



DALLA BIOLOGIA MOLECOLARE ALLA TERAPIA DI PRECISIONE

IL FAST TRACK DI UNA ONCOLOGIA PERSONALIZZATA

BOLOGNA

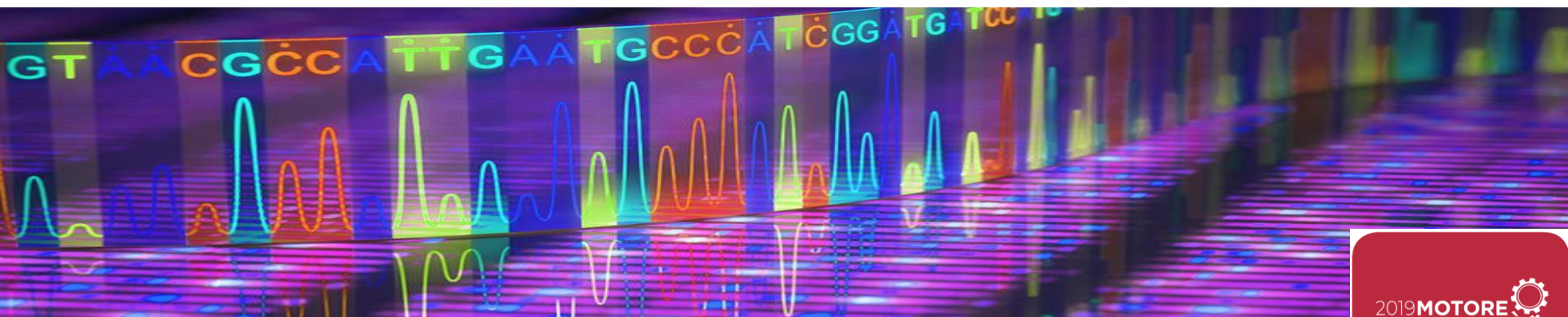
HOTEL BOLOGNA FIERA
Piazza della Costituzione, 1

8 MAGGIO 2019

ISTITUTO
SCIENTIFICO
ROMAGNOLI
PER LO STUDIO
DEI TUMORI
E LA CURA

VISION E GOVERNANCE

della diagnostica molecolare avanzata:
tra sostenibilità e outsourcing



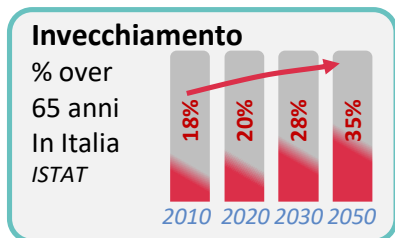
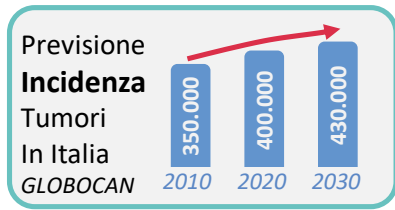
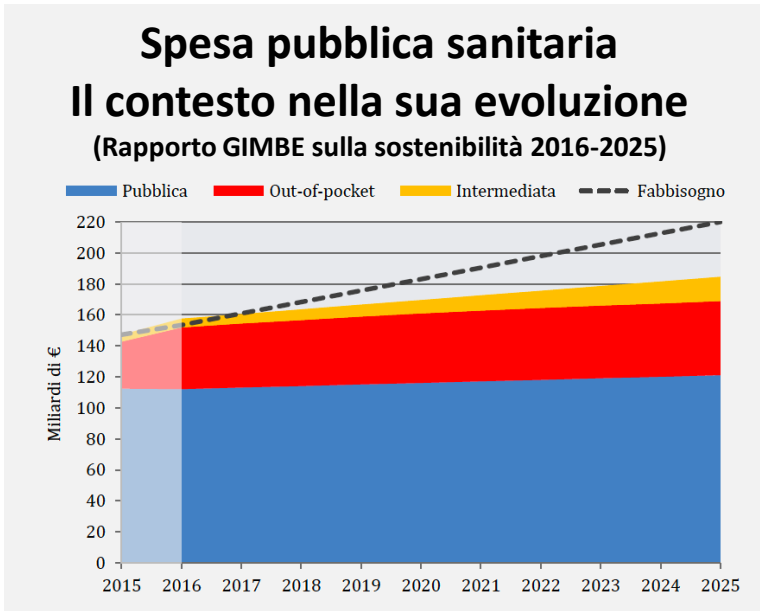
Dr. Mattia Altini ♦ Direttore Sanitario IRST IRCCS Meldola

