dalla Società Europea di Radioterapia e Oncologia nell'ambito del progetto HERO⁵⁹ (Health and Economics in Radiation Oncology), dall'Agenzia Internazionale per l'Energia Atomica, dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro e dall'Istituto Internazionale per la Ricerca sulla Prevenzione hanno evidenziato carenze significative in Europa.⁶⁰ Un analogo quadro di estrema eterogeneità emerge quando si prende in considerazione il numero di dipendenti oppure l'accesso a moderni macchinari di radioterapia, che si traduce in iniquità di accesso alle cure oncologiche per i pazienti europei. Ecco dunque che a fronte di diverse nazioni europee ben servite, che dispongono di risorse radioterapiche in linea con lo stato dell'arte, vi sono molti paesi che evidenziano carenze (figura 2). A ribadire la natura paneuropea del problema, tali lacune si rilevano non solo nelle nazioni dell'Europa meridionale e orientale (prime tra tutte Bulgaria, Macedonia e Romania), ma anche in alcuni paesi dell'Europa occidentale, quali Portogallo e Regno Unito.⁶⁰ Il numero insufficiente di dipendenti adeguatamente qualificati per erogazione in maniera ottimale i servizi di radioterapia aggrava i termini del problema.⁶¹ La frammentazione dei servizi di radioterapia a livello europeo sta creando disuguaglianze nell'accesso a questo trattamento antitumorale molto diffuso.²⁵ Oltre all'osservata disparità relativamente alla disponibilità di risorse (carenza di personale, vetustà dei macchinari e delle relative infrastrutture), altre barriere che precludono l'accesso e l'utilizzo ottimale della radioterapia comprendono la scarsa consapevolezza e l'insufficiente posizionamento della radioterapia oncologica nelle strategie per la cura dei tumori, come anche l'inadeguatezza dei modelli di finanziamento. Per agevolare l'accesso a una radioterapia oncologica in linea con lo stato dell'arte a tutti i cittadini europei e assicurare un approccio paziente-centrico, è di fondamentale importanza incorporare la radioterapia oncologica nel PON.⁶²

3.3.2 L'ACCESSO ALLA CHIRURGIA

La chirurgia rappresenta un elemento fondamentale dell'assistenza oncologica multidisciplinare e contribuisce in maniera significativa al miglioramento della sopravvivenza.²⁴ Tuttavia, le variazioni a livello qualitativo delle prestazioni chirurgiche erogate e la disparità di accesso a interventi chirurgici appropriati in tutta Europa possono



determinare differenze significative nella prognosi.⁶³ Con riferimento al carcinoma della mammella, lo studio EUROCARE 4 ha rivelato che l'esecuzione di una chirurgia standard oscilla dal 78% (Francia) al 9% (Estonia) e le differenze sono evidenti anche tra paesi in cui la spesa sanitaria è medio-alta.⁶⁴ Lo stesso studio ha riscontrato differenze significative anche rispetto all'età nel senso che le pazienti più anziane ricevono la chirurgia standard molto meno frequentemente delle pazienti più giovani.⁶⁴ Nonostante l'introduzione di linee guida europee abbia migliorato l'assistenza chirurgica, le disparità persistono.⁶³ Anche nel carcinoma del colon-retto, per il quale la chirurgia è un componente fondamentale del piano terapeutico, sono emerse disparità sostanziali tra i paesi europei, alle quali fanno riscontro differenze nella sopravvivenza.⁶⁵ Anche le disparità che si registrano all'interno di uno stesso paese per quanto concerne l'offerta del trattamento chirurgico possono influire sulle differenze nelle percentuali di sopravvivenza globale tra regione e regione.^{66,67}

Erogare il trattamento chirurgico nei centri oncologici in cui chirurghi oncologici specialisti eseguono un numero elevato di procedure di una certa complessità⁶⁸ in un ambiente in cui è possibile avere accesso ad altri interventi (radioterapia, chemioterapia) e a un'adeguata assistenza di supporto, offre la migliore opportunità di migliorare la prognosi.⁶⁹ Stabilire standard ottimali di riferimento per la chirurgia oncologica a livello europeo, tramite iniziative quali EURECCA (EUropean REgistry of Cancer Care),⁷⁰ contribuirà a ridurre le disparità di cui sono oggetto i malati di cancro, mentre risorse quali l'Oncoguida⁷¹ in Italia forniscono ai pazienti informazioni accurate per scegliere il centro chirurgico e dovrebbero costituire un modello per altri SM.

3.3.3 L'ACCESSO AI FARMACI CITOTOSSICI

Nonostante sia stato dimostrato che molti farmaci citotossici sono efficaci per i pazienti oncologici, vi sono significative disparità nell'accesso a questi trattamenti tra i vari stati europei.^{26,72} Molti farmaci salvavita e molte terapie che migliorano sensibilmente la qualità della vita dei pazienti sono relativamente poco costosi, eppure in molti paesi europei i pazienti oncologici non ne possono trarre beneficio.⁷² Il fatto paradossale è che numerosi scienziati e clinici europei hanno dato un contributo fondamentale allo sviluppo di molti di questi farmaci e lo è ancora di più se si pensa che i pazienti europei hanno svolto un ruolo fondamentale nella validazione dei loro effetti positivi attraverso la partecipazione a studi clinici randomizzati. Anche se il recepimento della Direttiva UE sui diritti dei pazienti relativa all'assistenza sanitaria transfrontaliera⁷³ può facilitare l'accesso a medicinali e ad altri interventi terapeutici, tra cui la radioterapia e la chirurgia, soluzioni a lungo termine devono assicurare uno standard ottimale di capacità di diagnosi e di cura in tutti i paesi europei. Parimenti, le recenti decisioni adottate da Romania e Bulgaria (e in sviluppi separati potenzialmente da Belgio e Olanda, Romania e Bulgaria, Portogallo, Grecia) di sottoscrivere accordi di appalto congiunti per avere accesso ai farmaci oncologici⁷⁴ sono certamente incoraggianti, ma forse non rappresentano soluzioni sostenibili a lungo termine.

