- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.225.173 Thu, 18 Apr 2024, 18:28:59

Recenti Prog Med 2021; 112: 816-820

Target therapy e governance: il PDTA del tumore della mammella della Rete Oncologica Veneta

PIERFRANCO CONTE[1]

[1]Coordinamento Rete Oncologica Veneta, Fondazione Periplo, Cremona.

Pervenuto su invito il 27 ottobre 2021.

Riassunto. Il futuro ormai presente dell'oncologia mutazionale sta diventando un elemento fondamentale dei percorsi diagnostico-terapeutici e certamente richiede nuovi modelli organizzativi che consentono di aggregare dati amministrativi, dati clinici e dati biomolecolari. A partire dall'esperienza della Fondazione Periplo nel misurare gli indicatori dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) di quasi 20 mila donne operate di tumore della mammella in cinque Regioni italiane, che ha mostrato la difficoltà di misurare l'efficienza dei percorsi assistenziali a partire dai dati disponibili nei database esistenti, la Fondazione auspica la creazione di ambienti digitali costruiti con la finalità di mostrare la maggiore/minore efficienza del sistema sanitario.

Parole chiave. PDTA, target therapy, tumore della mammella.

Target therapy and governance: the breast cancer PDTA of the Venetian Oncology Network.

Summary. Mutational oncology is becoming a fundamental element of diagnostic-therapeutic care pathways and requires new organizational models that allow for the aggregation of administrative, clinical and biomolecular data. From the experience of the Periplo Foundation in measuring the diagnostic and therapeutic care pathways (DTCP) indicators of almost 20 thousand women with breast cancer in five Italian regions, which showed the difficulty of measuring the efficiency of diagnostic-therapeutic care pathways based on the data available in the existing databases, the Foundation hopes for the creation of digital environments built with the aim of showing the greater/lesser efficiency of the health system.

Key words. Breast cancer, DTCP, target therapy.

I nuovi farmaci agnostici comportano un cambiamento non privo di rischi se non siamo consapevoli delle problematiche e di come queste possano essere risolte. Nella figura 1 è riportato il percorso del paziente oncologico (*patients' journey*): tutti concordiamo sull'importanza del percorso diagnostico-terapeutico, nella consapevolezza che non è solo il farmaco a fare la differenza e a garantire la qualità delle cure, ma tutti gli elementi del percorso.

Per ognuno di questi momenti (dalla diagnosi, al momento della stadiazione, dalla definizione del piano terapeutico, al momento dell'attuazione, del follow-up, e così via) è necessario poter rilevare degli indicatori di efficacia che ci consentono davvero di migliorare il percorso del paziente. E per questo è molto utile fare una fotografia della realtà, quindi non di quello che speriamo che succeda ma di quello che davvero accade. L'obiettivo della Fondazione Periplo è quello di rendere efficienti le collaborazioni fra le reti oncologiche; nell'ambito del gruppo di lavoro Periplo abbiamo cercato di misurare gli indicatori del percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) di quasi 20 mila donne operate di tumore della mammella in cinque Regioni italiane – Veneto, Toscana, Piemonte, Liguria e Umbria – nel 2016, estraendo in maniera automatica i dati da tutti i database esistenti, mostrando come sia difficile oggi in Italia misurare l'efficienza dei percorsi assistenziali nel tumore della mammella in cinque Regioni che pure hanno reti oncologiche efficienti[1]. Dei 45 indicatori individuati dai clinici come necessari per una valutazione del percorso, erano infatti estraibili dai database esistenti solo 10 indicatori. Per ciascuno di questi era stato stabilito un benchmark che in molte regioni non è stato raggiunto.