2019 **MOTORE** 
SANITA' 
Gestire il Cambiamento

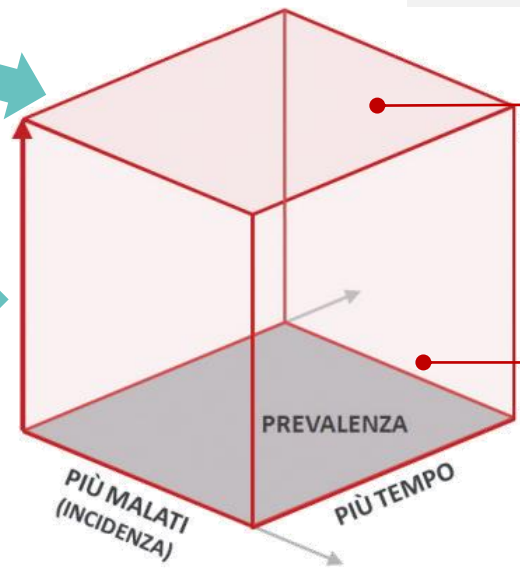
CONTESTO EPIDEMIOLOGICO E BISOGNI

Oncologia: cuore della “tempesta perfetta” del Sistema Sanitario Nazionale

ITALIA ANNO 2018	60.483.973	RESIDENTI
	3.400.000	5.6% MALATI DI CANCRO
	+ 373.000	MALATI DI CANCRO / ANNO
	€ 8.243	SPESA PER PAZIENTE
	€ 463	SPESA PROCAPITE
	+ 15%	TASSO ANNUO CRESCITA COSTI



COSTI UNITARI MAGGIORI



NEL 2018

- **799.198** donne viventi in Italia dopo una diagnosi di **tumore della mammella** **+15% rispetto al 2015**
- **470.697** italiani viventi dopo una diagnosi di **tumori del colon-retto** **+10% rispetto al 2015**

Current Value Paradigms: Not sufficient for Universal Healthcare

Il Sistema Sanitario Universalistico...

...deve curare l'**intera popolazione**

...deve erogare le cure nonostante un **budget limitato**



Michael Porter

VALUE EQUATION

$$V \text{ (VALUE)} = \frac{Q \text{ (QUALITY)} + S \text{ (SERVICE)}}{\$ \text{ (COST)}}$$



Sir J. A. Muir Gray

TRIPLE VALUE IN HEALTHCARE

Valore personale
Valore allocativo
Valore tecnico



VALUE
BASED
HEALTHCARE



John Wennberg

UNWARRANTED VARIATIONS

In sanità, le **variazioni ingiustificate** si riferiscono a differenze che non possono essere spiegate da diversi bisogni, malattia o indicazioni della evidence-based medicine.

SSN ITALIA MECCANISMO OPERATIVO: 21 sistemi sanitari regionali

Efficienza/spreco := (Livello assistenza erogato / € 1.850) - benchmark
per ciascun SSR rispetto al benchmark (Regioni più "virtuose")

FISCALITÀ GENERALE

112 miliardi €

FONDO SANITARIO
NAZIONALE

Distribuito
alle Regioni
in base alla
popolazione
pesata per età
€ 1.850 CIRCA

Garanzia teorica
omogeneità dei LEA



Disomogeneità nel
RENDIMENTO DELLE RISORSE
equamente distribuite nei 21
sistemi sanitari regionali

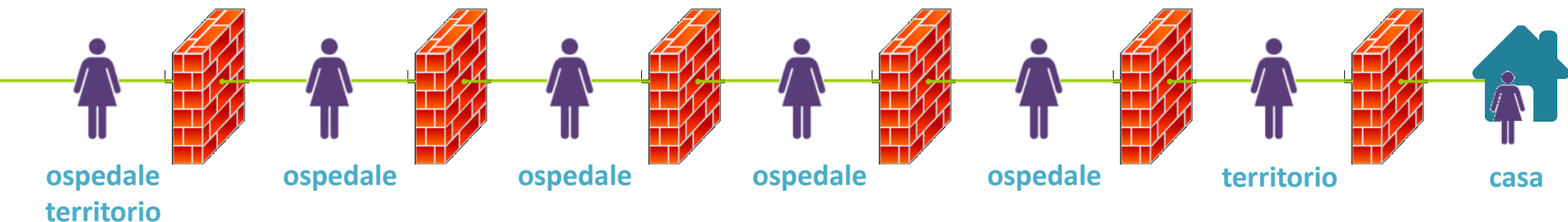


"SPRECO" MISURABILE NEL SSN:
SOMMATORIA DEI **DELTA**
RENDIMENTO DI CIASCUN SSR A
PARITÀ DI FINANZIAMENTO
PROCAPITE

VISIONE COMPLETA DEL PERCORSO DI CURA

Le attività erogate devono essere gestite come parti integrate del percorso di cura per garantire una **presa in carico efficiente ed efficace che risponda ai bisogni**

LA RACCOLTA DELLE INFORMAZIONI È DELOCALIZZATA LUNGO IL PERCORSO DI CURA



LA GESTIONE RICHIEDE UN'ANALISI TRASVERSALE DELLE INFORMAZIONI DISPONIBILI

specialistica ambulatoriale	chirurgia	radioterapia	farmaci chemioterapie	ricoveri e day hospital	A.D.I. e hospice	Costi previdenziali	casa del paziente
€ 8,0	€ 2,9	€ 5,6	€ 13,9	€ 3,9	€ 4,3	€ ???	€ ???