3.3.4 CARENZA DI FARMACI ONCOLOGICI

Secondo un recente sondaggio, più del 50% dei farmacisti ospedalieri europei ha dovuto far fronte a notevoli carenze nell'accesso ai farmaci citotossici salvavita e in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti (con percentuali comprese tra il 33% per l'Europa settentrionale e il 59% nell'Europa occidentale e meridionale fino al 65% nell'Europa orientale).⁷⁵ Anche i farmacisti di singoli paesi quali l'Olanda (81%) hanno segnalato analoghe notevoli carenze. L'origine di tali carenze è riconducibile a una serie di fattori,^{76,77} tra cui il mercato parallelo, in cui i farmaci sono acquistati in uno SM in cui il prezzo autorizzato è più basso (es. Romania)⁷⁸ e rivenduti a un



prezzo scontato in uno SM in cui il prezzo autorizzato è più alto; e ancora interruzioni della produzione (spesso per questioni legate alla qualità), picchi di domanda, contingenti, globalizzazione della produzione ed effetti involontari delle politiche di determinazione dei prezzi (es. riduzione dei fornitori disponibili). Purtroppo, però, i dati sulle cause delle carenze di medicinali non sono attualmente raccolti né riportati in modo coerente in tutta Europa, rendendo difficile delineare un quadro accurato delle cause. Il problema si potrebbe risolvere coordinando e migliorando i portali nazionali dell'informazione sulle carenze dei medicinali, che dovrebbero riportare il nome del prodotto di cui vi è scarsa disponibilità, per quanto tempo perdurerà la situazione, le ragioni della carenza e le possibili alternative. Molte delle carenze riguardano medicinali iniettabili a costo contenuto. In Romania, nel quinquennio 2008-2013, non erano disponibili o scarseggiavano circa 25 farmaci antitumorali (tra cui vinblastina, bleomicina, dacarbazina) inclusi nella lista di farmaci oncologici essenziali dell'OMS. La conseguenza è stata che migliaia di malati romeni si sono visti rifiutare il trattamento oppure proporre un trattamento incompleto, oppure ancora sono stati costretti a provvedere autonomamente di tasca propria all'acquisto dei farmaci necessari dai paesi dell'Europa occidentale tramite una rete di oltre 400 volontari che vivono o viaggiano nell'Europa occidentale, che hanno acquistato e portato i medicinali in Romania.⁷⁸ Benché l'altruismo dimostrato da questi volontari sia lodevole, è inaccettabile che tali soluzioni debbano essere escogitate dai pazienti, dai loro familiari e amici per controbilanciare le carenze conseguenti a decisioni in materia di regolamentazione o di natura commerciale e l'incapacità amministrativa da parte delle autorità nazionali che dovrebbero risolvere la questione.

3.3.5 L'ACCESSO A TERAPIE INNOVATIVE

Gli sviluppi nella conoscenza dei processi biologici alla base delle malattie hanno favorito la rivoluzione in atto in campo oncologico con l'introduzione della 'medicina oncologica personalizzata'.⁷⁹ Ad esempio, la scoperta che il gene *erbB2* è mutato in più del 20% dei tumori della mammella ha portato allo sviluppo di farmaci mirati anti-erb2 che hanno favorito un sensibile miglioramento della sopravvivenza.⁸⁰ Tuttavia, l'erogazione tempestiva di queste terapie ai malati di cancro europei è ostacolata dalle problematiche legate alla determinazione del prezzo/rimborso che variano sensibilmente da stato a stato, accentuando, in tal modo, le disparità di accesso a un'assistenza oncologica ottimale.⁸¹ Anche la radioterapia innovativa e le tecniche chirurgiche innovative devono essere sostenute, soprattutto in virtù del fatto che potenzialmente possono avere un impatto significativo sui pazienti oncologici.^{82, 83}

3.3.6 RITARDI NELL'APPROVAZIONE

Benché l'UE abbia adottato una procedura comune per concedere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) ai farmaci antitumorali attraverso l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), le decisioni in materia di determinazione dei prezzi e di rimborsi sono ancora di competenza dei governi/agenzie nazionali.⁸⁴ Nonostante la direttiva UE in merito alla determinazione dei prezzi e al rimborso delle specialità medicinali indichi un limite di 180 giorni entro cui recepire a livello nazionale le norme dopo l'autorizzazione da parte dell'EMA,⁸⁵ il rispetto di tale scadenza è estremamente variabile. Pertanto, per un farmaco come trastuzumab, che agisce verso il recettore ERB2 e che ha introdotto una nuova terapia standard per questa forma aggressiva di carcinoma mammario,^{86,87} vi sono marcate differenze nei tempi di approvazione/rimborso nei vari SM (figura 3).⁸⁸ Ad esempio, per la malattia metastatica, le differenze all'interno dell'Europa occidentale sono risultate significative. Mentre paesi come Germania, Olanda e Spagna hanno avuto tempi di approvazione rapidi, Regno Unito (+564



giorni), Belgio (+1160 giorni) e Danimarca (+1891 giorni) hanno fatto registrare ritardi significativi. Le disparità sono state ancora più marcate nell'Europa orientale, in cui tutti i paesi tranne la Repubblica Ceca hanno superato il limite di 180 giorni, mentre per alcuni - tra cui Ungheria (+2713 giorni), Romania (+2878 giorni), Slovacchia (+3686 giorni) e Lettonia (+4660 giorni) - i ritardi sono stati ancora più evidenti e sono risultati associati a concomitanti cali nella sopravvivenza per carcinoma mammario.⁸⁸

