

Test multigenici e tumore mammario

Call to action per un accesso equo e omogeneo

Con il patrocinio di:



A.N.I.S.C.
Associazione Nazionale Italiane Senologi Chirurghi



INDICE

Premesse

1. Test multigenici: utilità clinica

2. Stato dell'arte: evidenze scientifiche e accessibilità

3. La call to action di Onda

Si ringrazia per la supervisione scientifica del documento Corrado Tinterri, Direttore Unità di Senologia, Humanitas Cancer Center, Milano

Il tumore al seno rappresenta un problema di salute pubblica.

Secondo l'ultimo aggiornamento (2019) del rapporto annuale "I numeri del cancro in Italia", stilato da AIOM e AIRTUM, sono stimate circa 53mila nuove diagnosi di tumore del seno tra le donne e 500 nuovi casi tra gli uomini. Considerata l'intera popolazione, il tumore della mammella si conferma tra i cinque più frequenti, insieme a quello del colon-retto, del polmone, della prostata e della vescica.

Tra le donne è di gran lunga il tumore più diffuso: nel nostro Paese vivono circa 800mila donne che hanno o hanno avuto un tumore del seno, pari a circa il 44% di tutte le pazienti che convivono con una pregressa diagnosi di tumore.

Il diffondersi dello screening per la diagnosi precoce e la straordinaria evoluzione della ricerca scientifica in questo campo hanno permesso di contrarre in modo significativo il tasso di mortalità per carcinoma mammario e di migliorare la qualità della vita delle pazienti. La medicina di precisione sta aprendo nuovi scenari nella sfida della personalizzazione delle cure: il carcinoma mammario è una malattia complessa ed eterogena e disporre di strumenti in grado di studiare la biologia del tumore e quindi la sua aggressività consente di definire la miglior strategia terapeutica per "quella" paziente con "quel" tumore.

Nella costruzione di questa sorta di identikit del tumore vengono da anni utilizzati indicatori prognostici clinico-patologici che, in epoca recente, sono stati affiancati dai test multigenici (anche chiamati test genomici); questi ultimi analizzano l'espressione di un predeterminato gruppo di geni allo scopo di fornire un profilo genetico caratteristico di quel tumore in quel paziente, consentendo di determinare le probabilità di recidiva della malattia, quando in stadio iniziale, e quella di risposta alla chemioterapia.

Dalle principali Società scientifiche di settore nazionali e internazionali è stata riconosciuta l'opportunità offerta da questi test di personalizzare al meglio le terapie, indirizzando alla chemioterapia solo un gruppo selezionato di pazienti che ne possono trarre reale vantaggio e garantendo il diritto a cure efficaci e al contempo una qualità di vita non condizionata da terapie non effettivamente utili.

Nel nostro Paese, tuttavia, sono ancora poco utilizzati rispetto al contesto europeo dal momento che non risultano inseriti nei LEA. Ad oggi l'unica regione che garantisce la rimborsabilità dei test è la Lombardia oltre alla Provincia Autonoma di Bolzano.

È dunque evidente la diseguaglianza di accesso che rende di fatto la prestazione fruibile in funzione della residenza o della possibilità delle pazienti di coprirne direttamente i costi.

Fondazione Onda ha da sempre riservato grande attenzione al tema del tumore della mammella, in considerazione dell'impatto epidemiologico, clinico, sociale ed economico di questa neoplasia che si stima colpire nel nostro Paese una donna su otto.

In particolare, abbiamo lavorato per disseminare una cultura della prevenzione primaria e della diagnosi precoce, per promuovere la personalizzazione delle terapie e migliorare la qualità della vita delle pazienti e dei loro familiari nel lungo e doloroso percorso di malattia.

Il nostro impegno su questo fronte si rinnova con la presentazione, alla Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA e la promozione dell'appropriatezza nel Servizio sanitario nazionale, della richiesta di inclusione nei Livelli Essenziali di Assistenza dei test genomici per le pazienti con carcinoma invasivo della mammella ormonoresponsivo e con la realizzazione di un'attività di sensibilizzazione delle Istituzioni centrali e regionali attraverso il presente documento.

