

Documento di consenso

sullo sviluppo
e sull'organizzazione
dell'oncologia
mutazionale in Italia

Premessa	1
Molecular Tumor Board (MTB) e indicazioni alla profilazione genomica	2
Test di profilazione genomica	3
Raccolta dati e Piattaforma Genomica IT condivisa	6
Accesso alla profilazione genomica e ai farmaci	8
Privacy, trattamento dei dati e coinvolgimento dei pazienti	9
Partnership pubblico-privato	10
Impatto di spesa e finanziamento	11
Fase sperimentale di avvio	12
Conclusioni	12



Le seguenti Società Scientifiche e Associazioni hanno sottoscritto e aderito al Documento di consenso

ReS
Fondazione
Ricerca e Salute



ACC



AIOM



PERIPLO



CIPOMO



SIAPEC



Cittadinanzattiva



FAVO



FMP
Fondazione
per la Medicina
Personalizzata



Si ringrazia per il supporto tutto il team di
Fondazione ReS (Aldo P. Maggioni, Antonella Pedrini, Carlo Piccinni
Letizia Dondi, Giulia Ronconi, Silvia Calabria, Anna Capponcelli)
Drugs & Health (Immacolata Esposito, Alice Addesi)

Documento di consenso

sullo sviluppo e sull'organizzazione dell'oncologia mutazionale in Italia

AUTORI

- Nello Martini** Fondazione Ricerca e Salute (ReS)
Ruggero De Maria Alleanza Contro il Cancro (ACC)
e Policlinico Gemelli Roma
Gianni Amunni Istituto per lo Studio la Prevenzione
e la Rete Oncologica Toscana (ISPRO)
Giovanni Apolone Alleanza Contro il Cancro (ACC)
e Istituto Nazionale Tumori (INT)
Giordano Beretta Associazione Italiana di Oncologia
Medica (AIOM)
Oscar Bertetto Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta
Livio Blasi Collegio Italiano Primari Oncologi Medici
Ospedalieri (CIPOMO)
Gennaro Ciliberto Alleanza Contro il Cancro (ACC)
e Istituto Regina Elena (IRE)
Saverio Cinieri Collegio Italiano Primari Oncologi
Medici Ospedalieri (CIPOMO) e Ospedale di Brindisi
PierFranco Conte Rete Oncologica Veneta e Periplo
Giuseppe Curigliano Istituto Europeo di Oncologia (IEO)
e Università degli studi di Milano
Filippo De Braud Istituto Nazionale Tumori (INT)
Antonio Gaudioso Cittadinanzattiva
Antonio Marchetti Centro Interdipartimentale di Diagnostica
Molecolare Avanzata. Università di Chieti-Pescara
Nicola Normanno Istituto Pascale di Napoli
Sandro Pignata Alleanza Contro il Cancro (ACC)
e Istituto Pascale di Napoli
Paolo Pronzato Istituto San Martino di Genova
Giancarlo Pruneri Istituto Nazionale Tumori (INT)
Fausto Roila Università degli Studi di Perugia
e Rete Oncologica Umbra
Antonio Russo Associazione Italiana di Oncologia Medica
(AIOM) e Università di Palermo
Anna Sapino Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica (SIAPEC) e IRCCS
Fondazione Piemontese per l'Oncologia - Candiolo
Giovanni Ucci Istituto San Martino di Genova
Pier Giuseppe Pelicci Alleanza Contro il Cancro (ACC)
e Istituto Europeo di Oncologia (IEO)
Paolo Marchetti Polo Oncologico Università La Sapienza
e Fondazione per la Medicina Personalizzata (FMP)

Premessa

L'oncologia sta attraversando un profondo cambiamento basato sull'acquisizione di informazioni meccanicistiche sullo stato di malattia e l'uso conseguente di terapie mirate (terapie personalizzate e di precisione). La misura più diretta del processo di cambiamento in atto è la recente introduzione di terapie curative per molti tipi di tumori altrimenti fatali.

Il nuovo paradigma si basa sull'individuazione nei tumori o nelle biopsie liquide di specifiche alterazioni molecolari, cosiddette *actionable*, che consentono di predire la sensibilità a terapie mirate (*targeted therapies*) o all'immunoterapia. Tra i vari tipi di alterazione (genomiche, epigenetiche, dell'RNA, delle proteine, del metabolismo etc) le mutazioni del DNA sono quelle correntemente più utilizzate per orientare la scelta della maggior parte delle nuove terapie (oncologia mutazionale), indipendentemente dalla sede del tumore (approccio agnostico).

Si tratta di un cambiamento culturale che segna un'epoca e che avrà effetti significativi sulla salute dei pazienti e sull'organizzazione del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). È però un processo complesso, che richiede non solo un aggiornamento radicale della scienza medica, ma anche un governo razionale dei nuovi strumenti disponibili, delle procedure diagnostiche, come ad esempio l'impiego della profilazione genomica, la gestione dei dati o l'accesso ai nuovi farmaci oncologici.