3.3.7 VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE

Il processo in due fasi per la registrazione di nuovi medicinali, che richiede sia l'approvazione dell'EMA sia in molti paesi una valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA dall'acronimo inglese *Health Technology Assessment*), unitamente alle problematiche legate alla determinazione dei prezzi e al rimborso di cui si è parlato, può dare adito a differenze significative nell'intervallo necessario per avere l'accesso a nuove terapie.²⁶ È indispensabile armonizzare l'approccio all'HTA in tutti i paesi europei, tramite reti collaborative quali la Rete Europea per la Valutazione delle Tecnologie Sanitarie (EUropean Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA),^{89,90} perché solo così si può colmare il divario nell'accesso a nuove metodiche diagnostiche/terapie. Una valutazione dell'efficacia relativa basata su una HTA armonizzata può ridurre il carico di lavoro, snellire le procedure e favorire un più rapido accesso del paziente ai trattamenti salvavita.⁹¹

3.4 LA CONDIZIONE DI GUARITO E LA RIABILITAZIONE DEL PAZIENTE

I progressi della scienza medica hanno contribuito a migliorare le percentuali di sopravvivenza per molte neoplasie. Oltre 10 milioni di europei oggi convivono o continuano a vivere dopo la malattia,⁷ a dimostrazione che è possibile riprendere una vita normale. Tuttavia, si pone un nuovo problema: identificare e soddisfare i bisogni riabilitativi espressi dai malati oncologici.²⁷ La fine del trattamento antitumorale non indica la fine dell'assistenza oncologica. In questa fase del dopo-malattia, è necessario considerare tutti gli aspetti del benessere dell'individuo, non solamente gli effetti a lungo termine dei trattamenti a livello fisico, ma anche a livello psicologico, sociale ed economico. È indispensabile considerare l'impatto a lungo termine della malattia tramite l'erogazione di piani integrati di assistenza nel post-malattia.⁹² Ribadendo le dimensioni del problema, uno studio condotto dall'*Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)* ha rivelato lacune significative a livello organizzativo, di comunicazione e implementazione, inclusa la mancanza di strutture condivise interdisciplinari e la scarsa comunicazione tra oncologi e medici di base, mentre un piano assistenziale per prendersi cura del paziente dopo le dimissioni è stato implementato da meno del 10% degli oncologi.⁹³ Mettere a punto una politica paneuropea che si prenda cura dei malati di cancro dopo la fase acuta della malattia³¹ rappresenterebbe un significativo passo avanti per il paziente oncologico europeo.

Una seconda disparità che le persone guarite devono sopportare è la discriminazione con riferimento al lavoro e ad altre questioni sociali incluse l'assicurazione, l'erogazione di mutui e il reintegro sociale.⁹⁴ Le problematiche in campo lavorativo possono essere significative. Quasi il 50% degli individui riceverà una diagnosi di tumore nell'arco della vita lavorativa.⁹⁵ La gestione del rapporto di lavoro per i malati di cancro può variare notevolmente tra i vari stati europei e spesso non considera gli approcci orientati alla tutela del lavoro che riconoscono la capacità lavorativa residua del paziente.⁹⁶ Molti guariti dal cancro rischiano di perdere il posto di lavoro, la qual cosa può causare problemi notevoli dal punto di vista finanziario, sociale e della qualità della vita. La rete europea per lo studio delle problematiche attinenti a cancro e lavoro (European Cancer and Work Network, CANWON) ha



riunito stakeholder e ricercatori di 19 paesi europei per approfondire il dibattito su queste questioni⁹⁷, mentre anche l'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC), tramite il suo gruppo di lavoro EORTC Survivorship Task Force⁹⁸, ha dato priorità alla condizione di guarito dalla malattia e alle problematiche giuslavoristiche.

3.5. LA LOTTA CONTRO IL CANCRO A LIVELLO DEGLI STATI MEMBRI

Anche se la Commissione Europea (CE) ha dimostrato un certo impegno verso il miglioramento della prognosi oncologica dando il suo sostegno a iniziative quali l'EPAAC (European Partnership for Action Against Cancer)⁹⁹, CanCon (Joint Action on Cancer Control)¹⁰⁰ e l'EUROCHIP (European Cancer Health Indicator Project),¹⁰¹ è necessario comunque un intervento più efficace. Anche se diverse attività scaturite dalle suddette iniziative hanno prodotto informazioni orientate al paziente estremamente utili per gli SM, poco o nulla è stato fatto a livello nazionale per quanto concerne l'organizzazione dell'assistenza oncologica. Tenuto conto che CanCon è potenzialmente in grado di contribuire a uniformare i PON, ECPC, nel suo ruolo di partner di CanCon, s'impegna ad assicurare che i principi e le raccomandazioni formulate da Europe of Disparities in Cancer siano integrate nel materiale prodotto da CanCon.

Come già ricordato, le raccomandazioni strategiche emesse dall'EPAAC o da CanCon non sono vincolanti per gli SM. C'è un estremo bisogno che tali raccomandazione strategiche siano implementate all'interno dei sistemi sanitari nazionali. Al contrario, il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC),¹⁰² costituito nel 2005, identifica, analizza e rende note le minacce attuali e future poste dalle malattie infettive per la salute dell'uomo ed esercita notevole influenza sulla politica comunitaria in quest'area. Senza sminuire l'importanza fondamentale dell'ECDC, le malattie trasmissibili rappresentano ~1% di tutte le morti in Europa. Il cancro, in quanto prima causa di morte prematura in oltre il 50% dei paesi europei,⁷ merita un'agenzia europea a parte la cui mission sia quella di sviluppare opinioni scientifiche autorevoli e raccomandare obiettivi raggiungibili chiari affinché gli SM possano ridurre le disuguaglianze in campo oncologico. In questo modo, le varie attività collaborative di EPAAC, CanCon, ecc. confluirebbero in un'agenzia paneuropea. Il Gruppo di Esperti per la Lotta contro il Cancro recentemente costituito dalla CE¹⁰³ potrebbe essere un incubatore adeguato per avviare la costituzione di un centro europeo per la prevenzione e il controllo dei tumori.