1. Test multigenici: utilità clinica

Numerosi studi clinici hanno dimostrato la complessità del tumore mammario dal punto di vista biologico, evidenziando che non tutte le pazienti hanno le medesime probabilità di trarre vantaggio dalla chemioterapia adiuvante (o precauzionale) dopo l'intervento chirurgico. La possibilità di metastasi occulte al momento della diagnosi non è uguale in ogni paziente: si stima che circa il 60-70% delle pazienti con carcinoma mammario in fase precoce sia libero da metastasi subcliniche alla diagnosi e non sviluppi metastasi a distanza quando riceve il solo trattamento locoregionale. La chemioterapia adiuvante ha un ruolo cruciale per prevenire le ricadute di malattia e le metastasi a distanza ma, considerati gli effetti collaterali fisici e psicologici oltre al costo sociale ed economico per il sistema sanitario, è necessario profilare tale rischio per selezionare le pazienti che ne potranno trarre reale beneficio clinico.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi **test di espressione genica** (c.d. test multigenici o genomici) che, attraverso lo studio dell'espressione di un predeterminato gruppo di geni su un campione costituito da tessuto mammario canceroso, acquisito chirurgicamente o mediante biopsia, sono in grado di profilare questo rischio e dunque di selezionare le pazienti, destinando alla chemioterapia quelle che ne possono trarre effettivo vantaggio ed evitando alle donne che non riceverebbero beneficio clinico di sottoporsi a cure che hanno inevitabili effetti tossici nel breve e lungo termine.

In termini concreti questi test consentono di **personalizzare le cure e prevenire l'iper-trattamento da chemioterapia adiuvante** e le relative complicanze in termini di effetti collaterali in acuto, tossicità tardiva, impatto sulla qualità della vita delle pazienti e delle loro famiglie.

Effetti indesiderati durante la terapia sono, per citare i più comuni, nausea, vomito, anoressia, diarrea, soppressione midollare, cistite emorragica, amenorrea, neurotossicità; gli effetti tardivi, meno frequenti ma molto gravi, sono rappresentati principalmente dalla tossicità cardiaca ed ematologica. Oltre agli aspetti "fisici" è anche importante considerare i risvolti psichici e l'impatto sulla **qualità della vita familiare, sociale e lavorativa**.

La scelta terapeutica nelle pazienti con tumore al seno è basata su variabili clinico-patologiche di natura prognostica (età, dimensioni del tumore, presenza di metastasi linfonodali e grado istologico) a cui si aggiunge la valutazione dei marcatori predittivi di risposta alla terapia endocrina e all'immunoterapia. L'associazione dei test multigenici a questi indicatori, di ormai consolidato impiego nella pratica clinica, consente di avere una preziosa informazione aggiuntiva, espressa come rischio o punteggio/score, in termini di esito clinico (sviluppo di metastasi a 10 anni), permettendo una **selezione ottimale delle pazienti**. I test genomici possono fornire informazioni di ordine prognostico (stima del rischio di recidiva o diffusione della malattia) e predittivo (calcolo della probabilità di rispondere a uno specifico trattamento). La popolazione target è rappresentata da pazienti con carcinoma mammario immunoresponsivo in stadio precoce (che consiste in un tumore invasivo circoscritto al seno o che si è diffuso, comunque, ad un numero massimo di linfonodi ascellari pari 3) considerate a rischio intermedio secondo i criteri clinico-patologici.

I test genomici sono in pratica classificatori molecolari di malattia. Nella maggioranza dei casi permettono di risparmiare chemioterapie potenzialmente inutili e, in una piccola quota di pazienti, consentono di ottimizzare il trattamento suggerendo l'effetto vantaggioso della chemioterapia qualora non sia stato intercettato clinicamente.