La possibilità di usufruire di questa innovazione è ovviamente un diritto dei pazienti, mentre la qualità dei nuovi trattamenti, l'equità e omogeneità dell'accesso sono un nostro dovere, anche se l'implementazione di queste misure richiederà una valutazione attenta di efficacia e sostenibilità.

Molecular Tumor Board (MTB) e indicazioni alla profilazione genomica

L'accesso dei pazienti alle nuove terapie oncologiche inizia con l'esecuzione di un test di profilazione genomica e prosegue con l'interpretazione dei dati genomici e con la scelta terapeutica. Questo processo comporta una serie di decisioni mediche che avranno un impatto diretto sull'equità e omogeneità dell'accesso e sull'efficacia della terapia. Una gestione appropriata del processo a livello di Sistema Paese richiederebbe livelli omogenei di conoscenza scientifica e la standardizzazione del processo decisionale che ad oggi non risultano disponibili o adeguatamente applicati. È quindi necessario avviare un percorso condiviso che a partire dalle istituzioni mediche più avanzate del Paese e in collaborazione con AIFA e Ministero della Salute definisca un nuovo modello organizzativo per l'integrazione dell'oncologia mutazionale nel SSN.

Non esiste un modello organizzativo unico e 'ideale' che possa contenere e valorizzare l'estrema eterogeneità sanitaria regionale e locale del nostro Paese in termini di strutture oncologiche, di apparecchiature tecnologiche e di dimensione degli interventi e attività. Riteniamo più efficace un modello a carattere orizzontale e integrato, che parta dalla federazione delle strutture oncologiche più avanzate del Paese e prosegua con un processo continuo di cooptazione e definizione di standard operativi.

Un elemento centrale del nuovo modello organizzativo è rappresentato dai Molecular Tumor Board (MTB). I MTB sono team multidisciplinari (oncologi e altri clinici coin-

volti nel trattamento oncologico, come per esempio gli ematologi, patologi, genetisti, bioinformatici, ed eventuali altre figure professionali essenziali per la somministrazione di terapie innovative come *data manager*, farmacologi, farmacisti e infermieri di ricerca) disegnati per gestire l'attuale disparità tra conoscenza clinica e potenzialità genetica nella pratica oncologica, inclusa la valutazione e i progetti di ricerca derivanti dalla raccolta dei dati nascenti (*raw data*) della profilazione genomica. Il compito principale del MTB è l'interpretazione del profilo genomico di un tumore e l'eventuale raccomandazione, al medico curante, della terapia più appropriata per il paziente.

Tale terapia è spesso somministrata nel contesto di *clinical trial* o di farmaci oncologici *off-label* (attivi sulle mutazioni ma non registrati e rimborsati per tali indicazioni). In un futuro sempre più immediato, il MTB si occuperà anche di nuove tecnologie di acquisizione dell'informazione genomica (biopsia liquida), di nuovi marcatori *actionable* (altre omiche, infiltrato immune, *drug-screen* in organoidi etc) e nuovi contesti di sperimentazione clinica. Esistono numerose pubblicazioni scientifiche sulla composizione e sulla modalità di funzionamento dei MTB a livello internazionale, e *white paper* redatti da importanti organizzazioni oncologiche, compresa Alleanza Contro il Cancro (ACC), che potranno essere utilizzati come base di discussione per l'implementazione della rete di MTB italiana.

Il MTB ha un approccio agnostico rispetto all'origine anatomica dei vari tipi tumorali e svolge quindi un ruolo di integrazione funzionale degli attuali Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) e Disease Mana-

gement Team (DMT), che sono invece centrati su specifiche patologie e non hanno competenze specifiche per la gestione e interpretazione dei dati mutazionali. In Italia sono operativi una decina di MTB, prevalentemente negli IRCCS della rete ACC, e numerosissimi GOM e DMT. È auspicabile che il nuovo modello organizzativo parta da una federazione dei MTB, GOM e DMT esistenti.

Le metodiche di profilazione genomica implicano tuttora un costo rilevante sia per il paziente che per la struttura sanitaria: il paziente deve spesso sottoporsi a procedure invasive aggiuntive e fronteggiare decisioni impattanti sul piano psicologico (per esempio, i cosiddetti *incidental finding* genetici), mentre la struttura sanitaria deve sostenere il costo materiale e professionale associato a tecnologie non ancora di uso routinario. È importante altresì sottolineare come siano carenti studi sistematici che valutino tali costi con adeguati strumenti quantitativi sia in termini di impatto sulla qualità di vita del paziente sia in termini economici per le strutture sanitarie; tali studi rappresentano una priorità per una adeguata gestione delle risorse. Pertanto, specie nell'attuale fase di transizione, è opportuno che la modalità di accesso alla profilazione genomica sia regolamentata nell'ambito delle attività dei MTB, GOM o DMT pertinenti, e siano attivamente disincentivate ed escluse richieste estemporanee di singoli specialisti (anche oncologi) o richieste dirette dei pazienti.

