



I supplementi di Politiche sanitarie

Il nuovo modello mutazionale **in oncologia**

*Cosa cambia nel processo
programmatorio e nel modello
organizzativo dei decisori*



Il Pensiero Scientifico Editore



Il progetto di studio “From Histology to Target in Action”
è stato promosso e condotto dalla Fondazione Ricerca e Salute
nell’ambito delle proprie attività di ricerca.

Il progetto è stato realizzato con il contributo incondizionato di



Il nuovo modello mutazionale **in oncologia**

*Cosa cambia nel processo
programmatorio e nel modello
organizzativo dei decisori*

AUTORE

Nello Martini

Presidente Fondazione Ricerca e Salute (ReS)

Premessa



Questo contributo intende presentare, discutere e condividere l'impatto e le ricadute che la medicina di precisione in oncologia può determinare sui processi programmatici e sui modelli organizzativi e sanitari di competenza dei decisori in sanità a livello nazionale, regionale e delle strutture territoriali, partendo dai processi di cambiamento analizzati e descritti nel documento di consenso *Il nuovo modello mutazionale in oncologia. Cosa cambia nella pratica clinica e assistenziale, nella ricerca e nelle procedure regolatorie* pubblicato da Il Pensiero Scientifico Editore (Roma 2019).

Il documento di consenso è stato scritto da Nello Martini (Fondazione Ricerca e Salute), Paolo Marchetti (Oncologia Medica, Sapienza Università di Roma, e Oncologia, Ospedale Sant'Andrea, Roma), Antonio Marchetti (Anatomia Patologica, Università di Chieti), Giuseppe Curigliano (IEO, Milano), Giancarlo Pruneri (Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano), Nicola Normanno (Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale, Napoli), Claudio Jommi (CERGAS SDA, Bocconi), e Antonella Pedrini (Fondazione Ricerca e Salute) ed è stato condiviso da un panel di esperti nell'ambito di uno workshop a numero chiuso svoltosi a Roma il 9 gennaio 2019, che includeva rappresentanti istituzionali e regionali, responsabili delle reti oncologiche regionali, società scientifiche e associazioni di pazienti.

Nei paragrafi successivi si illustra il modello istologico (presente) e il modello mutazionale (futuro) dell'oncologia, sottoli-

neando e discutendo l'impatto di questi modelli sui processi programmatori e organizzativi a carico dei decisori. Inoltre sono indicati gli aspetti legati alla pratica clinica ed assistenziale e le implicazioni di governance e di sostenibilità economica.

Panel di esperti

Andrea Urbani, *Direttore Generale della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute*

Renato Botti, *Direttore Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio*

Patrizia Popoli, *Istituto Superiore di Sanità e Presidente CTS AIFA*

Giovanni Ucci, *Direttore Generale IRCCS Policlinico Ospedale San Martino, Genova*

Oscar Bertetto, *Rete Oncologica Piemonte-Valle D'Aosta*

Roberto La Bianca, *Rete Oncologica Lombarda – ROL*

Pierfranco Conte, *Rete Oncologica Veneta – ROV*

Gianni Amunni, *Rete Oncologica Toscana*

Sandro Pignata, *Rete Oncologica Campana*

Francesco Cognetti, *Direttore Oncologia Medica 1, IRCCS IRE, Roma*

Gennaro Ciliberto, *Direttore Scientifico, IRCCS IRE, Roma*

Enrico Desideri, *Presidente Fondazione Sicurezza in Sanità, ex Direttore Generale Area Vasta Sud Est Toscana*

Mauro Truini, *Past President SIAPEC*

Francesco Ripa di Meana, *Presidente FIASO e Direttore Generale IRCCS IRE IFO ISG, Roma*

Francesca Moccia, *Cittadinanzattiva*

Il modello istologico in oncologia e il suo impatto sulla programmazione sanitaria e sul modello organizzativo dei decisori

Fino ad ora l'oncologia si è basata, per gli aspetti di ricerca clinica, per lo sviluppo di nuovi farmaci, per le procedure europee (EMA) e internazionali (FDA), per quelle nazionali (AIFA) di prezzo e rimborso, e anche per gli aspetti organizzativi delle strutture ospedaliere (oncologia, ematologia, anatomia patologica, genetica molecolare) sul modello istologico, secondo una sequenza che prevede:

- la localizzazione del tumore;
- la tipizzazione istologica;
- l'eventuale presenza di biomarker e/o mutazioni genetiche;
- lo sviluppo clinico di farmaci target therapy;
- la registrazione e la definizione delle condizioni di prescrizione e di rimborso.

In particolare in Italia per la gestione e il monitoraggio dei nuovi farmaci oncologici ad alto costo fin dal marzo 2006 sono stati introdotti, in accordo con il tavolo

Tabella 1. Monitoraggio dei nuovi farmaci oncologici ad alto costo attraverso i Registri di monitoraggio e i Managed entry agreements (MEA)

Registri	MEA
32	Payment by results (PbR)
33	Cost sharing (CS)
41 farmaci x 65 indicazioni	

oncologico istituito presso l'AIFA, i Registri di monitoraggio e i Managed entry agreements (MEA) (tabella 1 e figura 1). Il modello istologico in oncologia ha guidato fino ad oggi la programmazione delle strutture oncologiche e l'organizzazione dei servizi da parte dei decisori nazionali, degli assessorati alla sanità e delle direzioni generali con l'individuazione e la strutturazione dei dipartimenti di oncologia, degli IRCCS oncologici, delle reti oncologiche regionali, dei piani regionali sui tumori e, più recentemente, dei registri regionali sui tumori.