Quali sono le problematiche che questa nostra esperienza ci mette di fronte? Certamente siamo tutti convinti che la mancata aderenza ai percorsi diagnostico-terapeutici abbia conseguenze negative sia sull'efficacia della presa in carico dei pazienti, sia sull'efficienza dei sistemi sanitari; purtroppo i database esistenti consentono di rilevare solo in maniera molto parziale indicatori di processo, di appropriatezza e di esito. Il futuro ormai presente dell'oncologia molecolare/oncologia mutazionale sta diventando un elemento fondamentale dei percorsi diagnostico-terapeutici e certamente richiede nuovi modelli organizzativi che consentono di aggregare dati amministrativi, dati clinici e dati biomolecolari. Quindi la soluzione deve per forza essere quella di sviluppare ambienti digitali che consentono di integrare dati clinici, dati gestionali, dati molecolari. Al momento, tutti i database esistenti in sanità non sono stati costruiti con questa finalità, ma esclusivamente per gestire dati di interesse amministrativo; nessun dato è rispondente a mostrare la maggiore/minore efficienza del sistema sanitario. Ovviamente questa soluzione consentirebbe di garantire al paziente che il percorso sia efficace, sia veramente attuato, e di rilevare anche, tramite indicatori, l'efficienza di questo percorso; consentirebbe all'oncologo di monitorare

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.225.173 Thu, 18 Apr 2024, 18:28:59

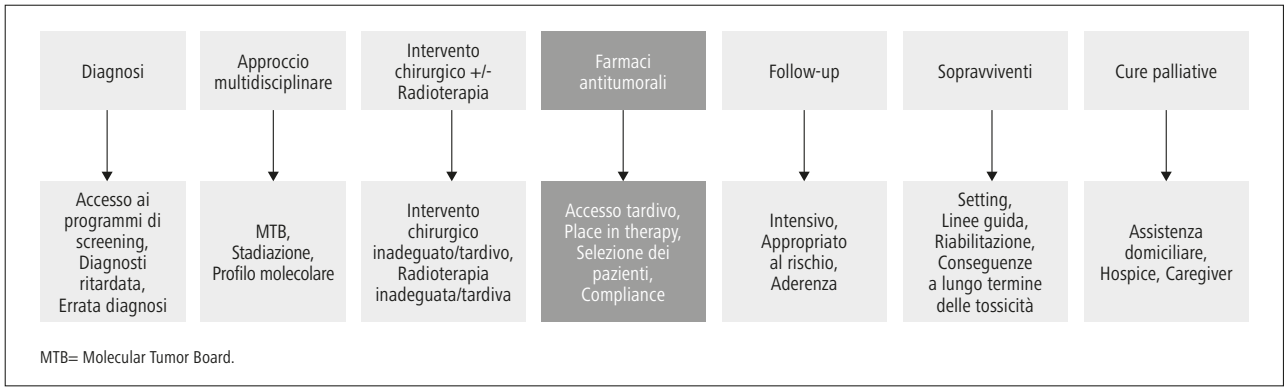

Figura 1. Il patients' journey in oncologia.
MTB= Molecular Tumor Board.

l'esito delle sue decisioni, al sistema sanitario di controllare l'efficienza e l'appropriatezza dei PDTA e al ricercatore di avere una quantità di big data gestionali, amministrativi, biomolecolari, clinici di grande valore scientifico. La sfida dell'oncologia mutazionale rischia però di trasformarsi in un boomerang se non siamo consapevoli delle problematiche. Nella figura 2 è riportato come oggi si potrebbe segmentare il tumore della mammella, con tanti tumori diversi, con tante disregolazioni diverse che richiedono percorsi diagnostico-terapeutici differenziali[2].

Per fare un esempio di una sola di queste disregolazioni, quella di BRCA, nella figura 3 è riportata la prevalenza della mutazione di BRCA nei differenti tumori in Italia: nella parte inferiore più scura di ciascuna colonna è possibile vedere la percentuale di tumori che verosimilmente è associata a una mutazione prevalentemente germinale, ma in qualche caso anche somatica di BRCA1, e che richiederebbe quindi un PDTA specifico appropriato.

Vediamo quindi in cosa si sta traducendo l'innovazione dell'oncologia mutazionale nella pratica clinica. Nella tabella 1 sono riportati, a titolo esemplificativo, i dati relativi all'utilizzo degli inibitori di PARP, una classe di farmaci efficace nei tumori con mutazioni BRCA, nel tumore della mammella, che mostrano un vantaggio significativo in termini di prolungamento del tempo di sopravvivenza libera da progressione rispetto alla chemioterapia tradizionale e, secondo il recente dato presentato all'ASCO 2021[3], mostrano nel setting adiuvante (il che rappresenterà una grandissima sfida per i sistemi sanitari) quasi un dimezzamento del rischio di ripresa di malattia, con un beneficio in termini di sopravvivenza libera da recidiva invasiva paragonabile a quello ottenuto con il trastuzumab nei tumori mammari HER2+.