C'è un consenso unanime da parte degli esperti e delle società scientifiche sul fatto che sia ad oggi prematuro definire indicazioni univoche alla profilazione genomica. È quindi più utile avviare nei MTB un per-

corso condiviso che parta da alcune semplici condizioni cliniche di riferimento:

- fallimento alle terapie standard disponibili;
- neoplasie orfane per cui non è disponibile un trattamento approvato;
- presenza di una buona aspettativa di vita (≥ 6 mesi; performance status ECOG ≤ 1);
- fase avanzata della malattia oncologica (tipicamente, una malattia metastatica) da considerare come condizione potenzialmente modificabile sulla base delle evoluzioni delle conoscenze;
- pazienti che, pur in presenza di alterazioni molecolari predittive, abbiano una malattia refrattaria a trattamenti di provata efficacia.

Test di profilazione genomica

L'introduzione di tecnologie di *Next Generation Sequencing* (NGS) nella pratica clinica consente l'analisi contemporanea di decine o centinaia di geni (pannelli genici) e, nell'immediato futuro, dell'intero genoma (*Whole Exome Sequencing*, WES; *Whole Genome Sequencing*, WGS).

Uno *snapshot* della diagnostica molecolare oncologica disponibile attualmente non è semplice a causa della rapida e costante evoluzione della tecnologia e dei prodotti immessi sul mercato. Una discussione dettagliata delle opzioni tecnologiche e dei prodotti disponibili esula dallo scopo di questo documento.

In Italia, più o meno in armonia con quanto si verifica nella comunità europea, i test molecolari di profilazione genomica mediante NGS sono generalmente condotti in centri di

riferimento diagnostico situati negli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS), in strutture universitarie e ospedaliere.

Circa venti centri stanno conducendo in questo momento la maggior parte delle profilazioni a livello nazionale, con le restanti eseguite in service da centri privati o aziende internazionali.

Non esistendo un network di laboratori riconosciuti e gestito centralmente, come solo raramente si verifica a livello internazionale, l'attività *in house* nella maggior parte dei centri è nata e alimentata da spinte locali spontanee ed è conseguentemente eterogenea. L'unica limitazione all'eterogeneità è dettata dalle disponibilità del mercato che tuttavia si stanno rapidamente diversificando.

Molti sono i fattori che determinano l'estrema eterogeneità dell'attuale offerta di pannelli multigenici:

- a. l'essere commerciali o proprietari;
- b. il livello di validazione (specificità e sensibilità);
- c. la tipologia di materiale biologico (DNA o RNA) o del tipo di campione (tumore, cellule del sangue periferico, DNA circolante) analizzato;
- d. il tipo di tecnologia (ampliconi o ibridazione e cattura) o la piattaforma di sequenza (prevalentemente Illumina o ThermoFisher) utilizzate;
- e. l'approccio agnostico (*pan-cancer*) o dedicato (*tumor-type specific*);
- f. il numero di geni analizzati (da poche decine a varie centinaia);
- g. il numero di fusioni geniche analizzate e approccio tecnologico;
- h. il tipo di *pipeline* bioinformatica utilizzata (in genere specifica per ciascun pannello);

- i. il livello di compliance regolatoria (marco CE IVD, LEA, normativa IVDR).

Ne consegue che i risultati ottenuti nei diversi laboratori, indipendentemente dall'affidabilità dei pannelli e della tecnologia usata, non sono facilmente comparabili e differiscono significativamente per la numerosità delle alterazioni molecolari indagate, la sensibilità e la specificità.

La complessità attuale del quadro, peraltro in continua evoluzione, rende necessario un rapido intervento per evitare la disparità di accuratezza diagnostica per i pazienti e la produzione di dati non confrontabili e quindi non utilizzabili. L'elevata percentuale di risultati falsamente negativi o positivi rappresenta al momento uno dei principali ostacoli all'ottimizzazione dei nuovi trattamenti in oncologia.

A tal fine si può ipotizzare una serie di interventi che conducano progressivamente all'implementazione di una Piattaforma Genomica Nazionale condivisa, che consenta di profilare adeguatamente tutti i pazienti oncologici italiani e di raccogliere dati genomici omogenei e analizzabili. Considerata l'impossibilità (e verosimilmente l'inutilità) di adottare i medesimi pannelli e tecnologie, sarà determinante sviluppare criteri minimi e comuni per l'uso dei pannelli genici, quali quelli qui di seguito descritti.

1. Ciascun laboratorio dovrebbe dotarsi di almeno due pannelli *pan-cancer* standard, rispettivamente per tumori solidi ed ematopoietici. Ciascun pannello dovrebbe garantire la valutazione dei geni per i quali vi sono adeguate evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia efficacia terapeutica. Tali al-

terazioni rientrano in quelle previste fino ai livelli (Tier) di azionabilità IIIA secondo ESCAT - ESMO (<https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>) e 3B secondo OncoKB (Chakravarty D et al, OncoKB: a precision oncology knowledge base. JCO Precis Oncol. 2017. doi: 10.1200/PO.17.00011). L'elenco di tali alterazioni dovrà essere periodicamente aggiornato dai MTB al fine di allinearli ai continui progressi della ricerca scientifica. È opportuno che i pannelli adottati da ogni laboratorio includano almeno tutte le regioni genomiche individuate dal MTB come essenziali sulla base dei criteri ESCAT/OncoKB ed eventuali criteri aggiuntivi, e che pertanto pannelli eventualmente già in uso che non includano o che non abbiano sufficiente sensibilità/specificità su tali regioni non siano considerati adeguati. È importante inoltre sottolineare come negli strumenti attualmente esistenti di classificazione delle *actionability* (ESCAT e OncoKB):