Il modello mutazionale in oncologia e il suo impatto sulla programmazione sanitaria e sul modello organizzativo

L'FDA ha recentemente registrato due nuovi farmaci secondo la procedura *'agnostic approval'*, ossia l'autorizzazione di un farmaco oncologico per il trattamento dei tumori in pazienti con una specifica mutazione e *indipendentemente dalla sede del tumore, dall'età e dal sesso*, mentre un altro farmaco – entrectinib – è in fase di valutazione secondo la procedura *'priority review'*. Nel momento in cui scriviamo EMA

Figura 1. Rappresentazione grafica della governance del modello istologico in oncologia basato sui centri regionali accreditati alla prescrizione, sui registri AIFA di monitoraggio e sui MEA (procedura di prezzo condizionato al risultato: payment by results - PbR, cost sharing - CS, risk sharing - RS).



ha espresso parere non favorevole su pembrolizumab, mentre gli altri due farmaci sono rispettivamente ‘*under accelerated assessment*’ e ‘*under standard evaluation*’. In particolare (tabella 2):

- pembrolizumab per il trattamento di tumori solidi metastatici non resecabili aventi un’elevata instabilità dei microsatelliti (MSI – H) o un deficit del ‘*mismatch repair*’ (dMMR);
- larotrectinib per il trattamento di neoplasie maligne solide in pazienti con il riarrangiamento del gene NTRK (*indicazione approvata il 26/11/2018 da FDA: indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that have a neurotrophic receptor tyrosine kinase – NTRK – gene fusion without a known acquired resistance mutation, are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment*);

- entrectinib per il trattamento di tumori solidi in pazienti con riarrangiamento dei geni NTRK 1, 2, 3 – ROS1 (*under evaluation per: treatment of NTRK fusion-positive, locally advanced or metastatic solid tumors in adult and pediatric patients who have either progressed following prior therapies or who have no acceptable standard therapy*).

Sta dunque emergendo un modello mutazionale, se pur con dati preliminari non consolidati, che si fonda sulla mutazione genetica e quindi su un modello diverso dal modello istologico che fino ad ora ha governato la ricerca clinica, le decisioni regolatorie e la pratica oncologica.

I nuovi farmaci oncologici del modello mutazionale possono avere un valore terapeutico aggiuntivo con particolare riferimento ai tumori rari e nei pazienti che hanno esaurito le linee di trattamento attuali.

Tabella 2. Approvazione di pembrolizumab, larotrectinib ed entrectinib da parte di FDA ed EMA

Farmaco	Indicazioni	Fase	Approvazione	
			FDA	EMA
Pembrolizumab	Tumori solidi metastatici non resecabili aventi un’elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) o un deficit del ‘mismatch repair’ (dMMR)	II	Yes	Negative opinion
Larotrectinib	Trattamento di tutte le condizioni incluse nella categoria delle neoplasie maligne	II	Yes	Under accelerated assessment
Entrectinib	Neoplasie di mammella, ovaio, testa e collo, polmone, colon-retto, rene, pancreas, melanoma, linfomi, altre neoplasie	II	Orphan drug designation priority review	Under standard evaluation

Comprehensive genomic profiling (CGP) e Next generation sequencing (NGS): significato, individuazione dei centri di esecuzione e costi

Si stanno rendendo progressivamente disponibili sul mercato e nella pratica clinica oncologica i Next generation sequencing (NGS) test per la profilazione genomica tramite biopsia solida e liquida. Questi nuovi test, molto complessi, sono in grado di analizzare anche oltre 300 mutazioni geniche in una singola analisi e di fornire dati anche sul Tumor mutational burden (TMB).

In particolare, i test NGS consentono l'individuazione:

- di tutte le mutazioni delle aree geniche sequenziate (*actionable, passenger, drug-gable*);
- delle mutazioni driver;
- del pathway mutazionale;
- del TMB;
- delle interazioni tra le diverse alterazioni geniche mediante *'network analysis'*.

Risulta necessario per i decisori individuare e accreditare i centri per l'esecuzione dei test NGS e definirne a livello nazionale l'inserimento nei LEA e a livello regionale attribuire i DRG con le relative tariffe.

La decisione di implementare i test NGS per la profilazione genomica ampia (Comprehensive genomic profiling, CGP) nei laboratori diagnostici delle strutture sanitarie oppure di ricorrere a provider esterni deve essere subordinata a valutazioni sui volumi di attività attesi, sull'esperienza e adeguatezza del laboratorio rispetto a criteri predefiniti e verificati e sull'eventuale partecipazione a programmi di ricerca.

Questa decisione non può prescindere anche dalla considerazione che i pannelli attuali dei laboratori di diagnostica contengono un numero limitato di mutazioni (dalle 20 alle 30 mutazioni) e che alcune di queste mutazioni possono riguardare target per i quali non esistono terapie disponibili né nella pratica clinica né negli studi clinici. L'inserimento nei LEA, come tecnologia sanitaria rimborsabile dal SSN, diversa dai farmaci ma con essi integrata, sta diventando un'esigenza pressante.