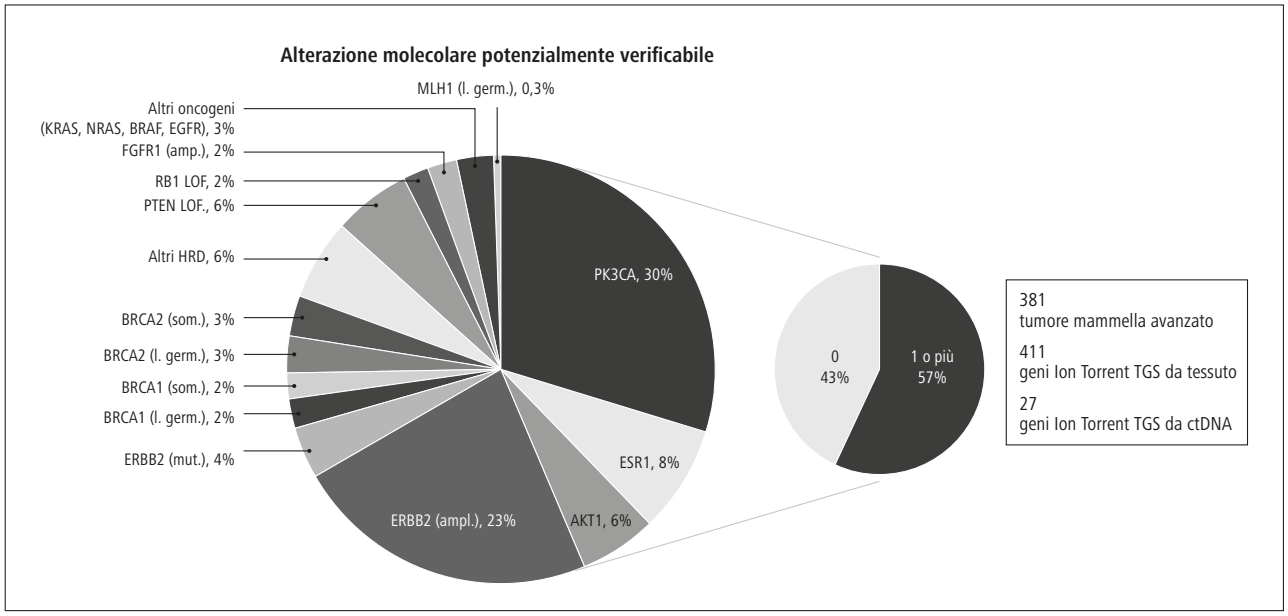

Figura 2. Potenziali segmentazioni del tumore della mammella.
Modificata da: Aftimos et al.[2].
Legenda: l. germ.= linea germinale; ampl.= amplificazione; mut.= mutazione; som.= somatico; TGS= targeted gene sequencing; ctDNA= DNA tumorale circolante.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.225.173 Thu, 18 Apr 2024, 18:28:59