Impatto epidemiologico, sanitario e sociale delle principali patologie oncologiche: una prima indagine comparativa

NORMATIVA di riferimento per diagnostica molecolare



NAZIONALE

LEA previsti dal DPCM 12 gennaio 2017 (**NON ANCORA IN VIGORE**)

- innova i nomenclatori della specialistica ambulatoriale
- introduce prestazioni tecnologicamente avanzate.

Fino all'entrata in vigore dei nuovi nomenclatori resta valido l'elenco di prestazioni allegato al [DM 22 luglio 1996](#)



DOMANI: LEA 2017 (DPCM 12 gennaio)



PRO

- Codici specifici
- Condizioni di erogabilità

LIMITI

- Non in vigore
- Mancano le Tariffe
- Le tecnologie si evolvono

ALLEGATO GENETICA COLONNA "E": ANATOMIA PATOLOGICA

Patologie per le quali è indicata l'esecuzione di prestazioni di Genetica Molecolare su materiale biotipico, a seguito di indagini (istologiche e morfologiche) e di valutazioni specialistiche, su prescrizione specialistica

CODICE	PATOLOGIA	GENE DI RIFERIMENTO DA INDAGARE	CONDIZIONI DI EROGABILITA'	PRESTAZIONI DI RIFERIMENTO		
G001	Carcinoma polmonare non a piccole cellule	EGFR, K-RAS; ALK/ROS1	Carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato suscettibile di trattamento con inibitori di EGFR/ALK/ROS1	91.60.1	91.60.2	
G002	Carcinoma del colon retto	K-RAS, N-RAS, BRAF;	Carcinoma del colon-retto in pazienti con malattia metastatica suscettibile di trattamento con anticorpi monoclonali anti EGFR; Instabilità microsatellitare in pazienti clinicamente selezionati in II stadio e pazienti > 75 aa in III stadio	91.60.3	91.60.6	91.60.7
G003	Melanoma maligno	BRAF	Melanoma metastatico suscettibile di trattamento con farmaci anti BRAF.	91.60.6		
G004	Tumori a origine dalle cellule follicolari della Tiroide	BRAF, RAS	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.6		
G005	Tumori stromali gastrointestinali (GIST)	CKIT, PDGFRA	GIST - Tumori stromali gastrointestinali suscettibili di trattamento con inibitori di CKIT	91.60.8	91.60.9	
G006	Carcinoma mammario	HER2-neu	Carcinoma della mammella avanzato suscettibile di trattamento con farmaci anti-HER2	91.60.A		
G007	Carcinoma gastrico	HER2-neu	Carcinoma gastrico avanzato suscettibile di trattamento con farmaci anti-HER2	91.60.A		
G008	Tumori del sistema nervoso centrale (SNC)	MGMT; IDH1-2;1p/19q	Tumori del SNC	91.60.B	91.60.C	91.60.D
G009	Carcinoma midollare della Tiroide	RET	Carcinoma midollare della tiroide	91.60.E		
G010	Neuroblastoma	N-MYC	Neuroblastoma	91.60.F		
G011	Tumori PNET, Condrosarcoma mixoide, DRCT, Istiocitoma fibroso angiomaioide	EWSR1	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.G		
G012	Liposarcoma mixoide/cellule rotonde	DDIT3	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.H		
G013	Rabdomiosarcoma alveolare	FOXO1	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.J		
G014	Liposarcoma, Osteosarcoma	MDM2	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.K		
G015	Sarcoma sinoviale	Traslocazione X:18	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.L		
G016	Sarcoma fibromixoide di basso grado	Traslocazione 7:16	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.M		
G017	Sarcoma alveolare parti molli Fibrosarcoma congenito,	Traslocazione der (17)t(X:17)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.N		
G018	Nefroma mesoblastico congenito, Carcinoma secretorio della mammella	Traslocazione t(12:15)	Sospetto diagnostico di: vedi Patologia	91.60.P		

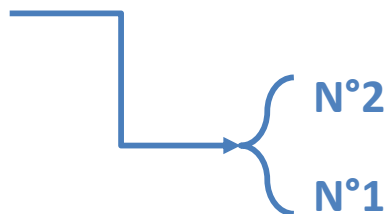
MA OGGI? Il grande tema delle assimilazioni

ESEMPIO

BRAF in IRST

Altrove?