Il nuovo Nomenclatore dell'assistenza specialistica ambulatoriale (Allegato 4 al DPCM 12 gennaio 2017) prevede infatti sia analisi mutazionali di patologia che necessitano di un certo numero di geni per la diagnosi (riferiti a patologie diverse, prevalentemente rare, ma anche oncologiche) sia test specifici, singoli o combinati.

La situazione relativa alla regolamentazione delle condizioni di accesso ai test oncologici NGS è ancora del tutto frammentaria e disomogenea. Sono solo due infatti ad oggi le Regioni che hanno definito tariffe per questo tipo di prestazioni oncologiche a scopo diagnostico: la Lombardia e l'Emilia-Romagna.

La Lombardia prevede una prestazione denominata "analisi di sequenza genica mediante NGS e tecniche assimilabili" (cod. reg. 91.29.7), con tariffa di euro 2072,7, accanto a prestazioni, singolarmente tariffate, per la ricerca di specifiche mutazioni.

Tale prestazione non può essere usata in aggiunta, se impiegata nei casi per i quali sono già previsti uno o più specifici codici con le relative tariffe.

Se impiegata nei casi per i quali sono previsti uno o più specifici codici con le rela-

tive tariffe, e queste risultano maggiori della tariffa della prestazione 91.29.7, va usato ai fini del rimborso solo il codice 91.29.7, che rappresenta quindi un tetto prestazionale, anche se il ricorso ripetuto e progressivo a singole mutazioni può risultare economicamente vantaggioso per le strutture diagnostiche pubbliche, ma nettamente sfavorevole rispetto al costo dei test NGS completi (più di 300 mutazioni) dei provider esterni.

L'Emilia-Romagna prevede invece solo tariffe per analisi da singoli geni a raggruppamenti di geni con tariffe molto differenziate, che arrivano fino a valori di poco superiori ai 4500 euro. Ad oggi queste analisi possono essere prescritte ed erogate solo all'interno dei centri hub individuati nell'ambito di percorsi specifici di screening (per esempio, quello relativo al rischio eredo-familiare di carcinoma mammario, di cui alla DGR ER 220/2011).

Già dall'esperienza di queste due Regioni è possibile dedurre che la tariffa relativa a sequenziamenti di un ampio numero di geni risulta più economica e maggiormente informativa rispetto alla somma delle tariffe dei test sulle singole mutazioni.

Il costo del test rappresenta comunque, in media, una quota molto bassa del costo complessivo del percorso diagnostico-terapeutico del paziente oncologico.

In una prospettiva di medio e lungo periodo è probabile che l'attività dei laboratori diagnostici delle strutture pubbliche viri dall'esecuzione dei test alla valutazione e gestione del report mutazionale nell'ambito del Molecular tumor board (MTB).

L'istituzione del Molecular tumor board come elemento chiave della governance del modello mutazionale

L'estrema complessità della gestione del modello mutazionale in oncologia richiede in maniera imprescindibile l'attivazione di gruppi interdisciplinari (MTB), in cui siano integrate le competenze oncologiche, ematologiche, della biologia molecolare, delle anatomie patologiche, delle farmacie ospedaliere e di esperti di repository genomici e di normativa sulla privacy per poter governare i processi clinici e decisionali di appropriatezza, ovvero:

- la stadiazione e le linee di trattamento del tumore secondo linee guida nazionali e internazionali;
- le mutazioni genetiche e le mutazioni driver che codificano per lo sviluppo del tumore, il pathway delle mutazioni e il valore predittivo del TMB;
- l'analisi e la valutazione del report del genomic profile-NGS del paziente;
- la scelta dei farmaci oncologici più appropriati in commercio o in fase di registrazione o per indicazioni attualmente off-label;
- la raccolta sistematica dei dati clinici e della genomica per consolidare le conoscenze e per sviluppare attività di ricerca in un settore in cui le evidenze non sono ancora consolidate, pur esprimendo un valore aggiuntivo clinicamente rilevante.

L'istituzione e le attività dei MTB deve essere supportata e resa uniforme e tracciabile attraverso una piattaforma informatica VCS (Virtual consultation system): tale

piattaforma deve consentire il collegamento online e in teleconferenza delle strutture oncologiche afferenti al singolo MTB nell'ambito degli incontri programmati di discussione e di follow-up dei casi clinici. Tale piattaforma deve prevedere un workflow delle riunioni e del follow-up dei MTB con la raccolta e il repository delle profilazioni genomiche, delle caratteristiche e degli esami ematici e strumentali dei pazienti, delle decisioni terapeutiche, dei report NGS, dei farmaci *druggable* e *activable* e dei farmaci in sperimentazione, attivi sulle specifiche mutazioni e sul TMB complessivo.

Il network dei MTB deve essere accreditato da AIFA, secondo criteri e procedure trasparenti per la composizione, le attività, la tracciabilità e l'elaborazione dei dati; i singoli MTB dovranno essere implementati dalle Regioni e dalle direzioni generali e rappresentano il nuovo strumento di gestione del modello mutazionale nella pratica oncologica.

Lungi dall'essere un deterrente, l'incertezza sull'impatto clinico che i nuovi farmaci possono realmente avere sugli esiti della cura è una delle principali ragioni che rendono quanto mai necessarie e urgenti delle specifiche attività di monitoraggio e valutazione.