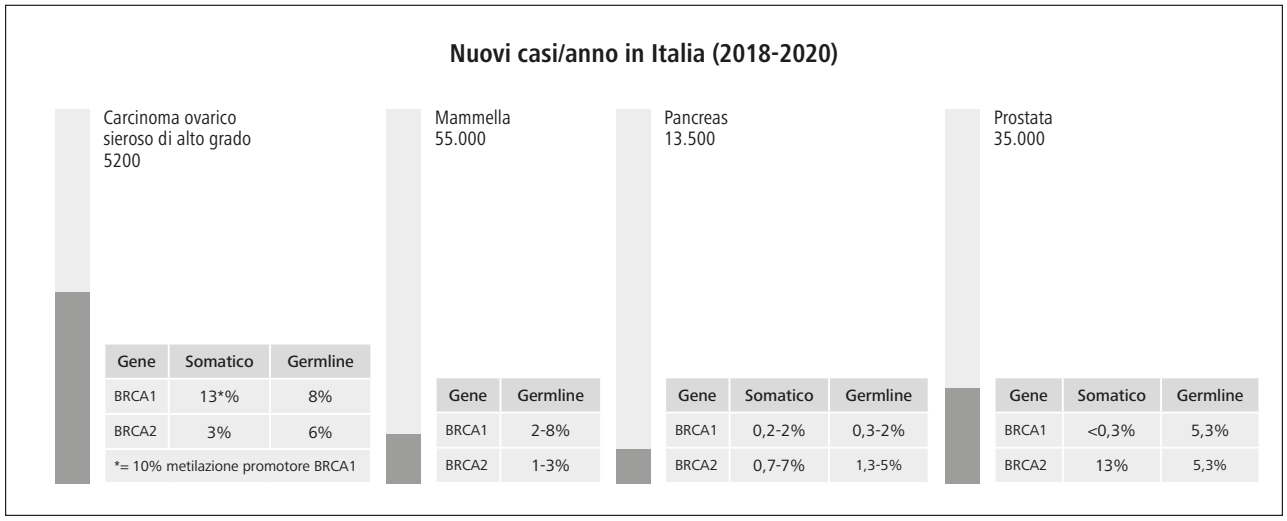

Figura 3. Prevalenza della mutazione di BRCA in differenti tumori.

Tabella 1. Inibitori di PARP nel tumore della mammella con mutazione BRCA.

Inibitori di PARP nel tumore avanzato della mammella con mutazione BRCA						
Farmaco	PARPi PFS mese	TPC PFS mese	HR	PARPi OS mese	TPC OS mese	HR
Olaparib	7,0	4,8	0,58 (0,43-0,80)	19,3	17,1	0,90 (0,66-1,23)
Talazoparib	8,6	5,6	0,54	19,3	19,5	0,84 (0,54-1,06)
Inibitori di PARP nel tumore precoce della mammella con mutazione BRCA						
Farmaco	Olaparib 3 anni iDFS %	Placebo 3 anni iDFS %	HR	Olaparib 3 anni OS	Placebo 3 anni OS	HR
Olaparib	85,9	77,1	0,58 (0,41-0,82)	92,0	88,3	0,68 (0,44-1,05)

Questo comporterà una forte richiesta per tutte le donne con tumore mammario, indipendente dalla storia familiare, di testare il BRCA, perché in caso di BRCA positivo l'aggiunta di questo farmaco dimezza il rischio di ripresa di malattia. Un altro esempio è la mutazione PIK3CA, che ha un significato prognostico negativo nel tumore mammario avanzato rispetto ai tumori wild-type per questo particolare gene e che è particolarmente frequente nei tumori a recettori ormonali positivi, dove circa il 30-40% presenta questa mutazione. Questo è un esempio emblematico di come siano in difficoltà le autorità regolatorie: uno studio randomizzato[4] con oltre 500 pazienti randomizzate a ricevere solo ormonoterapia + placebo o ormonoterapia + un farmaco inibitore di questa mutazione in tumori PIK3CA mutati, ha mostrato una grande differenza a favore del farmaco molecolare nella sopravvivenza libera da progressione (quasi raddoppiata come durata) e un trend, seppur non significativo, con un vantaggio non trascurabile di sopravvivenza globale. Il farmaco è stato quindi approvato dall'agenzia regolatoria europea e quindi anche rimborsato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) solo però in donne non sottoposte in precedenza agli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, perché nello studio, condotto a livello mondiale, solo una piccola frazione delle pazienti aveva precedentemente ricevuto gli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti che oggi sono invece uno standard terapeutico di prima linea; di fatto, quindi, in Italia e in Europa oggi non è possibile accedere a questo farmaco, dal momento che è stata inserita questa limitazione da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). Questa è una prova della difficoltà in cui si trova l'autorità regolatoria: abbiamo uno studio randomizzato di 576 pazienti che non si traduce in un accesso al farmaco, e la stessa autorità regolatoria che magari approva un farmaco agnostico non si domanda affatto quali trattamenti hanno seguito questi pazienti precedentemente.