Dunque, in sintesi, il valore dei test genomici si esplicita su tre fronti:

1. personalizzazione delle cure;
2. prevenzione degli effetti collaterali e della tossicità a lungo termine da chemioterapia con impatto positivo sulla qualità della vita delle pazienti che non necessitano di chemioterapia adiuvante;
3. risparmio economico generato da prestazioni che, inefficaci, non vengono erogate e dal mancato esborso per la gestione degli effetti collaterali in acuto e nel lungo periodo.

2. Stato dell'arte: evidenze scientifiche e accessibilità

I test genomici, introdotti all'inizio del 2000, sono stati inseriti nelle linee guida più recenti sul tumore al seno, tra cui quelle della St. Gallen International Breast Cancer Conference, della European Society of Medical Oncology (ESMO) e, negli Stati Uniti, della Society of Clinical Oncology (ASCO) e del National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

Anche organismi rilevanti in ambito di valutazione delle tecnologie sanitarie, quali il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nel Regno Unito e il German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) ne hanno riconosciuto il valore assoluto[1]. Per quanto riguarda l'Italia le Linee guida sulle neoplasie della mammella 2019 dell'**Associazione italiana di oncologia medica (AIOM)** [2] prevedono una sezione dedicata.

In molti paesi europei è prevista la rimborsabilità per i test genomici: Regno Unito, Germania, Irlanda, Spagna, Grecia, Repubblica Ceca e Olanda. In Francia e Belgio il test è reso disponibile attraverso fondi dedicati alla diagnostica innovativa.

In Italia, non essendo previsti dai LEA, non sono rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale. I costi sono pertanto a totale carico del paziente, salvo la disponibilità di assicurazioni sanitarie private che coprono in parte la spesa.

L'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari (Agenas) ha pubblicato nel maggio 2019 un report preliminare con i risultati (Health Technology Assessment o HTA), rilevando che l'uso dei test genomici nelle pazienti con tumore alla mammella in stadio precoce consente di identificare le pazienti che potrebbero evitare la chemioterapia e che "il mancato rimborso genera un problema di accessibilità"[3].

1]NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx - ASCO (American Society of Clinical Oncology) Guidelines 2019 <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.01160> - ESMO (European Society of Medical Oncology) Guidelines 2019 <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/early-breast-cancer> - St. Gallen's International Expert Consensus 2019 [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)60978-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)60978-6/fulltext) - NICE (UK, National Institute for Healthcare Excellence), Report on Multigenic Assay Reimbursement 2018 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-dg10015/documents/diagnostics-consultation-document> - IQWiG (German Institute for Quality and Efficiency in Healthcare) Report on "Biomarker tests for decision-making on chemotherapy for breast cancer: No evidence of transferability" 2020 <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/non-drug-interventions/d-projekte/d18-01-biomarker-based-tests-for-the-decision-for-or-against-adjutant-systemic-chemotherapy-in-primary-breast-cancer-addendum-to-commission-d14-01.9570.html>
2]AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) Breast Cancer Guidelines 2019 https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/10/2019_LG_AIOM_Mammella.pdf
3]Agenas Report su "Test prognostici multigenici (TPM) per guidare la decisione sulla chemioterapia adiuvante nel trattamento del tumore al seno in stadio precoce", 2019 http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pagineAree_5204_listaFile_itemName_2_file.pdf

Sono stati condotti numerosi **studi clinici** sui test genomici. Tra i principali, risulta l'internazionale **TAILORx** (oltre 10.000 pazienti con tumore al seno in sei paesi), unico studio randomizzato controllato con un follow up a nove anni, che ha evidenziato la non inferiorità della terapia ormonale rispetto alla chemioterapia adiuvante + terapia ormonale nelle pazienti selezionate attraverso l'impiego dei test genomici, registrando tassi simili di sopravvivenza libera da malattia invasiva o di recidiva e di sopravvivenza globale. Lo **studio BONDx**, svolto su 400 pazienti in quattro ospedali lombardi, ha dimostrato che è possibile risparmiare la chemioterapia in una paziente su due: questo si traduce in un enorme vantaggio per la paziente che evita un trattamento potenzialmente inutile e con effetti collaterali e in un impatto anche economico per effetto del risparmio dei costi diretti e indiretti della chemioterapia. Il vantaggio a favore dell'utilizzo del test è tale per cui il compenso del costo del test risulta ampiamente coperto[4].