Un nuovo modello organizzativo per i decisori

L'impatto del modello mutazionale potrebbe essere particolarmente forte nei diversi livelli organizzativi del sistema sanitario. In primo luogo, relativamente alla definizione di confini, ambiti e competenze dei professionisti sanitari. Poi, per le implicazioni riguardanti la formazione e la necessità di colmare dei gap conoscitivi del personale sanitario. Ancora, per il progressivo emergere di bisogni formativi potenzialmente oggetto di specifiche attività di educazione continua.

Infine, ma non meno rilevante, per l'urgenza di rendere il servizio sanitario agente di informazione attiva nei confronti dei pazienti e dei loro familiari, promuovendo quella consapevolezza e competenza utili per coinvolgere gli utenti in un processo di shared decision-making con i professionisti sanitari.

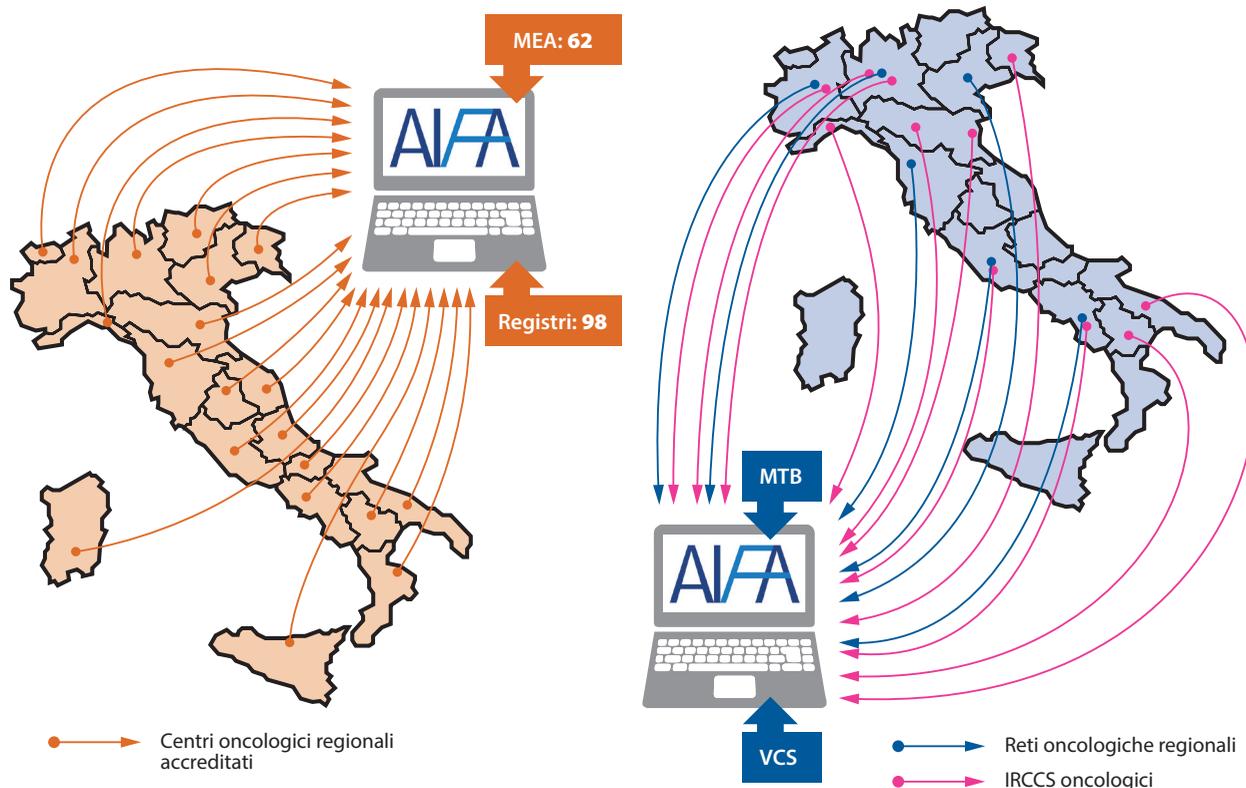
Nella figura 2, alla pagina seguente, la parte sinistra del grafico fa riferimento alla governance del modello istologico, che si basa sui centri di oncologia individuati dalle Regioni, che possono prescrivere i farmaci oncologici attraverso l'accesso (tramite password) ai Registri AIFA di monitoraggio, organizzati per singolo medicinale oncologico e per singola indicazione. L'oncoematologo deve riportare, ai fini della prescrizione e della rimborsabilità, i dati richiesti nel modulo di arruolamento del paziente, i dati previsti dal modulo di follow-up (a 3 - 6 - 9 - 12 mesi) e dal modulo di fine trattamento.

A ciascun registro e a ciascuna indicazione sono collegati 98 MEA di tipo *financial-based* (cost sharing: l'azienda paga uno

sconto per ciclo di trattamento) o di tipo *outcome-based* (payment by results: l'azienda paga il trattamento dall'inizio fino al follow-up in cui vi è stato fallimento della terapia e progressione del tumore). Nel modello istologico la procedura muove dalla localizzazione del tumore, a cui segue l'esame istologico, dal quale dipende la scelta del farmaco attivo e quindi l'indicazione terapeutica. Nel modello mutazionale il punto chiave, e quindi il driver di tutto il processo, è rappresentato dalla profilazione genomica, e quindi dall'individuazione della mutazio-

ne driver e del carico mutazionale, che guidano la scelta del farmaco e l'indicazione terapeutica, indipendentemente dalla sede del tumore, dall'età e dal sesso. Nella parte destra della figura 2 è rappresentato il modello mutazionale basato sui MTB (al momento e nella fase iniziale istituiti presso le reti oncologiche regionali e gli IRCCS oncologici) e il driver di tutto il processo è rappresentato dai test NGS. In sintesi nel modello istologico l'indicazione dipende dall'istologia, mentre nel modello mutazionale l'indicazione deriva dalla profilazione genomica.