Pannello?

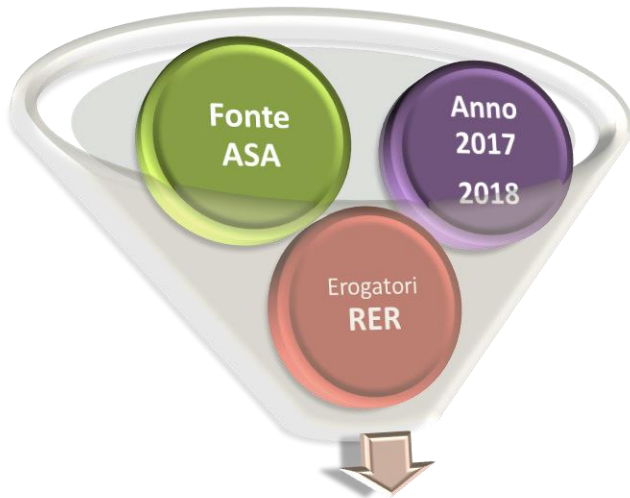


Legenda		
Prestazione	codice regionale nomenclature	Tariffa
Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento (blocchi di circa 400 bp)	91.30.3	155,95
Estrazione DNA e RNA (nucleare o mitocondriale da sangue periferico, tessuti e colture cellulari)	91.36.5	45,45

Totale € 357,35

UNWARRANTED VARIATIONS

COSTI PRO-CAPITE



Esami di genetica/citogenetica (L7)



Popolazione 4,45 mln

€ 6,1



- 0,3%



+ 6,5%

€ + 5,2%

Anno	Teste
2017	43.783
2018	43.644

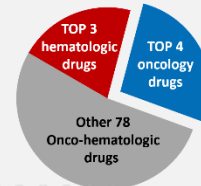
Anno	Prestazioni
2017	139.967
2018	149.017

Anno	Importo lordo
2017	26.476.224
2018	27.856.551
	+ 1.380.327

PRIMI 4 FARMACI ONCOLOGICI

Farmaci oncoematologici Anno 2015 – Romagna

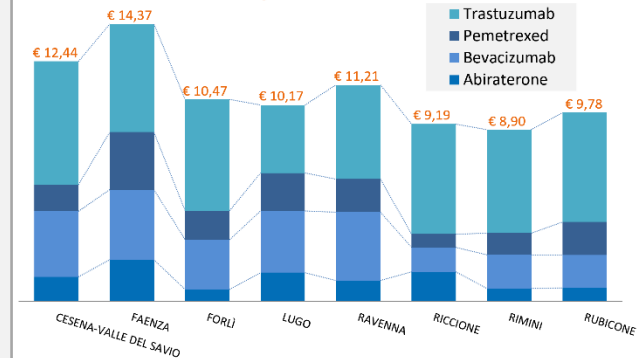
Costo Totale	€ 45.042.579
Popolazione residente	1.126.039
Costo procapite	€ 40,00
Pazienti con terapia	10.934
Costo per paziente	€ 4.119



TOP 4 oncology drugs

Costo Totale	€ 11.929.819	Pazienti con terapia	1.137
Costo procapite	€ 10,59	Costo per paziente	€ 10.492

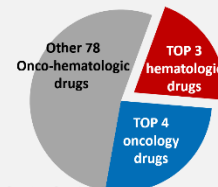
26,5%



PRIMI 3 FARMACI EMATOLOGICI

Farmaci oncoematologici Anno 2015 – Romagna

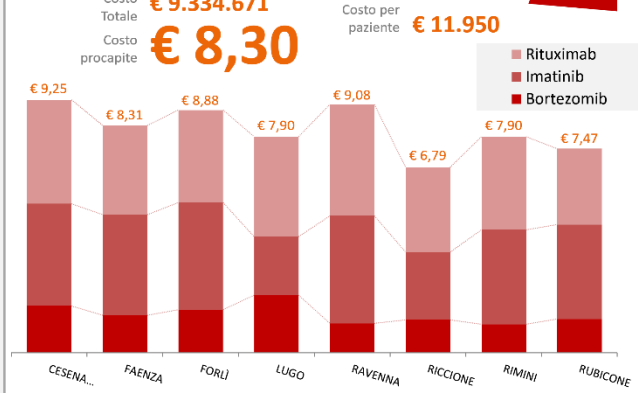
Costo Totale	€ 45.042.579
Popolazione residente	1.126.039
Costo procapite	€ 40,00
Pazienti con terapia	10.934
Costo per paziente	€ 4.119