- ▼ l'*actionability* è influenzata dai livelli di evidenza associati, e in un landscape in rapido cambiamento come quello attuale le strutture decisionali sottostanti a ESCAT/OncoKB potrebbero non essere sufficientemente rapide e, ad esempio, non includere dati generati all'interno di studi nazionali, come quelli in corso in ACC o nei vari GOM e DMT;
- ▼ l'accesso mediante sistemi computazionali (cosiddetti API, *Application Programming Interface*) alle piattaforme di *actionability* non è attualmente ottimale (ESCAT) o è a pagamento (OncoKB), necessitando quindi di un rilevante sforzo di sviluppo informatico.

2. I pannelli e le tecnologie utilizzate, indipendentemente dal fatto che siano commerciali o accademici, dovranno:

- ▼ essere conformi alle normative europee vigenti;
- ▼ essere validati per specificità e sensibilità rispetto alle mutazioni azionabili più frequenti (per esempio, quelle previste dai Lea);
- ▼ garantire il risultato dell'analisi entro 10 giorni dal ricevimento del campione.

Poiché non è intrinsecamente possibile individuare un pool di campioni che sia rappresentativo di tutte le possibili alterazioni molecolari individuabili tramite pannelli NGS, è necessario concordare tramite consenso una procedura di validazione con criteri standard. Per le mutazioni non sottoposte a validazione preliminare, i laboratori dovrebbero prevedere validazioni indipendenti mediante altre tecnologie standard (Sanger, PCR etc). Quest'approccio, se coordinato a livello nazionale, consentirà la rapida validazione di crescenti porzioni del genoma esplorato dai vari pannelli. Un esempio di pannello genico *pan-cancer* per tumori solidi è rappresentato dal pannello GERSOM (348 geni, ~1,8 Mb) sviluppato da ACC. In questo contesto rientra anche lo studio *The ROME Trial* promosso dal Polo Oncologico della Sapienza, recentemente approvato da AIFA e inserito nell'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche (OsSC). *The Rome Trial* è uno studio multicentrico di fase II del tipo *multi-basket umbrella trial* basato sulla profilazione genomica - NGS FMI per la valutazione del profilo genomico di pazienti con tumore e buon performance status che hanno esaurito

to le linee di trattamento disponibili. Partecipano al trial 41 centri oncologici di 15 Regioni ed è previsto lo screening di 1280 pazienti e il trattamento di 192 pazienti sulla base della profilazione genomica.

3. Ciascun laboratorio dovrebbe dotarsi della possibilità di eseguire analisi dell'intero genoma (WES, WGS, RNAseq) per specifici tumori. È auspicabile che, per motivi di economicità, qualità e omogeneità dei dati, questa attività sia organizzata secondo un modello di hub-spoke.

Lo sviluppo di criteri minimi e comuni per l'uso dei pannelli genici potrà essere avviato dai MTB e potrà definire le basi, insieme ad altri parametri quali volumi di attività, disponibilità tecnologiche, know-how etc, per la definizione dei criteri di accreditamento per i laboratori di analisi genomica. Ciò permetterà di individuare a livello nazionale i centri con caratteristiche di appropriatezza per la profilazione genomica dei pazienti. La costituzione di un network di laboratori accreditati costituirà una base solida su cui fondare la Piattaforma Genomica Nazionale condivisa.

Raccolta dati e Piattaforma Genomica IT condivisa

Un obiettivo cruciale è la condivisione di dati genomici uniformi mediante la creazione di una Piattaforma Nazionale Genomica IT. Ciò costituisce una priorità e una condizione pregiudiziale per sviluppare il 'plusvalore' del progetto *Oncologia mutazionale in Italia*. Questa piattaforma permetterà la produzione

di nuove conoscenze e l'accesso dei pazienti alle terapie innovative, consentendo al contempo la valutazione dell'efficacia e dei costi e un maggiore governo della pratica clinica. Una definizione delle caratteristiche e delle specifiche della Piattaforma Nazionale Genomica IT condivisa è essenziale per evitare la frammentazione delle procedure regionali o locali ed ottenere omogeneità nel trattamento dei dati e opportunità di analisi. Le principali sono qui elencate:

- **accreditamento:** accreditamento ed esperienza documentata nei settori dei *Big Data in Healthcare, Clinical Research e E-Health*, a livello nazionale ed europeo, della struttura 'High Performance Computing' che ospita la Piattaforma;
- **carattere pubblico:** con esperienza di attività e funzioni attribuite e svolte per conto di strutture ministeriali e regionali;
- **interoperabilità:** per l'acquisizione automatica dei dati e delle informazioni nelle varie strutture afferenti al progetto, senza creare ulteriore burden burocratico o ripetitività di trascrizione dati;
- **multilanguage:** per l'interconnessione con le piattaforme genomiche a livello europeo e internazionale;
- **security:** garanzie documentate di *digital preservation, tracking with audit trail, data center ISO-certified, disaster recovery and block chain*;
- **privacy e GDPR:** aderenza al GDPR, *Data Protection Officer (DPO), Data Protection by default & by design, data breach, risk analysis & mitigation, pseudo anonymization and encryption*.