Figura 2. Confronto tra la governance del modello istologico in oncologia (centri oncologici regionali accreditati - Registri AIFA – MEA) con la governance del modello mutazionale in oncologia (MTB – VCS)



I messaggi chiave

- La progressiva disponibilità dei test di profilazione genomica e le procedure di 'agnostic approval' da parte di FDA e di EMA (*under evaluation*) hanno di fatto aperto la fase del modello mutazionale in oncologia, che si affianca e si integra al modello tradizionale di tipo istologico.
- Dal punto di vista regolatorio e della rimborsabilità, la fase del modello istologico in oncologia è stata gestita dall'AIFA, dalle Regioni, dalle ASL e dalle direzioni generali attraverso i Registri di monitoraggio e i Managed entry agreements di AIFA: risk sharing, cost sharing, payment by results.
- L'estrema complessità della gestione del modello mutazionale in oncologia richiede ai decisori, in maniera imprescindibile, l'attivazione di gruppi multidisciplinari, in cui siano integrate le competenze oncologiche, ematologiche, della biologia molecolare, delle anatomie patologiche, delle farmacie ospedaliere e di esperti di repository genomici e di normativa sulla privacy per poter governare i processi clinici, l'appropriatezza e la sostenibilità economica.
- Il punto chiave di una nuova governance correlata al modello mutazionale in oncologia ed ematologia si basa quindi sull'istituzione del Molecular tumor board (MTB), per gestire la complessità e la comprensione dei genomic profiling test, la scelta dei farmaci (o delle combinazioni) attivi, che possono essere già disponibili e rimborsati oppure disponibili, ma non registrati per la specifica indicazione (off-label) o in fase di sperimentazione clinica.
- Un network di MTB accreditato da AIFA, secondo criteri e procedure trasparenti per la composizione, le attività, la tracciabilità e l'elaborazione dei dati può rappresentare il nuovo strumento di gestione del modello mutazionale nella normale pratica clinica.

Raccomandazioni per i decisori

La progressiva diffusione dei test NGS (Comprehensive genomic profiling), unitamente allo sviluppo dei nuovi farmaci oncologici 'mutation-driven', rappresenta un fenomeno rilevante nell'evoluzione dell'oncologia e nello sviluppo della medicina di precisione.

Esiste tuttavia un rischio documentato che un uso incontrollato dei test NGS e dei farmaci basati sulle mutazioni possa compromettere l'appropriatezza dei trattamenti rispetto alle terapie standard consolidate e possa determinare un processo di insostenibilità economica.

Proprio per evitare tutto ciò è necessario che i decisori e i regolatori nazionali e regionali garantiscano una governance rigorosa nei criteri di impiego dei test e nella selezione dei farmaci su base mutazionale, con un ruolo centrale e di coordinamento garantiti dall'AIFA, in collaborazione con le Regioni.

La governance della fase mutazionale in oncologia risulta molto impegnativa, ma può costituire una fase avanzata e strategica, e rappresentare per l'Europa un modello di riferimento, basato sull'istituzione di gruppi multidisciplinari (i Molecular tumor board, MTB): una sorta di release 2.0, che si affianca e si integra al modello istologico, gestita a partire dal 2006 con i Registri di monitoraggio di AIFA e i Managed entry Agreements (MEA), in grado di trasformare l'impiego dei test e dei farmaci in uno strumento per produrre nuove conoscenze e attivare progetti di ricerca in oncologia.

Raccomandazione 1

Selezione dei pazienti, esecuzione e validazione dei test NGS

Si raccomanda:

- di definire, come in un grande trial, i criteri di reclutamento dei pazienti che devono essere chiari ed espliciti (per esempio: quali pazienti? quali tumori rari? quali e quante linee di terapia devono essere state escluse o superate?);
- di aggiornare periodicamente l'elenco delle mutazioni e dei farmaci ad esse collegati e coperti dal SSN;
- di istituire criteri di validazione dei reagenti e promuovere le modalità organizzative per consentire i controlli di qualità esterni dei test NGS: validazione e controlli che non possono essere effettuati a livello di ogni singolo centro;
- di coinvolgere le anatomie patologiche per definire le caratteristiche e la cellularità che devono essere garantite per un campione informativo ai fini dell'esecuzione del test NGS;
- di favorire l'inserimento dei test NGS nella lista dei LEA, con una contestuale valorizzazione tariffaria dell'esame (DRG regionale), superando l'attuale anarchia nella valutazione dei rimborsi;
- di valutare l'opportunità di promuovere sinergie con analoghi utilizzi dei test NGS per altre discipline quali la genetica medica, la microbiologia e virologia, le caratterizzazioni per i trapianti;
- di prevedere i possibili sviluppi dei test epigenetici, quali la metilazione nei tumori del sistema nervoso e nei sarcomi e il ricorso ai test diagnostici multigenetici, già in corso di utilizzazione clinica, ma non ancora validati dal SSN, con

specifico riferimento al test 'Oncotype dx', con l'obiettivo di evitare la chemioterapia in una percentuale significativa di pazienti nell'ambito del trattamento adiuvante del tumore mammario in fase iniziale o di altri tumori solidi.