3.6 IL COSTO DEL CANCRO

Il cancro rappresenta un onere economico notevole per l'UE, stimato in 126 miliardi di euro nel 2009,¹⁰⁴ di cui meno della metà (51 miliardi di euro) per l'assistenza diretta. A fronte di una spesa sanitaria media per cure oncologiche pari a 102 euro per cittadino comunitario, si rilevano differenze significative, con cifre che vanno da 16 euro (Bulgaria) a 184 euro a persona (Lussemburgo). Anche se questa sensibile oscillazione fra i diversi paesi nella spesa sanitaria per cure oncologiche spiega, in effetti, alcune delle disuguaglianze di cui si è discusso in quest'articolo, una spesa più alta non sempre corrisponde a un'assistenza migliore. Ad esempio, per il carcinoma prostatico il costo per il sistema sanitario di Ungheria (30.273 euro), Romania (33.938 euro) e Slovacchia (34.474) è due volte più alto rispetto alla media comunitaria, ma a ciò non corrisponde un miglioramento della prognosi per i pazienti di quei paesi che sono affetti da tale neoplasia.¹⁰⁴ Tuttavia, non vi è alcun dubbio che i recenti tagli alla sanità imposti ai cittadini europei^{26,37,105,106} avranno ripercussioni negative sulle prognosi per cancro. In Grecia, paese in cui i servizi di screening sono già più scarsi rispetto a quanto raccomandato dal Consiglio Europeo¹⁰⁸, una recente disposizione del Ministero della Salute che prevede una riduzione dei controlli



presintomatici per tumori della mammella, dell'utero e della prostata¹⁰⁷ finirà con il contribuire a un aumento dell'incidenza di queste neoplasie. Anche l'impatto del cancro sulla società è considerevole, e si traduce in perdite di produttività nell'UE per morte prematura (42,6 milioni di euro) o di giorni lavorativi (9,43 miliardi).¹⁰⁴ L'analisi dei dati raccolti da GLOBOCAN relativamente a 30 paesi europei ha confermato gli ingenti costi per perdita di produttività dovuti alla mortalità prematura correlata al cancro.¹⁰⁹

4. RACCOMANDAZIONI STRATEGICHE

Abbiamo messo in evidenza le principali problematiche che i malati di cancro europei devono affrontare e le disuguaglianze sul piano sanitario e socio-economico che sono alla base di Europe of Disparities in Cancer. Per risolvere queste problematiche che hanno tutti i giorni conseguenze così negative per i malati di cancro europei, proponiamo una serie di raccomandazioni strategiche:

- **Controllo dei tumori**
 - Istituire un centro europeo per la prevenzione e il controllo dei tumori
 - Dare seguito alle raccomandazioni strategiche pertinenti emesse da EPAAC e CanCon
- **Registri Tumori**
 - Sviluppare meccanismi finalizzati a promuovere una maggiore registrazione delle percentuali di incidenza, prevalenza e mortalità per cancro tra gli SM
- **Team multidisciplinari**
 - Promuovere l'erogazione di un'assistenza oncologica multidisciplinare paziente-centrica come standard
- **Educazione alla salute in oncologia**
 - Fare dell'educazione alla salute in oncologia una priorità della sanità pubblica europea *patient-enabled*
 - Sviluppare progetti pilota per la navigazione dei pazienti europei
- **Screening e diagnosi precoce**
 - Abbattere le barriere educazionali e socio-economiche che impediscono ai cittadini europei di accedere ai programmi di screening oncologico
- **Accesso all'assistenza ottimale**
 - Pubblicare linee guida sulla capacità di cura ottimale della radioterapia (apparecchiature/personale) in Europa
 - Fornire ai pazienti dati accurati sull'attività della chirurgia oncologica per consentire loro di prendere decisioni consapevoli in merito alla scelta dell'ospedale/centro oncologico accreditato
 - Identificare e catalogare le carenze di specialità medicinali oncologiche per orientare le politiche sanitarie in futuro
 - Facilitare l'accesso ai farmaci salvavita e alle terapie che migliorano la qualità della vita attraverso una valutazione delle tecnologie sanitarie (HTA) europea armonizzata
- **La condizione di guarito e la riabilitazione del paziente**
 - Sviluppare un piano comunitario integrato per i guariti dal cancro
 - Tutelare i guariti dal cancro dalla discriminazione in campo lavorativo

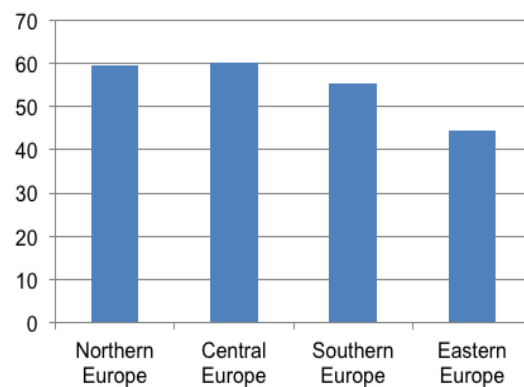


5. CONCLUSIONI

Il cancro non conosce confine geografici. E nemmeno le disparità in campo oncologico, che, come dimostra quest'articolo, sono universali in Europa, da Aarhus (Danimarca) ad Atene, da Bonn a Bratislava. Come ha affermato recentemente il Commissario Europeo per la salute e la sicurezza alimentare Vytenis Andriukaitis "L'Europa ha bisogno di un piano d'azione per definire come investire nella salute per tutti",¹¹¹ che lascia intendere il ritorno di una filosofia che preveda la possibilità di integrare le questioni sanitarie nei trattati europei. Il cancro rappresenta in Europa una sfida a livello sanitario e socio-economico.³⁰ L'invecchiamento della nostra popolazione favorirà un sensibile aumento delle percentuali di incidenza dei tumori¹¹²⁻¹¹⁴ al punto che si registrerà in Europa un decesso per neoplasia ogni 10 secondi. Tenendo conto delle disparità che ancora si registrano, sia tra i vari paesi sia all'interno dei singoli paesi, ciò potrebbe tradursi in alcune regioni europee in un decesso per cancro ogni 5 secondi. Dobbiamo intervenire ADESSO.