Esistono attualmente varie realtà in cui sono stati attivati database con estrazione di dati

strutturati e non-strutturati secondo procedure di interoperatività. La Piattaforma Nazionale condivisa non dovrà sostituire i sistemi informatici già disponibili, né creare un sistema aggiuntivo di centralizzazione dei dati, che rimarranno nella custodia dei laboratori e delle istituzioni che li hanno generati. La Piattaforma Nazionale dovrà affiancarsi alle Piattaforme locali e creare un sistema virtuale di condivisione dei dati genomici basato sulla interoperabilità.

È altresì auspicabile che la Piattaforma Genomica Nazionale IT si integri con alcune recenti iniziative di modernizzazione dei sistemi di gestione dei dati clinico-scientifici all'interno degli ospedali oncologici italiani più avanzati. Una di queste iniziative è il Progetto *Health Big-data* del Ministero della Salute che ha recentemente finanziato la creazione di una piattaforma tecnologica per la raccolta, la condivisione e l'analisi di dati clinici e scientifici dei pazienti di ciascun IRCCS. Il progetto è gestito dalle tre Reti di IRCCS 'Alleanza Contro il Cancro', 'Neuroscienze e Neuroriabilitazione' e 'Cardiologica', si svolge in collaborazione con il Politecnico di Milano, ed è supervisionato dal Ministero della Salute stesso. Tale progetto comprende:

- a. il potenziamento delle infrastrutture IT di ciascun ospedale in grado di garantire l'estrazione, l'integrazione e l'interoperabilità dei dati clinici e scientifici;
- b. lo sviluppo di una piattaforma IT centralizzata che garantisca la connettività tra gli IRCCS e l'esecuzione di analisi avanzate dei dati condivisi. La tipologia di dati che dovranno essere raccolti e condivisi comprende i dati clinici, i dati omici, sia molecolari sia di imaging, e i dati raccolti al di fuori dei percorsi ospedalieri, qua-

li quelli ambientali, sociali ed economici e quelli provenienti dai biosensori.

Particolare enfasi è posta sulla:

- ▼ creazione di protocolli di estrazione di dati non-strutturati (metadati da contenuti quali concetti, key word, entità etc);
- ▼ connettività delle piattaforme IT con altri istituti di ricerca italiani e non italiani, con i database del SSN e quelli pubblici internazionali (TCGA, ICGC, COSMIC, CGHub, Clinical-Trials.gov etc);
- ▼ capacità di *data-analysis* basate su modelli statistici avanzati e in grado di trattare dati non o poco strutturati.

Un'altra iniziativa è costituita dal Virtual Consultation System (VCS), piattaforma messa a punto dal Polo Oncologico della Sapienza, dalla Fondazione Ricerca e Salute (ReS) e dal CINECA. Tale piattaforma consente la gestione delle riunioni online dei MTB e la raccolta sistematica di tutti i dati clinici, laboratoristici, di imaging e di profilazione genomica, unitamente al reclutamento, alla valutazione, alle terapie e al follow-up di ogni singolo paziente seguito dal MTB. Tale piattaforma è in fase di valutazione e progressiva adozione da parte dell'Istituto Pascale di Napoli, dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano e del San Martino di Genova.

Nonostante la crescente rilevanza di metodiche basate su protocolli di *artificial intelligence* e *machine learning*, va sottolineato che, data la particolare complessità e le rilevanti implicazioni delle decisioni cliniche, e considerata la precisa normativa GDPR che impedisce la completa automazione dei siste-

mi di raccomandazione, è necessario in questo campo promuovere non tanto sistemi di totale automazione (*artificial intelligence*) ma di semi-automazione con rilevante impatto umano (cosiddetta *augmented intelligence*). Il modello di condivisione dei dati è basato sulla valorizzazione delle strutture IT locali e sulla creazione di protocolli di interoperabilità che consentano la condivisione di dati omogenei. Il progetto si articola in fasi e prevede la prioritizzazione di problemi emergenti ed urgenti, presso ciascun IRCCS, quali la gestione dei *clinical trial* e dei dati genomici e la creazione di supporti IT dedicati all'attività dei MTB. L'attività di questi ultimi, infatti, è basata sulla disponibilità di accessi sicuri e in tempo reale, quali le informazioni genomiche, patologiche e cliniche dei singoli pazienti, e quelle raccolte dai database genomici internazionali.