Raccomandazione 2

Accreditamento dei centri regionali e dei Molecular tumor board

Si raccomanda:

- di garantire con scelte regionali chiare e trasparenti l'identificazione e l'accREDITAMENTO dei centri di esecuzione dei test NGS, che assicurino volumi di produzione tali da garantire qualità ed efficienza, concorrendo a migliorare il rapporto costo-efficacia dell'esame;
- di istituire i MTB attraverso una procedura di accreditamento trasparente da parte di AIFA, assicurando la presenza delle competenze multidisciplinari necessarie per il funzionamento dei MTB.

Raccomandazione 3

Molecular tumor board

Si raccomanda:

- di implementare un sistema informativo, di supporto e di collegamento informatico tra i MTB, promuovendo una piattaforma informatica unica e trasparente da proporre alle istituzioni nazionali e regionali;
- di promuovere attraverso i MTB la piena efficienza delle reti oncologiche regionali (che non siano ancora a regime), assicurando il coinvolgimento delle direzioni generali delle Regioni;
- di assicurare il supporto informatico ai MTB per garantire una raccolta omo-

genea e sistematica dei dati dei test e dei report mutazionali, il ritorno delle informazioni e la loro pubblicazione, superando le difficoltà burocratiche e amministrative che attualmente rendono poco efficienti i registri AIFA in ambito oncologico;

- che ogni Regione dovrebbe dotarsi di un numero minimo di MTB di riferimento per il sistema regionale, che analizzi i casi sottoposti o da sottoporre ai test NGS con report mutazionale. La composizione di base dovrebbe essere sostanzialmente tecnica, prevedendo anche un coordinatore dedicato di espressione regionale. In base ai casi da analizzare, potranno poi essere convocati tecnici o specialisti ad hoc; i MTB dovrebbero poter contare su personale amministrativo di supporto che svolga le funzioni segretariali, di data management, di collegamento e di organizzazione di base, che dovrebbero rientrare nei criteri di accreditamento;
- che siano definiti specifici indicatori di processo per la valutazione della qualità dei procedimenti e per garantire il benchmarking tra i MTB;
- una governance definita da parte di AIFA, che deve accreditare le varie tappe del percorso; i referti (italiani o stranieri) dovrebbero essere accreditati da AIFA e valutati da MTB a loro volta accreditati; inoltre AIFA, di intesa con le Regioni, dovrebbe periodicamente stabilire quali test (o pannello di geni potenzialmente *actionable* o *druggable*) possono essere testati con modalità di rimborso dal SSN.

Raccomandazione 4

Il report NGS

Si raccomanda:

- di promuovere la standardizzazione dei report NGS con tutte le informazioni necessarie nella fase di valutazione del paziente, di analisi delle mutazioni, del carico mutazionale e del pathway ai follow-up, con una chiara indicazione dei farmaci attivi e rimborsati, dei farmaci attivi ma off-label e dei farmaci in sperimentazione clinica: informazione questa che può costituire da volano per il reclutamento dei pazienti e lo sviluppo della ricerca.

Raccomandazione 5

La formazione degli operatori

Si raccomanda:

- di promuovere e assicurare la formazione del personale specializzato necessario per il futuro sviluppo dei test NGS, identificando le sedi qualificate e accreditate dove è possibile effettuare i test;
- di educare i clinici a una informazione esaustiva del paziente a cui è proposto l'esame e l'eventuale trattamento a seguito dei risultati del test;
- di promuovere campagne di corretta informazione della popolazione per evitare speranze illusorie, facilonerie, superficialità e richieste inappropriate;
- di prevedere in alcuni casi la possibilità dell'intervento di uno psico-oncologo, in presenza di difficoltà ricettive di un risultato negativo da parte di un paziente con eccessive aspettative;
- di prevedere, data la complessità e la delicatezza del tema, l'inserimento nel processo di informazione dei pazienti di

un colloquio con uno psicologo specificamente formato prima di procedere al test (per esempio, per mettere il paziente e i familiari al corrente che potrebbero scoprire che solo alcune mutazioni e non altre sono coperte dal SSN perché potenzialmente *druggable* o *actionable*; o anche per assicurarsi che la decisione sia consapevole in base a prognosi e benefici attesi).

Raccomandazione 6

Coinvolgimento delle società scientifiche e delle associazioni

Si raccomanda:

- di coinvolgere le società scientifiche oncologiche, quelle dei farmacisti ospedalieri e dei farmacologi;
- di assicurare il coinvolgimento delle associazioni dei cittadini e delle associazioni dei pazienti oncologici.

Raccomandazione 7

Aspetti regolatori

Si raccomanda:

- un'evoluzione degli aspetti regolatori e una modifica delle condizioni di accessibilità previsti dalla legge 648/96, delle previsioni della legge 326/2003 art. 48 (fondo del 5%) e del DM 8/5/2003 sull'uso compassionevole, salvaguardando un adeguato rapporto rischio/beneficio e in collaborazione con le aziende per un accesso ai farmaci con procedure MEA (payment by results e risk sharing dedicati);
- che presso l'AIFA sia istituito un osservatorio dei MTB con la definizione di indicatori di performance (KPI).