FIGURE

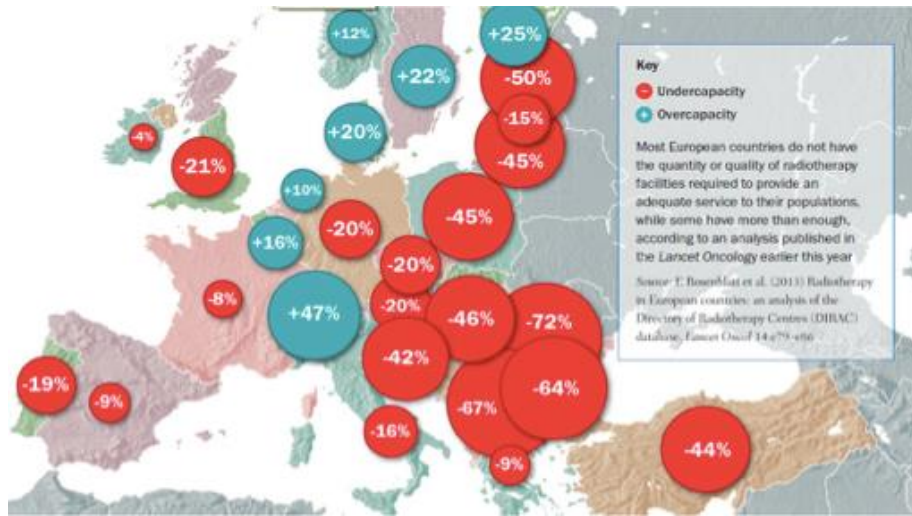
Figura 1



Percentuali di sopravvivenza per carcinoma del colon-retto in Europa (%). Dati adattati da *De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. Lancet Oncol. 2014 Jan;15 (1):23-34.*



Figura 2



Capacità di cura per la radioterapia in Europa – Numero di acceleratori lineari Linacs per 1 milione di abitanti.

Dati adattati da Rosenblatt E, Izewska J, Anacak Y, Pynda Y, Scalliet P, Boniol M, Autier P. Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):e79-86

Figura 3

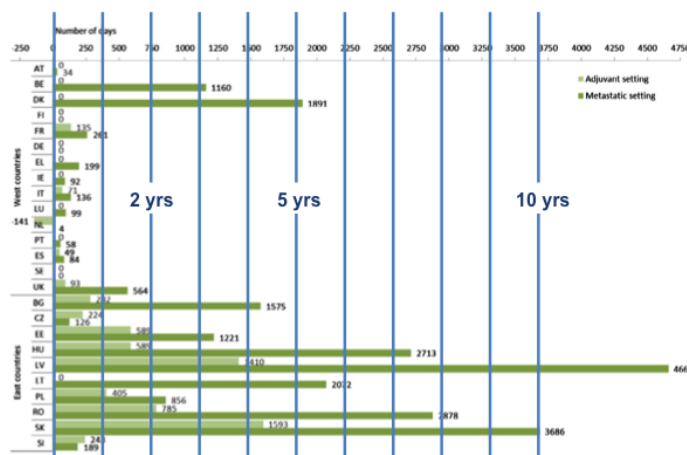


Fig. 1. Time periods for trastuzumab approval/reimbursement in the adjuvant and metastatic settings across European Union (EU) countries.

Tempi per l'ottenimento del rimborso di trastuzumab in Europa. Dati adattati da Ades F, Senterre C, Zardavas D, de Azambuja E, Popescu R, genitore F, Piccart M. An exploratory analysis of the factors leading to delays in cancer drug reimbursement in the European Union: the trastuzumab case. *Eur J Cancer*. 2014 Dec;50(18):3089-97.



BIBLIOGRAFIA

¹ Lawler M, Le Chevalier T, Banks I, et al. A Bill of Rights for patients with cancer in Europe. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):258-60.

² Lawler M, Le Chevalier T, Murphy MJ Jr, et al. A catalyst for change: the European cancer Patient's Bill of Rights. *Oncologist.* 2014 Mar;19(3):217-24.

³ <http://www.ecpc.org/>

⁴ Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet.* 2015 Mar 14;385(9972):977-1010.

⁵ World Health Organisation Regional Office for Europe. *European Health Report 2012: Charting the way to well-being.* 2013

⁶ Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 1374-403.

⁷ De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.

⁸ Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):779-86.

⁹ Altobelli E, Lattanzi A. Cervical carcinoma in the European Union: an update on disease burden, screening program state of activation, and coverage as of March 2014. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Mar;25(3):474-83.

¹⁰ Autier P, Boniol M, La Vecchia C, Vatten L, Gavin A, Héry C, Heanue M. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ.* 2010 Aug 11;341:c3620.

¹¹ Di Leo A, Curigliano G, Diéras V, et al. New approaches for improving outcomes in breast cancer in Europe. *Breast.* 2015 Aug;24(4):321-30.

¹² Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCORE-5--a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):35-47.

¹³ Oberaigner W, Minicozzi P, Bielska-Lasota M, Allemani C, de Angelis R, Mangone L, Sant M; Eurocare Working Group. Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta Oncol.* 2012 Apr;51(4):441-53.



¹⁴ Carrato A, Falcone A, Ducreux M, Valle JW, Parnaby A, Djazouli K, Alnwick-Allu K, Hutchings A, Palaska C, Parthenaki I. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J Gastrointest Cancer*. 2015 Sep;46(3):201-11.