Accesso alla profilazione genomica e ai farmaci

Una governance rigorosa per l'accesso ai farmaci e ai test di profilazione genomica risulta necessaria e imprescindibile affinché il sistema non sia travolto dalla disponibilità sempre maggiore di test molecolari e nuovi farmaci, con il rischio di un conflitto tra l'oncologo e il paziente e tra l'innovazione e la società, nel caso in cui, per esempio, il report mutazionale prescriva farmaci oncologici *off-label* non rimborsati dal SSN.

Una governance dell'oncologia mutazionale, basata sulla condivisione di una Piattaforma Genomica condivisa, dovrà garantire:

- l'identificazione delle caratteristiche cliniche dei pazienti da sottoporre a profi-

lazione genomica, dei soggetti richiedenti e dei requisiti minimi di qualità dei test genomici, pre-requisiti fondamentali per evitare il ricorso individuale, dell'oncologo o del paziente, a qualsiasi test e condizione clinica, e il rischio inerente che il paziente possa aver perso una opportunità di trattamento o il SSN non trovarsi nelle condizioni di garantire l'opzione terapeutica indicata;

- una raccolta strutturata e prospettica dei dati di profilazione genomica, dei dati clinici e laboratoristici essenziali (istologia, diagnostica per immagini etc) al fine di generare conoscenze per i pazienti successivi e fornire indicazioni standard per la pratica clinica;
- la possibilità di reclutamento dei pazienti da parte dei MTB nell'ambito delle sperimentazioni cliniche in atto, registrate dall'Osservatorio Nazionale delle Sperimentazioni Cliniche (OsSC) dell'AIFA. Si tratta di un driver straordinario di potenziamento della ricerca clinica a livello nazionale, di un'opportunità per i pazienti di accesso all'innovazione e miglioramento del trattamento, e di un rilevante risparmio della spesa per farmaci;
- l'accesso da parte di AIFA a tutti i dati della Piattaforma, come strumento per governare la disponibilità ai farmaci oncologici *off-label*, con una verifica programmata (nel tempo e secondo *sample size*) dell'efficacia dei trattamenti impiegati, al fine di definire le procedure di prezzo e di rimborsabilità;
- l'informazione, l'endorsement, l'engagement dei pazienti per dare consapevolezza e partecipazione fin dall'inizio ai processi di sviluppo dell'oncologia mutazionale.

Privacy, trattamento dei dati e coinvolgimento dei pazienti

Una corretta informazione al paziente relativamente a tutte le procedure, diagnostiche e terapeutiche connesse con l'oncologia mutazionale, la protezione dei dati sensibili e il pieno rispetto della privacy costituiscono una condizione imprescindibile dello sviluppo dell'oncologia mutazionale.

Il 25 maggio 2018 è diventato operativo il Regolamento dell'Unione Europea n. 2016/279 sulla protezione dei dati personali (*General Data Protection Regulation*, GDPR). Il GDPR abroga la precedente legislazione in materia di protezione dei dati personali (la direttiva 95/46/CE, recepita in Italia dal decreto legislativo n. 196 del 2003) e, in quanto regolamento europeo, è immediatamente applicabile in tutti gli Stati membri della UE. Il GDPR è finalizzato a facilitare la circolazione dei dati personali all'interno della UE in vista della creazione di un mercato unico digitale, e avrà anche un notevole impatto per la ricerca biomedica e la ricerca nell'ambito delle tecnologie digitali e, in particolare, per l'oncologia mutazionale. Il Ministero della Salute ha incaricato ACC di costituire una commissione nazionale con l'obiettivo di elaborare le linee guida per l'applicazione del GDPR, che pubblicherà a breve le proprie conclusioni.

Nell'immediato, affinché i vari ospedali oncologici coinvolti possano condividere il percorso di oncologia molecolare discusso in questo documento, sarà indispensabile che i diversi MTB adottino un approccio simile per quanto concerne il trattamento della privacy e trattamento dei dati sensibili relativamente, per esempio, alla somministrazione:

- a. del consenso informato per la raccolta, conservazione e utilizzo del materiale biologico del paziente, e per la raccolta, condivisione e analisi dei dati che deriveranno dall'esecuzione dei test genomici ai fini della scelta dei trattamenti o di altri test per altri scopi di ricerca;
- b. del consenso al trattamento dei dati personali e sensibili, compresi i dati genetici.

Per l'elaborazione dei dati, collegata con la privacy, si dovrà inoltre far riferimento alla previsione normativa prevista dall'articolo 7 del decreto legge 'Rilancio' di seguito riportata.