TOP 3 hematologic drugs

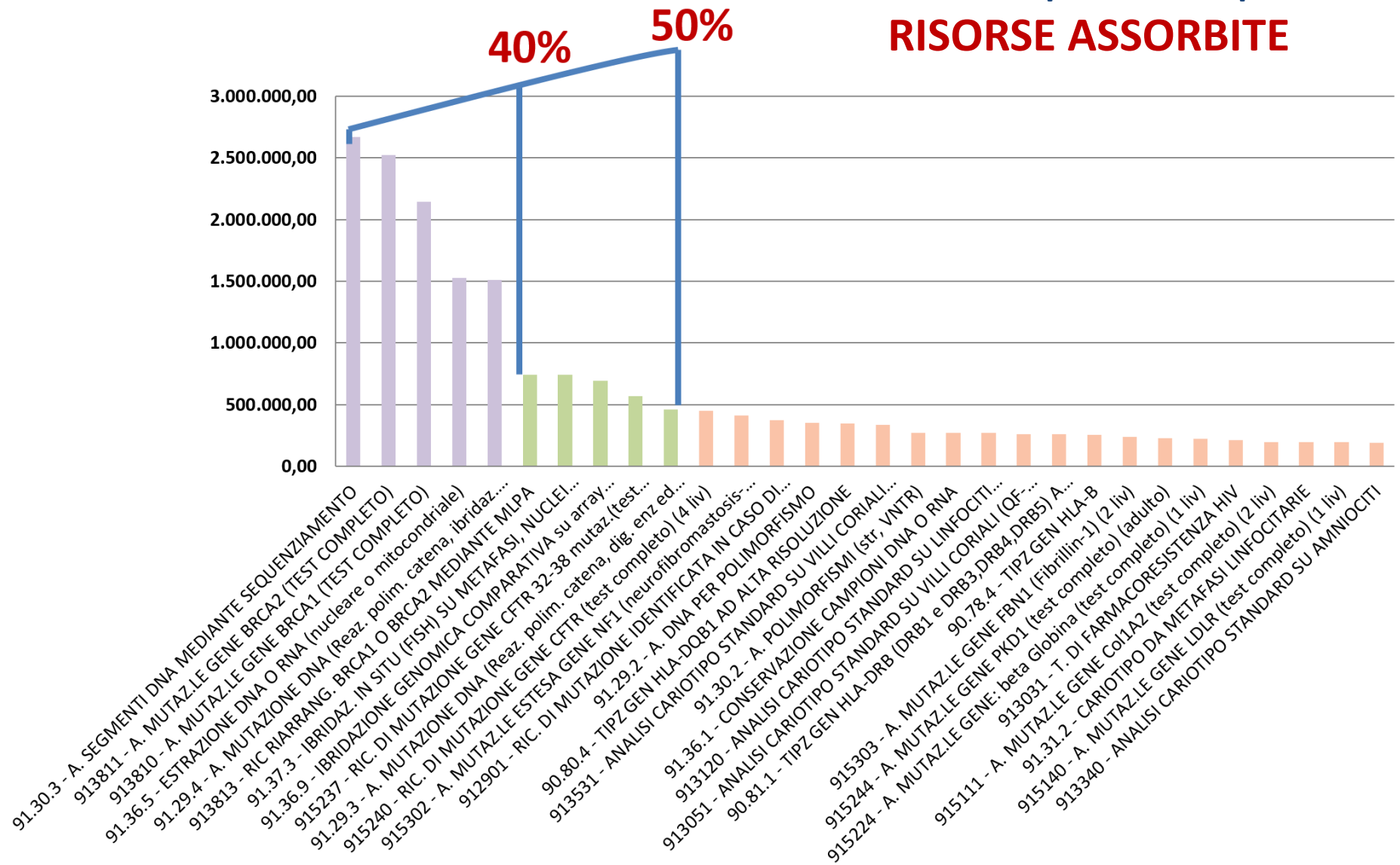
Costo Totale	€ 9.334.671	Pazienti con terapia	782
Costo procapite	€ 8,30	Costo per paziente	€ 11.950