Sulla scorta di queste evidenze, nel luglio 2019, la **Lombardia** ha approvato una delibera che inserisce i test genomici nel Nomenclatore Tariffario Regionale rendendoli di fatto gratuiti (con una procedura extra-LEA) per le pazienti residenti nella regione e rispondenti ai criteri di accesso esplicitati (pazienti con carcinoma invasivo della mammella endocrino-responsivo in stadio precoce considerate a rischio intermedio). Secondo quanto riportato nel documento, la stima delle pazienti lombarde che usufruiranno della prestazione è pari a circa 1500 pazienti/anno con attesa diminuzione del ricorso alla chemioterapia nel 50-75% dei casi[5].

Analogo provvedimento è stato preso, qualche mese prima, dalla **Provincia autonoma di Bolzano**[6].

È recente (maggio 2020) la notizia dell'approvazione all'unanimità della risoluzione, presentata dalla commissione Sanità del Consiglio regionale della **Toscana**, che chiedeva di estendere a tutta la regione in modo omogeneo la rimborsabilità dei test genomici. La richiesta era stata avanzata pochi mesi prima da Toscana Donna, associazione che fa capo al movimento di advocacy Europa Donna Italia, in rappresentanza di altre associazioni regionali che si occupano di tumore al seno, con l'audizione in data 20 febbraio 2020 della Presidente Pinuccia Musumeci, Antenna regionale della Fondazione Onda. Manca quindi l'ultimo passaggio in Giunta e la delibera regionale per rendere effettiva la rimborsabilità del test.

Altre Regioni si sono mosse in questa direzione, quali **Lazio e Sardegna**, in cui è stata presentata al Consiglio regionale mozione per richiedere il rimborso. È del 25 giugno la notizia dell'approvazione all'unanimità da parte del Consiglio regionale laziale della mozione che impegna altresì la Regione a promuovere nell'ambito della Commissione Nazionale LEA un'azione comune con i rappresentanti delle altre regioni per inserire nei LEA il rimborso dei test genomici[7].

[4] Sparano e altri, "Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer", The New England Journal of Medicine 2018 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1804710> - Paik e altri, "A Multigene Assay to Predict Recurrence of Tamoxifene-Treated, Node-Negative Breast Cancer", The New England Journal of Medicine 2004 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa041588> - Paik e altri, "Gene Expression and Benefit of Chemotherapy in Women with Node-Negative, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer", Journal of Clinical Oncology 2006 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720680> - Zambelli e altri, "Prospective observational study on the impact of the 21-gene

assay on treatment decisions and resources optimization in breast cancer patients in Lombardy: The BONDx study", The Breast 2020 [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(20\)30090-4/pdf](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(20)30090-4/pdf) - Cognetti e altri, PONDx: a perspective multicenter italian survey of the 21-gene assay: impact on treatment selection in lobular breast cancer patients Tumori Journal 2018; 104 (A16) pg 16-17

https://iris.unimore.it/retrieve/handle/11380/1168660/207181/2018TMJA_AbstractAIOMXX.pdf – Wagner e altri, Symptoms and health-related quality of life on endocrine therapy alone (E) versus chemoendocrine therapy (C+E): TAILORx patient-reported outcomes results, Cancer Research 79 (4 Supplement), 2019 https://www.researchgate.net/publication/333028130_Abstract_GS6-03_Symptoms_and_health-related_quality_of_life_on_endocrine_therapy_alone_E_versus_chemoendocrine_therapy_CE_TAILORx_patient-reported_outcomes_results

[5] Delibera Regione Lombardia "Rimborsabilità dei test di profilazione genica per pazienti affette da carcinoma invasivo della mammella endocrino responsivo di tipo luminale", 2019 <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato6248185.pdf>

[6] Delibera Provincia di Bolzano "Test genomici per pazienti affette da carcinoma mammario localizzato" (Allegato B), 2019 <http://www.provincia.bz.it/aprov/giunta-provinciale/delibere.asp>