Art. 7 Metodologie predittive dell'evoluzione del fabbisogno di salute della popolazione

1. Il Ministero della Salute, nell'ambito dei compiti di cui all'articolo 47-ter del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300 e, in particolare, delle funzioni relative a indirizzi generali e di coordinamento in materia di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione delle malattie, nonché di programmazione tecnico-sanitaria di rilievo nazionale e indirizzo, coordinamento, monitoraggio dell'attività tecnico-sanitaria regionale, può trattare, ai sensi dell'articolo 2-sexies, comma 2, lettera v), del decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196 e nel rispetto del Regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016, dati personali, anche relativi alla salute degli assistiti, raccolti nei sistemi informativi del SSN, nonché dati reddituali riferiti all'interessato e al suo nucleo familiare per lo sviluppo di metodologie predittive dell'evoluzione del fabbisogno di salute della popolazione, secondo le modalità di cui al decreto del Ministro della salute 7 dicembre 2016, n. 262.
2. Con decreto del Ministro della Salute, avente natura regolamentare, da adottarsi previo parere del Garante per la protezione dei dati personali, sono individuati i dati personali, anche inerenti alle categorie particolari di dati di cui all'articolo 9 del Regolamento UE 2016/679, che possono essere trattati, le operazioni eseguibili, le modalità di acquisizione dei dati dai sistemi informativi dei soggetti che li detengono e le misure appropriate e specifiche per tutelare i diritti degli interessati, nonché i tempi di conservazione dei dati trattati.

Partnership pubblico-privato

Nell'ambito dello sviluppo dell'oncologia mutazionale in Italia va esaminata l'opportunità di attivare una o più partnership con le aziende farmaceutiche che stanno sviluppando nuovi farmaci basati sulla profilazione genomica, che hanno realizzato pannelli NGS molto estesi e disponibili sul mercato e messo a punto piattaforme di raccolta delle informazioni genomiche.

L'expertise, le conoscenze e gli investimenti in R&D delle aziende farmaceutiche impegnate nell'oncologia mutazionale a livello nazionale e internazionale possono infatti rappresentare un'opportunità per lo sviluppo di progetti collaborativi con ospedali e istituti di ricerca, anche nel contesto di progetti di ricerca finanziati da enti pubblici, quali ad esempio i fondi europei dell'European Mission Board for Cancer e dei bandi 20-20.

Un ulteriore modello di partnership tra aziende farmaceutiche e ospedali oncologici del SSN è rappresentato da *clinical trial* multicentrici di oncologia mutazionale basati sul principio del *cost-sharing* e organizzati in collaborazione con AIFA. L'accesso a farmaci *off-label* sulla base dei profili genomici (in generale il *drug repurposing*) rischia di non creare conoscenza clinica e miglioramento dei percorsi terapeutici se non avviene all'interno di studi clinici disegnati per la valutazione dell'efficacia dei trattamenti. Considerato l'estremo grado di frammentazione genetica dei tumori, tali studi impongono una dimensione nazionale, con il coinvolgimento di numerosissime istituzioni e il re-

clutamento di alti numeri di pazienti. Per tali caratteristiche, questi studi possono diventare uno strumento di governance dell'accesso dei pazienti ai profili genomici e ai nuovi farmaci, e della valutazione della loro efficacia e *cost/benefit*. ACC, per esempio, sta valutando l'adattamento alla situazione italiana del protocollo DRUP, uno studio clinico multicentrico olandese coordinato dal National Cancer Institute di Amsterdam recentemente pubblicato sulla rivista *Nature*. Tale studio rappresenta un esempio di *adaptive clinical trial* nel quale pazienti omogenei per profilo genomico (su base agnostica) vengono analizzati in coorti dedicate (più di 60 al tempo della pubblicazione) che attraversano poi fasi successive di espansione sulla base dell'efficacia clinica. Sul piano della condivisione del costo dei farmaci, le prime fasi sono sostenute dalle aziende farmaceutiche, mentre quelle successive (nelle quali l'evidenza di efficacia è crescente) dalle assicurazioni (o dal SSN nel caso Italia).

Un analogo esempio di estremo interesse nel campo delle collaborazioni tra ospedali del SSN e industrie farmaceutiche è lo studio clinico *Rome - From Histology to Target*. Lo studio ha come obiettivo quello di valutare l'efficacia della terapia target guidata dalla profilazione genomica rispetto allo standard di cura. Si tratta di uno studio prospettico di fase II controllato randomizzato a due bracci, dove le aziende forniscono gratuitamente i test per la profilazione genomica e i farmaci per trattare i pazienti nel braccio sperimentale. Lo studio prevede anche l'impiego della biopsia liquida che permette di eseguire un'analisi mutaziona-

le attraverso l'analisi del DNA rilasciato dal tumore nel sangue.

Questi modelli di interazione pubblico/pri- vato possono facilitare lo sviluppo dell'on- cologia mutazionale condiviso tra ospedali oncologici, industrie farmaceutiche e AIFA, di generare dati clinici controllati per la va- lutazione dell'efficacia di nuove terapie (ed eventualmente la registrazione di nuove in- dicazioni) e, nel contempo, generare *real world data* per la valutazione degli impatti assistenziali e finanziari dell'oncologia mu- tazionale sul SSN.

Impatto di spesa e finanziamento

Il calcolo dei costi dell'oncologia mutazio- nale, sia in termini di profilazione genomica che di spesa per i farmaci oncologici deri- vanti dai test NGS, è essenziale per le deci- sioni che devono essere prese dal Ministero della Salute, dall'Agenzia Italiana del Farma- co e dalle Regioni.