Supplemento a Politiche sanitarie, vol. 19, n. 4, 2018
www.politichesanitarie.it

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8, 00138 Roma
telefono: 06 862 821 - fax: 06 862 822 50
pensiero@pensiero.it - www.pensiero.it
www.facebook.com/PensieroScientifico

Tutti i diritti sono riservati per tutti i Paesi.
Nessuna parte del presente fascicolo
può essere riprodotta, tradotta o adattata
con alcun mezzo (compresi i microfilm,
le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche)
senza il consenso scritto dell'Editore.
La violazione di tali diritti è perseguibile a norma di legge.

Finito di stampare nel mese di marzo 2019
da Ti Printing
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
Progetto grafico e impaginazione: Typo85, Roma

I contenuti, sottoposti a revisione critica e formale
esterna a "Politiche sanitarie", riflettono il punto di vista degli autori
e non impegnano il Comitato Scientifico della rivista.

Con il contributo incondizionato di



L'oncologia modifica il proprio paradigma? La sfida dell'approvazione agnostica delle nuove terapie

NELLO MARTINI¹

¹Fondazione Ricerca e Salute.

Pervenuto su invito il 29 maggio 2018.

Riassunto. I farmaci oncologici sono stati finora approvati per il trattamento di specifiche patologie tumorali. Recentemente, le decisioni normative sulle nuove terapie antitumorali sono state prese dalla Food and Drug Administration a partire dai dati sui biomarcatori indipendentemente dal sito o dall'istologia degli organi. Questo nuovo modello può essere definito come "modello mutazionale": un farmaco è approvato e immesso sul mercato perché è attivo su una determinata mutazione ed è approvato indipendentemente dalla patologia, dall'età, dal genere. Il sistema sanitario dovrebbe essere in grado di comprendere questi cambiamenti in anticipo, di mettere in atto procedure normative volte a garantire l'adeguatezza e la sostenibilità economica. La risposta a questa sfida deve essere cercata in reti multidisciplinari di operatori sanitari (oncologi, patologi, epidemiologi, decisori sanitari, ecc.) supportati da registri aggiornati delle malattie: in tal modo sarebbe possibile raccogliere dati e prove in tempo reale, garantendo la necessaria governance del sistema.

Does oncology change its paradigm? The challenge of agnostic approval of new therapies.

Summary. Oncology drugs have been traditionally approved for the treatment of specific cancer diseases. Recently, regulatory decisions about new cancer therapies have been taken by the Food and Drug Administration starting from biomarker data irrespective of organ site or histology. This new pattern can be defined as a "mutational model". A drug is approved and put on the market because it is active on a certain driver mutation and is approved regardless of the primary disease site, age, or gender. To face this kind of challenge in a non-disruptive way, the healthcare system should be able to anticipate these changes, so as to put in place regulatory procedures aimed at guaranteeing appropriateness and economic sustainability. The answer to this challenge should be obtained through multidisciplinary networks of health professionals (oncologists, pathologists, epidemiologists, health decision makers, etc.) supported by updated disease registries. In this way, it would be possible to gather data and evidence in real time, guaranteeing the needed governance of the system.

Un nuovo modello per l'oncologia

Il modello attuale dell'oncologia è basato sulla istologia; come sappiamo, il primo passaggio del processo di ricerca e sviluppo di nuovi farmaci – e successivamente il percorso di market access e rimborsabilità – parte ovviamente dalla localizzazione del tumore. Lo scenario col quale abbiamo appreso a convivere prevede dunque siano sviluppati dei farmaci che vengono testati per un determinato tipo di tumore nelle sue diverse fasi (in I linea, in II linea, in fase adiuvante, in fase metastatica). Allo stesso tempo, si lavora all'individuazione di un biomarker – vale a dire una mutazione genetica – che possa contribuire a determinare la popolazione che ha le condizioni per poter rispondere, trattandosi di terapie a bersaglio molecolare (*target therapy*). Questo, fino ad oggi, era il modello più avanzato della ricerca in oncologia finalizzata ad una tempestiva traduzione clinica.

Sono stati recentemente approvati dalla Food and Drug Administration (FDA), e verranno approvati in Italia, nuovi farmaci che stanno modificando radicalmente il modello istologico, e possiamo definire questo nuovo modello come modello "mutazionale". Un

farmaco viene approvato e messo sul mercato perché è attivo su una certa mutazione driver e viene autorizzato indipendentemente dalla patologia, dall'età, dal genere (*regardless cancer site age and sex*). Sbaglieremmo se non considerassimo questo un passaggio strutturale, culturale, destinato potenzialmente a condurci lontani da un'oncologia pensata attraverso gli organi colpiti o l'istologia. Iniziando a disporre di trattamenti attivi in una mutazione e pensando di poter ricorrere a queste terapie in vari tipi di tumore perché si ritiene che la mutazione sia ubiquitaria, e comunque presente, cambiano gli scenari; mutano dal punto di vista innanzitutto dell'appropriatezza, della rimborsabilità, aumentano i pazienti che possibilmente potrebbero trovare vantaggio da questa innovazione.