¹⁵ EUCAN Fact Sheet Lung Cancer <http://eu-cancer.iarc.fr/eucan/Cancer.aspx?Cancer=18>

¹⁶ EUCAN Fact Sheet Cervical Cancer available at <http://eu-cancer.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>

¹⁷ Coleman MP, Forman D, Bryant H, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*. 2011 Jan 8;377(9760):127-38

¹⁸ Sant M, Minicozzi P, Allemani C, et al. Regional inequalities in cancer care persist in Italy and can influence survival. *Cancer Epidemiol*. 2012; 36:541-7.

¹⁹ Nikolaidis C, Tentis I, Lialiaris T, Constantinidis TC, Kortsaris A. Regional disparities in cancer mortality across the rural-urban axis: a case study from north-eastern Greece. *Rural Remote Health*. 2015 Jul-Sep;15(3):3013.

²⁰ Vercelli M, Lillini R, Quaglia A, Capocaccia R; SEIH (Socio-Economic Indicators and Health) Working Group & AIRTUM contributors. Italian regional health system structure and expected cancer survival. *Tumori*. 2014 Jul-Aug;100(4):386-98.

²¹ Do cancer-specific websites meet patient's information needs? Warren E, Footman K, Tinelli M, McKee M, Knai C. *Patient Educ Couns*. 2014 Apr;95(1):126-36.

²² Elfström KM, Arnheim-Dahlström L, von Karsa L, Dillner J. Cervical cancer screening in Europe: Quality assurance and organisation of programmes. *Eur J Cancer*. 2015 May;51(8):950-68

²³ Altobelli E, Lattanzi A. Breast cancer in European Union: an update of screening programmes as of March 2014 (review). *Int J Oncol*. 2014 Nov;45(5):1785-92.

²⁴ Meara JG, Leather AJ, Hagander L, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):569-624.

²⁵ Grau C, Defourny N, Malicki J, et al. Radiotherapy equipment and departments in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol*. 2014 Aug;112(2):155-64.

²⁶ Aggarwal A, Ginsburg O, Fojo T. Cancer Economics, policies and politics: What informs the debate? Lessons from the EU, Canada and US. *J Can Policy* 2014; 2:1-11

²⁷ Baili P, Hoekstra-Weebers J, Van Hoof E, et al. Cancer rehabilitation indicators for Europe. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1356-64.

²⁸ Coleman MP, Allemani C. Cancer: the elephant in the room. *Lancet*. 2015 Mar 21;385(9973):1047-8.



- ²⁹ Collingridge D, Sullivan R. Affordable cancer care: pipedream or achievable reality? *Lancet Oncol*. 2014 Mar;15(3):257-8.
- ³⁰ Lawler M, Duffy S, La Vecchia C, Le Chevalier T, Selby PJ, Sullivan R, Johnston PG. America's cancer care crisis- is Europe any better? *Lancet*. 2013 Nov 16;382(9905):1628.
- ³¹ de Lorenzo F, Haylock P. Preface. *European-American Dialogues on Cancer Survivorship: Current Perspectives and Emerging Issues*. *Cancer*. 2013; 119 Suppl 11:2089-93.
- ³² <http://cancercontrol.eu/index.php>
- ³³ Khayat D. National Cancer Plans. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:242-4.
- ³⁴ Van der Heyden JH, Schaap MM, Kunst AE, et al. Socioeconomic inequalities in lung cancer mortality in 16 European populations. *Lung Cancer*. 2009; 63: 322-30.
- ³⁵ Marí-Dell'Olmo M, Gotsens M, Palència L, et al. Socioeconomic inequalities in cause-specific mortality in 15 European cities. *J Epidemiol Community Health*. 2015 May;69(5):432-41.
- ³⁶ Jansen L, Eberle A, Emrich K, et al. Socioeconomic deprivation and cancer survival in Germany: an ecological analysis in 200 districts in Germany. *Int J Cancer*. 2014 Jun 15;134(12):2951-60.
- ³⁷ Sukkar E. Greeks feel effects of drug shortages caused by austerity measures. *BMJ*. 2012 May 21;344:e3589.
- ³⁸ European Partnership Action Against Cancer consensus group, Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer*. 2014 Feb;50(3):475-80.
- ³⁹ Zanetti R, Schmidtman I, Sacchetto L, et al. Completeness and timeliness: Cancer registries could/should improve their performance. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1091-8.
- ⁴⁰ <http://www.forgottencancers.com.au/the-cancers/pancreas.html>
- ⁴¹ Gigerenzer G, Mata J, Frank R. Public knowledge of benefits of breast and prostate cancer screening in Europe. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Sep 2;101(17):1216-20
- ⁴² Klemperer D. Physicians' and patients' knowledge of cancer screening - a wake-up call. *Oncol Res Treat*. 2014;37 Suppl 3:8-10.
- ⁴³ Gigerenzer G. Towards a paradigm shift in cancer screening: informed citizens instead of greater participation. *BMJ*. 2015 May 5;350:h2175.
- ⁴⁴ Faller H, Koch U, Brähler E, et al. Satisfaction with information and unmet information needs in men and women with cancer. *J Cancer Surviv*. 2015 May 9.
- ⁴⁵ Mayor S. Patient information leaflets about cancer trials are too complicated, finds study. *BMJ*. 2012 Mar 27;344:e2356