20,7%



L7-Genetica/citogenetica

Prime 30 prestazioni per
RISORSE ASSORBITE

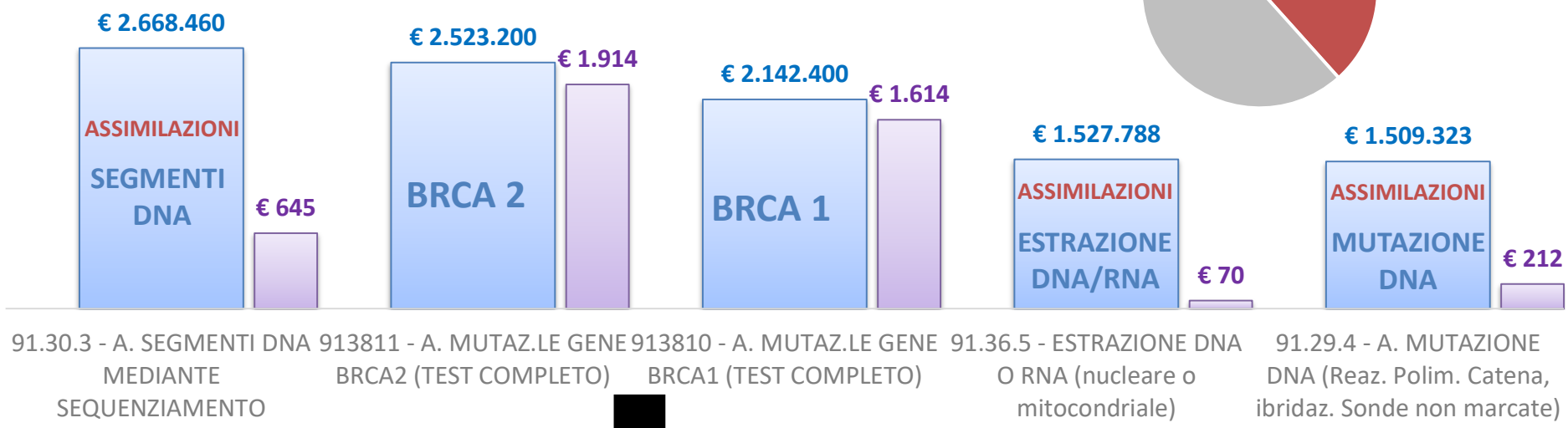
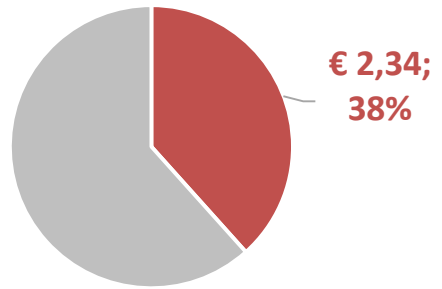


All'interno del gruppo sono presenti **316** tipologie di prestazioni ,ma **5** codici assorbono il **40%** delle risorse. I primi **10** codici assorbono il **50%**

L7-Genetica/citogenetica

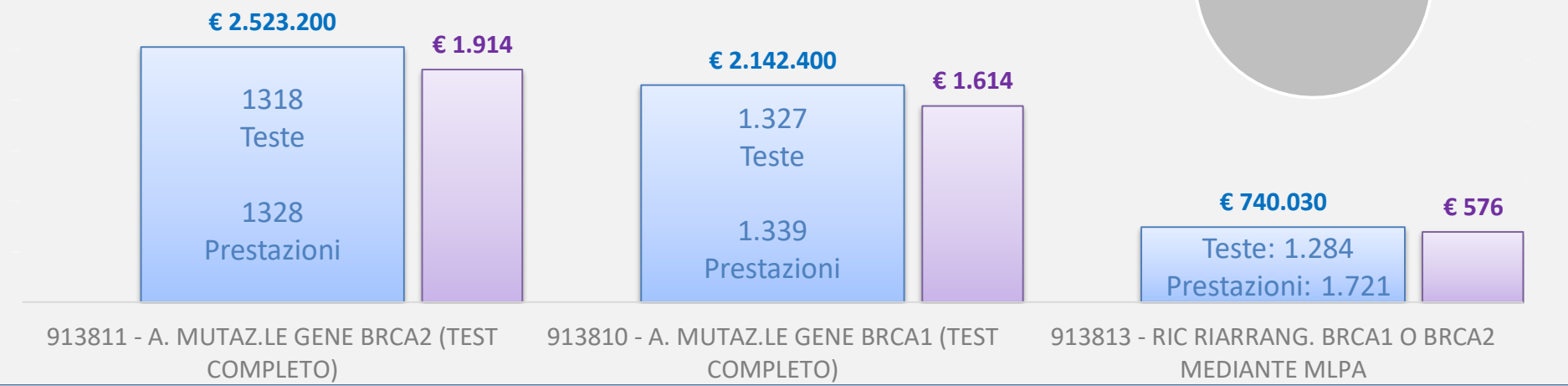
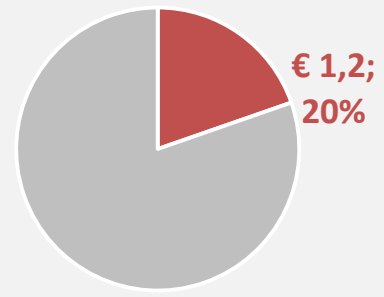
Prime 5 prestazioni in valore 38%: 10,3 milioni €