Se oggi volessimo avere a disposizione tutti i test molecolari necessari per ottimizzare il percorso diagnostico terapeutico di una paziente con tumore del-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.225.173 Thu, 18 Apr 2024, 18:28:59

la mammella in fase precoce o in fase avanzata i test sarebbero quelli riportati nella tabella 2.

Sono evidenziati con un asterisco i test che andrebbero ripetuti se effettuati nel setting precoce perché i parametri biomolecolari possono cambiare nel corso dell'evoluzione della malattia, mentre altri test devono essere effettuati solo nella malattia avanzata. Ebbene, se questo è lo scenario delle conoscenze, se a fronte di questo noi sappiamo che il progresso nelle tecnologie ha fatto sì che nel giro di quindici anni, dal 2003 al 2018, il costo di un NGS si è notevolmente ridotto, la conseguenza dovrebbe essere quella di estenderlo a tutte le pazienti. Ma è veramente così? Un articolo di Ramsey et al.[5], se vogliamo provocatorio, ha voluto vedere cosa succederebbe se fosse disponibile un test con una sensibilità del 99% e una specificità del 95% per una determinata mutazione (un test ottimale quindi, e l'NGS ha questi valori di sensibilità e di specificità) e se questo test fosse esteso a popolazioni di pazienti con determinati tumori. Nello specifico (tabella 3)[5]: a una popolazione di pazienti con tumore del polmone, in cui ci si aspetta che la prevalenza della mutazione sia dell'1%, a una popolazione di pazienti con un tumore della prostata, in cui ci si aspetta che la prevalenza della mutazione sia del 10% e a una popolazione di pazienti con il tumore della tiroide, in cui ci si aspetta una prevalenza della mutazione del 20%.

Il valore predittivo positivo sarebbe quindi del 17% nel tumore dei polmoni, del 69% nel tumore della prostata e dell'83% nel tumore della tiroide; il che significa che se somministriamo un farmaco specifico per questa mutazione, la probabilità che sia stato fatto un test che ha dato un risultato sbagliato e quindi abbia portato alla terapia sbagliata è dell'83% nel tumore del polmone (quindi ogni trattamento efficace costa per anno di vita guadagnata nel tumore del polmone 532.000 dollari); la probabilità di test errato e di terapia errata scende dal 31% nel tumore della prostata, e il costo per anno di vita guadagnata è di 88.000 dollari; la probabilità di test errato e di terapia errata scende al 17% nel tumore della tiroide e il costo per anno di vita guadagnata scende a 76.000 dollari. Altro esempio, gli inibitori di PARP: nella tabella 4 è riportato il beneficio nella malattia avanzata nei tumori BRCA mutati usando inibitori di PARP.

Il beneficio è di oltre 30 mesi nel tumore delle ovaie, di circa due mesi nel tumore della mammella avanzato e di circa tre mesi e mezzo nel tumore del pancreas e nel tumore della prostata. Si tratta quindi di un beneficio clinico ben diverso. Se si approvasse l'inibitore di PARP "agnostically" si darebbe lo stesso valore clinico agli oltre 30 mesi ottenuti nell'ovaio ai due mesi ottenuti nella mammella. Questo non vuol dire certo che si debba frenare sull'oncologia molecolare, ma rappresenta un valido motivo per integrare le modalità di acquisire evidenza scientifica, che non può più derivare semplicemente dagli studi clinici, ma deve derivare dalla pratica clinica, e l'unico modo per permetterlo è inserire i MTB nell'ambito delle reti oncologiche.

Tabella 2. Biomarcatori di rilievo nella scelta terapeutica.

eBC	aBC
HR*	HR*
HER2* espressione/ amplificazione	HER2* espressione/ amplificazione
HER2* "basso"	HER2* "basso"
gBRCA	HER2 mut (tumore lobulare della mammella)
gPALB2	gBRCA**
GEP	sBRCA (molto raro)
	gPALB2**
	PDL1
	PIK3CA
	ESR1
	NTRK (tumore secretorio della mammella)
	MSI-H (molto raro)

* Da ritestare alla recidiva.
* Se non testate alla diagnosi.