- ⁴⁶ Fiva JH, Hægeland T, Rønning M, Syse A. Access to treatment and educational inequalities in cancer survival. *J Health Econ.* 2014 Jul;36:98-111.
- ⁴⁷ Natale-Pereira A, Enard KR, Nevarez L, Jones LA. The role of patient navigators in eliminating health disparities. *Cancer.* 2011 Aug;117(15 Suppl):3543-52.
- ⁴⁸ Freund KM, Battaglia TA, Calhoun E, et al. Impact of patient navigation on timely cancer care: the Patient Navigation Research Program. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Jun 17;106(6):dju115
- ⁴⁹ Ko NY, Darnell JS, Calhoun E, et al. Can patient navigation improve receipt of recommended breast cancer care? Evidence from the National Patient Navigation Research Program. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 1;32(25):2758-64.
- ⁵⁰ Pacelli B, Carretta E, Spadea T, et al. Does breast cancer screening level health inequalities out? A population-based study in an Italian region. *Eur J Public Health.* 2014 Apr;24(2):280-5.
- ⁵¹ Apostol I, Baban A, Nicula F, Suteu O, Coza D, Amati C, Baili P; EUROCHIP Working Group. Cervical cancer assessment in Romania under EUROCHIP-2. *Tumori.* 2010 Jul-Aug;96(4):545-52.
- ⁵² Giorgi Rossi P, Baldacchini F, Ronco G. The Possible Effects on Socio-Economic Inequalities of Introducing HPV Testing as Primary Test in Cervical Cancer Screening Programs. *Front Oncol.* 2014 Feb 10;4:20.
- ⁵³ McPhail S, Elliss-Brookes L, Shelton J, et al. Emergency presentation of cancer and short-term mortality. *Br J Cancer.* 2013 Oct 15;109(8):2027-34.
- ⁵⁴ Moffat J, Bentley A, Ironmonger L, Boughey A, Radford G, Duffy S. The impact of national cancer awareness campaigns for bowel and lung cancer symptoms on sociodemographic inequalities in immediate key symptom awareness and GP attendances. *Br J Cancer.* 2015 Mar 31;112 Suppl 1:S14-21.
- ⁵⁵ <http://www.who.int/cancer/detection/en/>
- ⁵⁶ Borràs JM, Lievens Y, Dunscombe P, et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol* 2015;116:38-44
- ⁵⁷ Borràs JM, Lievens Y, Dunscombe P, et al. The optimal utilization proportion of external beam radiotherapy in European countries: an ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol.* 2015 May 14. pii: S0167-8140(15)00209-1
- ⁵⁸ Borràs JM, Barton M, Grau C, et al. The impact of cancer incidence and stage on optimal utilization of radiotherapy: Methodology of a population based analysis by the ESTRO-HERO project. *Radiother Oncol.* 2015 May 19. pii: S0167-8140(15)00218-2.
- ⁵⁹ Lievens Y, Grau C. Health economics in radiation oncology: introducing the ESTRO HERO project. *Radiother Oncol.* 2012 Apr;103(1):109-12.



⁶⁰ Rosenblatt E, Izewska J, Anacak Y, Pynda Y, Scalliet P, Boniol M, Autier P. Radiotherapy capacity in European countries: an analysis of the Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) database. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):e79-86

⁶¹ Lievens Y, Defourny N, Coffey M, et al. Radiotherapy staffing in the European countries: final results from the ESTRO-HERO survey. *Radiother Oncol.* 2014 Aug;112(2):178-86.

⁶² Borràs JM, Lievens Y, Grau C. The need for radiotherapy in Europe in 2020: Not only data but also a cancer plan. *Acta Oncologica* 2015 July 27: 1-7

⁶³ Kiderlen M, Ponti A, Tomatis M, et al. eusomaDB Working Group. Variations in compliance to quality indicators by age for 41,871 breast cancer patients across Europe: a European Society of Breast Cancer Specialists database analysis. *Eur J Cancer.* 2015 Jul;51(10):1221-30.

⁶⁴ Allemani C, Storm H, Voogd AC, et al. Variation in 'standard care' for breast cancer across Europe: a EUROCORE-3 high resolution study. *Eur J Cancer.* 2010 Jun;46(9):1528-36.

⁶⁵ Gatta G, Zigon G, Aareleid T, et al. Patterns of care for European colorectal cancer patients diagnosed 1996-1998: a EUROCORE high resolution study. *Acta Oncol.* 2010 Aug;49(6):776-83.

⁶⁶ Rich AL, Tata LJ, Free CM, Stanley RA, Peake MD, Baldwin DR, Hubbard RB. Inequalities in outcomes for non-small cell lung cancer: the influence of clinical characteristics and features of the local lung cancer service. *Thorax.* 2011 Dec;66(12):1078-84

⁶⁷ Oliphant R, Nicholson GA, Horgan PG, McMillan DC, Morrison DS; West of Scotland Colorectal Cancer Managed Clinical Network. The impact of surgical specialisation on survival following elective colon cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Sep;29(9):1143-50.

⁶⁸ Lüchtenborg M, Riaz SP, Coupland VH, et al. High procedure volume is strongly associated with improved survival after lung cancer surgery. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 1;31(25):3141-6.

⁶⁹ A.J. Breugom, P.G. Boelens, C.B. van den Broek, ET AL. Quality assurance in the treatment of colorectal cancer: the EURECCA initiative. *Ann Oncol*, 25 (8) (2014), pp. 1485–1492

⁷⁰ Petra G. Boelens Riccardo A. Audisio, van de Velde CJ Quality assurance in surgical oncology the EURECCA platform. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Nov;40(11):1387-90.

⁷¹ <http://www.oncoguida.it/html//home.asp>

⁷² Oncopolicy Forum 2011: Inequalities in access to cancer drugs in Europe. Oncopolicy Forum, European Cancer Conference, Stockholm, Sweden

⁷³ <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:EN:PDF>

⁷⁴ <http://www.politico.eu/article/eu-joint-drug-buying-plan-may-disappoint/>



⁷⁵ Pauwels K, Simoens S, Casteels M, Huys I. Insights into European drug shortages: a survey of hospital pharmacists. PLoS One. 2015 Mar 16;10(3):e0119322.

⁷⁶ Bogaert P, Bochenek T, Prokop A, Pilc A. A Qualitative Approach to a Better Understanding of the Problems Underlying Drug Shortages, as Viewed from Belgian, French and the European Union's Perspectives. PLoS One. 2015 May 5;10(5):e0125691.