■ Costo complessivo
■ Costo per paziente



BRCA 1 e BRCA 2 20%: 5,4 milioni €


■ Costo complessivo
■ Costo per paziente



Esperienza IRST → 11 codici regionali per Diagnostica molecolare/cellulare e counselling genetico



Prestazione	Teste	Qtà	Importo Lordo
91.30.3 - A. SEGMENTI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO	4.136	17.113	€ 2.668.460
913811 - A. MUTAZ.LE GENE BRCA2 (TEST COMPLETO)	1.318	1.328	€ 2.523.200
913810 - A. MUTAZ.LE GENE BRCA1 (TEST COMPLETO)	1.327	1.339	€ 2.142.400
91.36.5 - ESTRAZIONE DNA O RNA (nucleare o mitocondriale)	21.677	33.626	€ 1.527.787
91.29.4 - A. MUTAZIONE DNA (Reaz. polim. catena, ibridaz. sonde non marcate)	7.130	12.589	€ 1.509.322
913813 - RIC RIARRANG. BRCA1 O BRCA2 MEDIANTE MLPA	1.284	1.721	€ 740.030
91.37.3 - IBRIDAZ. IN SITU (FISH) SU METAFASI, NUCLEI INTERFASICI, TESS. (sonde molec.)	1.796	3.366	€ 739.070
91.30.2 - A. POLIMORFISMI (str, VNTR)	652	2.129	€ 271.553
91.36.1 - CONSERVAZIONE CAMPIONI DNA O RNA	4.601	6.621	€ 268.278
913812 - RIC MUTAZIONE FAMILIARE BRCA1 O BRCA2 (TEST MIRATO):	442	443	€ 155.050
91.37.4 - IBRIDAZ. IN SITU (FISH) SU METAFASI, NUCLEI INTERFASICI, TESS. (sonde molec.alfoidi)	456	585	€ 87.925

11 prestazioni diagnostica molecolare e cellulare e counselling genetico



Popolazione 4,45 mln

€ 2,9

 + 1,8%	 + 8,3%	€ + 7,9%	
Anno	Teste	Prestazioni	Importo lordo
2017	29.256	80.860	12.633.079
2018	29.772	87.569	13.633.378

+ 1 MLN €
ANNO

Il punto di vista dell'erogatore

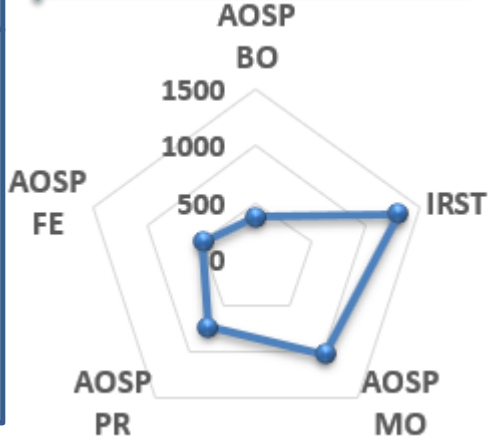
Le strutture che erogano queste **11 prestazioni** sono **117**

le prime **5** erogano prestazioni per **89%** del valore pari a **10,7** mln €

CON SIGNIFICATIVE DIFFERENZE

Struttura	Teste	Qtà	Qtà media	Importo	Importo medio
AOU BOLOGNA	7.972	23.057	3	3.013.647	378
I.R.S.T.	2.058	12.182	6	2.696.602	1.310
AOU MODENA	1.959	4.844	2	2.009.048	1.026
AOU PARMA	2.310	6.637	3	1.671.088	723
AOUFERRARA	2.726	9.051	3	1.347.475	494

Non Governo

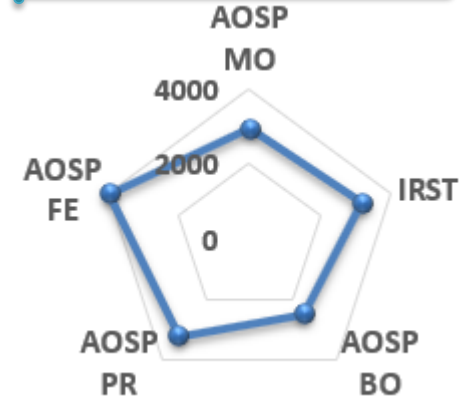


5 strutture erogano **BRCA 1 e BRCA 2** per **5,56** mln € CON

COMPORAMENTI MOLTO SIMILI

Struttura	Teste	Qtà	Qtà media	Importo	Importo medio
AOU MODENA	535	1361	2,5	1.580.030	2.953
I.R.S.T.	458	1372	3,0	1.452.170	3.171
AOU BOLOGNA	478	1022	2,1	1.182.990	2.475
AOU PARMA	349	877	2,5	1.117.900	3.203
AOU FERRARA	58	199	3,4	227.590	3.924