Tabella 3. Applicazione nella pratica clinica di un test con una sensibilità del 99% e una specificità del 95% per una mutazione tumorale a diversi livelli di prevalenza della mutazione in diversi tipi di tumore.

	Tumore del polmone	Carcinoma prostatico	Tumore alla tiroide
Prevalenza della mutazione	1%	10%	20%
Popolazione testata	1000	1000	1000
Mutazioni attese#	10	100	200
Veri positivi#	10	99	198
Falsi positivi#	50	45	40
Veri + falsi positivi#	60	144	238
PPV	17%	69%	83%

Modificata da: Ramsey et al.[5].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.15.225.173 Thu, 18 Apr 2024, 18:28:59

Tabella 4. Inibitori di PARP nei tumori BRCA mutati.

	Setting	Farmaco	PARPi PFS mesi	Controllo PFS mesi	Δ	HR
Ovaio	Mantenimento di prima linea	Olaparib	>49 mesi	13,8 mesi	**>30 mesi**	0,30 (0,23-0,41)
Seno	Avanzato	Olaparib	7,0	4,8	**2,2 mesi**	0,58 (0,43-0,80)
Seno	Avanzato	Talazoparib	8,6	5,6	**2,0 mesi**	0,54 (0,41-0,71)
Pancreas	Mantenimento di prima linea	Olaparib	7,4	3,8	**3,6 mesi**	0,53 (0,35-0,82)
Prostata	Avanzato	Olaparib	7,4	3,6	**3,8 mesi**	0,34 (0,25-0,47)

La rete del Veneto ha deliberato un gruppo di lavoro che ha definito i criteri con cui deve lavorare un MTB che garantirà un percorso assistenziale e un rimborso dei test genomici ai pazienti che riterrà opportuno dovranno essere testati. Il gruppo di lavoro ha definito alcuni criteri clinici generali di accesso, alcuni di buon senso, un buon performance status, una ragionevole aspettativa di vita, determinate caratteristiche delle patologie, un'accessibilità ai trattamenti che tenga conto dei livelli di evidenza purtroppo ancora scarsi.

Il messaggio per l'autorità regolatoria deve quindi essere questo: medicina mutazionale non vuol dire medicina di precisione, ma esattamente il contrario; oncologia mutazionale vuol dire essere disponibili ad accettare più ampi margini di incertezza, che devono essere limitati con produzione di evidenza dalla pratica clinica. La rete oncologica si configura quindi come una vera e propria rete di protezione del paziente oncologico e per la produzione di evidenze scientifiche che riducano sempre più questi ampi margini di incertezza che l'oncologia mutazionale porta con sé.

Conflitto di interessi: l'autore ha effettuato collaborazioni con Novartis, Roche, AstraZeneca, Lilly, MSD, Daiichy-Sankyo.

Bibliografia

1. Guarneri V, Pronzato P, Bertetto O, et al.; Periplo Association. Use of electronic administrative databases to measure quality indicators of breast cancer care: experience of five regional oncology networks in Italy. JCO Oncol Pract 2020; 16: e211-e220.
2. Aftimos PG, Antunes De Melo e Oliveira AM, Hilbers F, et al. First report of AURORA, the Breast International Group (BIG) molecular screening initiative for metastatic breast cancer (MBC) patients (pts). ESMO Breast Cancer 2019, Abstract 152O.
3. Tutt A, Garber JE, Kaufman B, et al. OlympiA: a phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer. J Clin Oncol 2021; 39: (18 suppl.). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA1
4. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019; 380: 1929-40.
5. Ramsey SD, Shankaran V, Sullivan SD. Basket cases: how real-world testing for drugs approved based on basket trials might lead to false diagnoses, patient risks, and squandered resources. J Clin Oncol 2019; 37: 3472-4.

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. Pierfranco Conte
Fondazione Periplo
Largo Pagliari 4
26100 Cremona
E-mail: pierfranco.conte@ioveneto.it