[7] http://www.quotidianosanita.it/regioni-e-asl/articolo.php?articolo_id=86515

In **Emilia-Romagna** è stata presentata, in data 9 giugno, una risoluzione per impegnare la Giunta regionale “a valutare la possibilità di inserire il test genomico nel Nomenclatore tariffario regionale rendendolo così disponibile a tutte le pazienti idonee residenti nel territorio emiliano romagnolo, offrendo contestualmente i migliori trattamenti oncologici e assicurando ai sistemi assistenziali vantaggi economici ottenuti dall’utilizzo del test”[8].

Esistono poi realtà “puntiformi” come la **ASL di Chieti** che forniscono alle loro pazienti (ormai dal 2014) il test gratuitamente, facendosi carico dei costi[9].

3. La call to action di Onda

Alla luce di quanto sin qui esposto, considerato che:

- il tumore al seno è la neoplasia più frequente nella popolazione femminile, colpendo una donna su otto;
- il tumore al seno è una patologia complessa: esistono diverse forme che necessitano approcci diagnostico-terapeutici differenti;
- l’ottimizzazione del percorso di cura in termini clinici, di qualità della vita e di costi sociali ed economici si ottiene attraverso una personalizzazione del trattamento;
- i test genomici consentono di caratterizzare al meglio il carcinoma mammario ormonoresponsivo in stadio iniziale e di predire l’aggressività e il rischio di recidiva, stimando le probabilità che la chemioterapia sia di reale beneficio nello specifico caso;
- utilizzare i test genomici per determinare quali siano le pazienti che realmente possono trarre beneficio dalla chemioterapia e quali siano quelle che non avranno vantaggi dalla stessa è fondamentale, considerato l’impatto di queste cure a livello fisico, psichico e relazionale;
- la chemioterapia ha inevitabili effetti tossici nel breve e lungo termine e comporta, oltre a un investimento di tempo (per il paziente e spesso anche per il caregiver), anche un carico psicologico importante e interferisce pesantemente con la vita familiare, relazionale e lavorativa;
- l’utilizzo dei test genomici consentirebbe di migliorare in modo significativo la qualità della vita di tutte quelle pazienti (e di conseguenza dei loro familiari) per le quali la chemioterapia risulterebbe inefficace;
- la chemioterapia ha, al di là del costo economico, un costo umano e sociale che deve essere necessariamente giustificato dall’effettiva possibilità di trarne beneficio clinico; laddove non sussista tale possibilità, è doveroso proteggere tutte queste pazienti dagli effetti collaterali e dalle potenziali tossicità della chemioterapia nonché risparmiare loro le conseguenze negative che ne derivano in termini di qualità della vita;
- ad oggi, in Italia, i test genomici sono fruibili in modo gratuito esclusivamente in Lombardia e nella Provincia Autonoma di Bolzano oltre a contesti territoriali puntiformi e, dunque, l’accessibilità è vincolata a presupposti di residenza e di disponibilità economica delle pazienti che non rispondono al diritto di accesso alle cure ed equità di trattamento,

rivolgiamo alle Istituzioni il nostro appello per chiedere l’inserimento nei LEA dei test genomici per il carcinoma mammario in stadio iniziale al fine di promuoverne l’omogeneizzazione su tutto il territorio nazionale e di garantire a ciascuna donna il diritto alle cure necessarie ed efficaci, preservando dagli effetti collaterali della chemioterapia e dalle conseguenze sulla qualità della vita familiare, sociale e lavorativa quelle pazienti che non ne trarranno beneficio clinico.

[8]<http://www.servizi.regione.emilia-romagna.it/oggetti/doc/XI/OGAL2020010032.pdf>

[9]https://www.repubblica.it/dossier/salute/saluteseno/2020/04/15/news/abruzzo_a_chieti_test_genomico_per_tutte_le_donne_con_tumore_al_seno-254084927/

Con il supporto non condizionante di

EXACT
SCIENCES

Genomic Health è ora parte di Exact Sciences