⁷⁷ De Weerd E, Simoens S, Hombroeckx L, Casteels M, Huys I. Causes of drug shortages in the legal pharmaceutical framework. Regul Toxicol Pharmacol. 2015 Mar;71(2):251-8.

⁷⁸ A Shortage of Cancer Drugs. The Economist 28th January 2013
www.economist.com/blogs/easternapproaches/2013/01/romanian-politics?zid=307&ah=5e80419d1bc9821ebe173f4f0f060a07

⁷⁹ Lawler M, Selby P. Personalized cancer medicine: are we there yet? Oncologist. 2013 Jun;18(6):649-50.

⁸⁰ Shawver LK, Slamon D, Ullrich A. Smart drugs: tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Cancer Cell. 2002 Mar;1(2):117-23.

⁸¹ Wilking N, Jönsson B, Högberg D, Justo N. Comparator report on patient access to cancer drugs in Europe. <http://www.comparatorreports.se/Comparator%20report%20on%20patient%20access%20to%20cancer%20drugs%20in%20Europe%2015%20feb%2009.pdf>

⁸² Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol. 2014 Nov;15(12):1397-406.

⁸³ Wyld L, Audisio RA, Poston GJ. The evolution of cancer surgery and future perspectives. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Feb;12(2):115-24.

⁸⁴ Ades F, Zardavas D, Senterre C, de Azambuja E, Eniu A, Popescu R, Piccart M, Parent F. Hurdles and delays in access to anti-cancer drugs in Europe. Ecanccermedicalsience. 2014 Nov 17;8:482.

⁸⁵ EU Transparency Directive 89/105/EEC: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_1989_105/dir_1989_105_en.pdf

⁸⁶ Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.

⁸⁷ Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. J Clin Oncol. 2010 Jan 1;28(1):92-8.



⁸⁸ Ades F, Senterre C, Zardavas D, de Azambuja E, Popescu R, Parent F, Piccart M. An exploratory analysis of the factors leading to delays in cancer drug reimbursement in the European Union: the trastuzumab case. *Eur J Cancer*. 2014 Dec;50(18):3089-97.

⁸⁹ Guegan EW, Huić M, Teljeur C. Eunethta: further steps towards European cooperation on health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014 Nov;30(5):475-7.

⁹⁰ Kristensen FB, Mäkelä M, Neikter SA, et al. European network for health technology assessment, EUnetHTA: planning, development, and implementation of a sustainable European network for health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Dec;25 Suppl 2:107-16.

⁹¹ <http://www.eunethta.eu/activities/JA-WP5/ja-wp5-relative-effectiveness-assessment-pharmaceuticals>

⁹² Rowland JH, O'Mara A. Survivorship care planning: unique opportunity to champion integrative oncology? *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2014 Nov;2014(50):285.

⁹³ Numico G, Pinto C, Gori S, Ucci G, Di Maio M, Cancian M, De Lorenzo F, Silvestris N. Clinical and organizational issues in the management of surviving breast and colorectal cancer patients: attitudes and feelings of medical oncologists. *PLoS One*. 2014 Jul 1;9(7):e101170.

⁹⁴ Mehnert, A., de Boer, A. and Feuerstein, M. Employment challenges for cancer survivors. *Cancer*, 2013; 119: 2151–2159.

⁹⁵ Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Feb;77(2):109-30.

⁹⁶ Tiraboschi M. The New Frontiers of Welfare Systems: The Employability, Employment and Protection of People with Chronic Diseases, *E Journal of International and Comparative Labour Studies* 2015. May-June; 4:2

⁹⁷ de Boer AG. The European Cancer and Work Network: CANWON. *J Occup Rehabil*. 2014 Sep;24(3):393-8.

⁹⁸ Moser EC, Meunier F. Cancer survivorship: A positive side-effect of more successful cancer treatment. *EJC Suppl*. 2014 Jun;12(1):1-4.

⁹⁹ Jelenc M, Van Hoof E, Albrecht T, Meglič M, Seljak M, Krnel SR. Joint action European partnership for action against cancer. *Arch Public Health*. 2012 Oct 24;70(1):24.

¹⁰⁰ <http://www.cancercontrol.eu/>

¹⁰¹ <http://www.tumori.net/eurochip/>

¹⁰² <http://ecdc.europa.eu/>

¹⁰³ http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/docs/com2014_c167_05_en.pdf

¹⁰⁴ Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1165-74.



- ¹⁰⁵ McKee M, Karanikolos M, Belcher P, Stuckler D. Austerity: a failed experiment on the people of Europe. *Clin Med*. 2012 Aug;12(4):346-50.
- ¹⁰⁶ Karanikolos M, Mladovsky P, Cylus J, et al. Financial crisis, austerity, and health in Europe. *Lancet*. 2013 Apr 13;381(9874):1323-31.
- ¹⁰⁷ Tsounis A, Sarafis P, Alexopoulos EC. Austerity and its consequences on cancer screening in Greece. *Lancet*. 2014 Dec 13;384(9960):2110.
- ¹⁰⁸ Dimitrakaki C, Boulamatsis D, Mariolis A, Kontodimopoulos N, Niakas D, Tountas Y. Use of cancer screening services in Greece and associated social factors: results from the nation-wide Hellas Health I survey. *Eur J Cancer Prev*. 2009 Jun;18(3):248-57.
- ¹⁰⁹ Hanly P, Soerjomataram I, Sharp L. Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2015 Feb 15;136(4):E136-45.
- ¹¹⁰ <http://www.politico.eu/article/health-commissioner-andriukaitis-raises-revising-eu-treaties-on-health-policy/>
- ¹¹¹ Rechel B, Grundy E, Robine JM, et al. Ageing in the European Union. *Lancet*. 2013; 381:1312-22.
- ¹¹² Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet*. 2015 Feb 7;385(9967):549-62.
- ¹¹³ Lawler M, Selby P, Aapro MS, Duffy S. Ageism in cancer care. *BMJ*. 2014 Feb 28;348:g1614.