Una novità importante è quella che è stata definita "agnostic approval", approvazione agnostica¹. Il 23 maggio 2017 è stato approvato dalla FDA pembrolizumab, inibitore del checkpoint immunitario PD-1. Più di recente, larotrectinib, un nuovo pan-TRK inibitore, che ha indotto una risposta in tre pazienti su quattro con tumori solidi diversi, rari e meno rari, ma accomunati dalla presenza di fusioni di tropomyosin receptor kinase (TRK). Altri potenziali strumenti terapeutici stanno venendo avanti.

“ Ai fini della prescrizione, l'individuazione nelle varie regioni di molecular tumor board è un passo decisivo verso la interdisciplinarietà, conditio sine qua non per poter dare risposta a problemi complessi. ”

L'oncologia sta cambiando i propri percorsi. Il modello del bersaglio molecolare è stato molto utilizzato in questi anni, col risultato di segmentare molto il proprio oggetto di studio: basti pensare al *non-small cell lung cancer* e alle sue tante mutazioni genetiche, con la conseguenza che il numero dei pazienti che possono essere arruolati negli studi di valutazione dei vari tipi di trattamento stanno diventando sempre meno numerosi.

From histology to target

Il cambiamento è favorito dalla progressiva disponibilità sul mercato, e a costi sempre più competitivi, di test di profilazione genomica, sia attraverso un prelievo istologico, ma già oggi in molti casi attraverso un normale prelievo di sangue che consente lo screening di oltre 300 geni di tumori non solidi ed ematologici².

Per affrontare questo tipo di sfida in maniera non distruttiva, il sistema sanitario deve avere la capacità di interpretare e capire in anticipo questi cambiamenti, così da mettere in atto delle procedure regolatorie volte alla garanzia di appropriatezza e di sostenibilità economica, pena il rischio di essere travolto.

Va anche considerata un'ulteriore variabile. Può accadere che, una volta accessibili questi test, un paziente che abbia concluso le linee di trattamento oggi disponibili e non abbia più possibilità terapeutiche, ma sia ancora in una condizione di buona salute, sia informato di essere portatore di un biomarker e dell'esistenza di farmaci potenzialmente attivi nei confronti di esso, avendo il tumore modificato i suoi meccanismi esprimendo un'altra mutazione su cui si potrebbe avere un'altra possibilità terapeutica. Se quel farmaco non fosse oggi riconosciuto per quel tipo di mutazione, il suo uso sarebbe off-label. Ma in un'ottica di approvazione di nuovi farmaci non riconducibile alla localizzazione del tumore, la negazione dell'accesso a una terapia introdurrebbe un importante elemento di conflitto medico-paziente e tra il medico e la società. Occorre dunque riuscire a creare un contesto regolatorio che metta nelle condizioni di gestire un problema così complesso.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2006 aveva introdotto i registri e dei meccanismi di condivisione del rischio (*risk sharing*) per gestire la fase dell'oncologia a bersaglio molecolare (*target therapy*). Allo stesso modo, è necessario mettere in campo un modello per gestire le sfide cliniche che nascono a partire dalla mutazione driver. Si tratta di un processo molto complesso che prevede la necessità di seguire i pathway delle mutazioni. Una sfida alla quale sarà possibile rispondere solo con una prospettiva di rete: non c'è nessun oncologo o oncoematologo da solo

che possa riuscire a gestire questa complessità, nella quale si intrecciano aspetti genetici, di biologia molecolare, di anatomia patologica, di terapia, di farmaci in fase di sperimentazione.

I molecular tumor board

Per sviluppare tale prospettiva di rete, occorre pensare alla costruzione di molecular tumor board (MTB), organismi multidisciplinari con una composizione predefinita. Laddove oggi la prescrivibilità e la rimborsabilità di alcuni farmaci sono informate dal lavoro di registri e medici oncologi o ematologi accreditati, potremmo contare sui dati dei registri integrati dal contributo di MTB accreditati da AIFA. Ai fini della prescrizione, l'individuazione nelle varie regioni di MTB è un passo decisivo verso la interdisciplinarietà, che a questo punto diventa non un'opzione ma una *conditio sine qua non* per poter dare risposta a problemi complessi.

Questo consentirebbe di avere la possibilità in tempi molto brevi di accumulare dati ed evidenze, che produrranno ulteriore ricerca, contribuendo a gestire questa fase sia in termini di appropriatezza sia in termini di sostenibilità economica. Il punto chiave è riuscire a garantire una governance fin da una fase precoce per evitare i possibili conflitti che potrebbero scaturire. Accompagnando in modo intelligente questo cambiamento, ancora una volta come nel 2006 l'Italia potrebbe essere il paese che mette in campo un progetto molto avanzato di gestione dell'innovazione in oncologia.

Riguardo all'inquadramento legislativo, si resterebbe nel campo di applicazione della legge 648 trovandoci esattamente nei casi di assenza di alternativa terapeutica: un paziente con tumore per il quale sono state esaurite tutte le possibilità terapeutiche oggi esistenti, oppure un tumore raro per il quale non c'è oggi una terapia. Non ci sarebbe necessità di stravolgimenti legislativi ma di prepararsi a gestire una fase iniziale, di raccogliere i dati e di essere pronti ai cambiamenti.

Conflitto di interessi: l'autore dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Lemery S, Keegan P, Pazdure R. First FDA approval agnostic of cancer site. When a biomarker defines the indication. *NEJM* 2017; 377: 1409-12.
2. Jørgensen JT. When biomarkers define a drug indication. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18: 315-7.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Nello Martini
E-mail: nello.martini@libero.it