L'impatto economico previsionale dell'on- cologia mutazionale (profilazione genomica e farmaci) si può basare sui seguenti dati e assunzioni:

Pazienti incidenti in fase metastatica per anno	131.096 (Numeri del cancro - AIOM 2019)
Pazienti in linee avanzate eleggibili a NGS (11%)	14.421 (Fonte IQVIA)
Pazienti con almeno 1 mutazione <i>druggable</i> (37%)	4375 (Fonte Studio Impact)
Pazienti in trial clinico (35%)	1531 (Dalla letteratura)
Pazienti <i>on-label</i> (30%)	1313 (Dalla letteratura)
Pazienti <i>off-label</i> (35%)	1531 (Dalla letteratura)

Calcolo del budget impact

Il calcolo del budget impact relativo ai test di profilazione genomica fa riferimento al numero di pazienti oncologici in linee avan- zate di trattamento che risultano eleggibili ai test NGS (14.421/anno) e a un costo di 2073 euro corrispondente alla tariffa di rimbor- so fissata dalla Regione Lombardia.

Il calcolo del budget impact relativo ai far- maci oncologici *off-label* fa riferimento ad un costo mese medio di 3000 euro e a una durata mediana di 5 mesi.

Spesa SSN per test NGS (14.421 test per 2073 euro)	29,9 milioni di euro
Spesa SSN per <i>off-label</i> (1531 per 3000 euro per 5)	22,3 milioni di euro
Totale	52,2 milioni di euro

Il budget complessivo annuale risulta pari a 52,2 milioni di euro e si tratta di un impatto complessivamente marginale dell'oncologia mutazionale in questa fase iniziale.

Si deve peraltro tener conto che:

- i costi dei test NGS stanno progressiva- mente riducendosi in modo consistente (a livello internazionale il costo per un test NGS con pannello molto esteso varia

da 1500 a 500 euro a seconda delle metodiche usate);

- il numero di pazienti si riduce in maniera consistente (di circa il 50%) se si tiene conto che nei criteri di profilazione si fa riferimento a pazienti con performance status <2 e con aspettativa di vita di 6 mesi.

Per il finanziamento dell'oncologia mutazionale nell'ambito del SSN si può fare riferimento, in principio, a diversi dispositivi, quali:

- a. il documento del Ministero della Salute – Strategia Nazionale di Specializzazione Intelligente – Piano Operativo Salute in applicazione della legge 190/2014 – Delibera CIPE n. 25 del 10/08/2016 – Delibera CIPE n. 15 del 28/02/2018, linea di azione 3.1 “creazione di un programma di Medicina di Precisione per la mappatura del genoma umano su scala nazionale” (Fondo di sviluppo e coesione pari a 46,560 milioni di euro);
- b. la legge n. 648 del 1996 e quella del Fondo nazionale AIFA (Legge 326/2003 – ‘fondo 5%’) che prevedono la rimborsabilità da parte del SSN di farmaci somministrati per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata (farmaci *off-label*).

Appare tuttavia necessario individuare una soluzione globale e complessiva su base legislativa, che assicuri l'accesso e la rimborsabilità ai test NGS e ai farmaci *off-label* derivanti dalla profilazione genomica.

Fase sperimentale di avvio

L'implementazione dell'oncologia mutazionale rappresenta un processo complesso e

articolato, che ha molte implicazioni e diversi stakeholder. Vi sono implicazioni scientifiche, mediche e sanitarie, conseguenti alle necessità di un rapido trasferimento delle conoscenze nella pratica clinica e una definizione dell'efficacia e costo/beneficio dei test genomici e delle nuove terapie. Vi sono poi implicazioni organizzative, conseguenti alle necessità di istituire e coordinare i MTB e i centri autorizzati dalle Regioni per l'esecuzione dei test NGS, e organizzare la raccolta dei dati nell'ambito di una Piattaforma Genomica IT condivisa. Occorre poi considerare il coinvolgimento di numerosi stakeholder, compresi gli ospedali e medici del SSN, gli oncologi medici, l'AIFA, le industrie farmaceutiche e i pazienti.

Si rende quindi necessaria una fase sperimentale di avvio (fase pilota) per verificare in un gruppo selezionato di strutture (IRCCS e ospedali oncologici di eccellenza) la fattibilità e le criticità del progetto in modo da poi programmare un'implementazione allargata a tutte le strutture oncologiche e alle esigenze del Paese.

Conclusioni

Questo documento sull'oncologia mutazionale in Italia offre elementi di analisi e di approfondimento sui punti chiave relativi alla profilazione genomica e all'intero processo organizzativo: indicazioni alla profilazione genomica, tipo di test di profilazione genomica, raccolta/analisi dati e piattaforma genomica condivisa, modalità di accesso alla profilazione genomica e ai farmaci, privacy, partnership pubblico-privato, impatto di spesa e finanziamento, fase sperimentale di avvio.

SPS n. 1, 2020
Supplemento a Politiche sanitarie, vol. 21, n. 4 - 2020
www.politichesanitarie.it

© 2020 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 ottobre 2020
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.