Governo

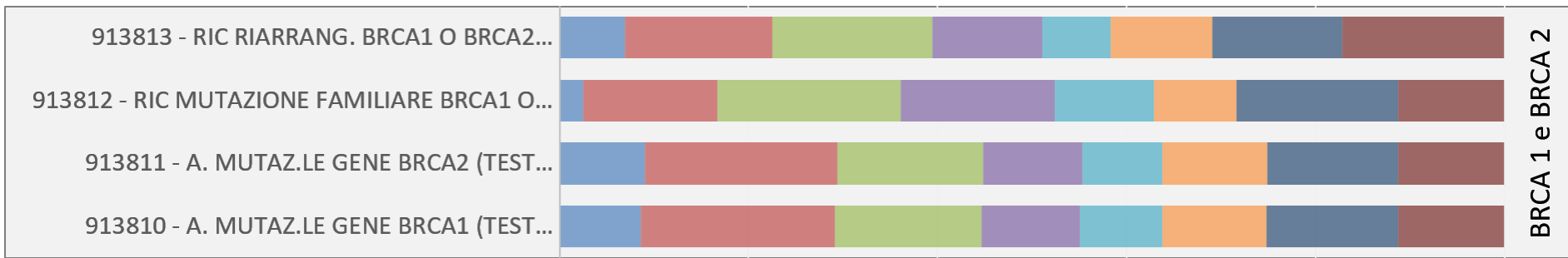


Non è tra i 4 HUB

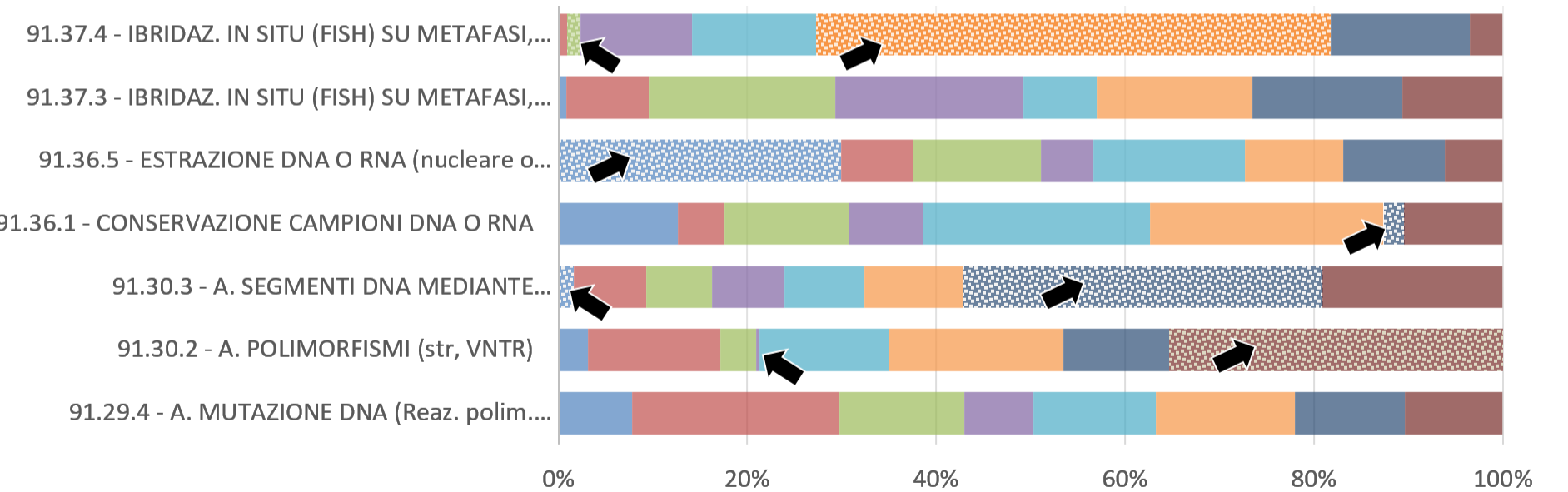
UNWARRANTED VARIATIONS

Costi pro capite per procedure di diagnostica molecolare e counselling genetico

Procedure codificate: BRCA1 e BRCA 2 → capacità di analisi → capacità di governo



Codici generici → incapacità di analisi delle unwarranted variations → impossibilità di governo

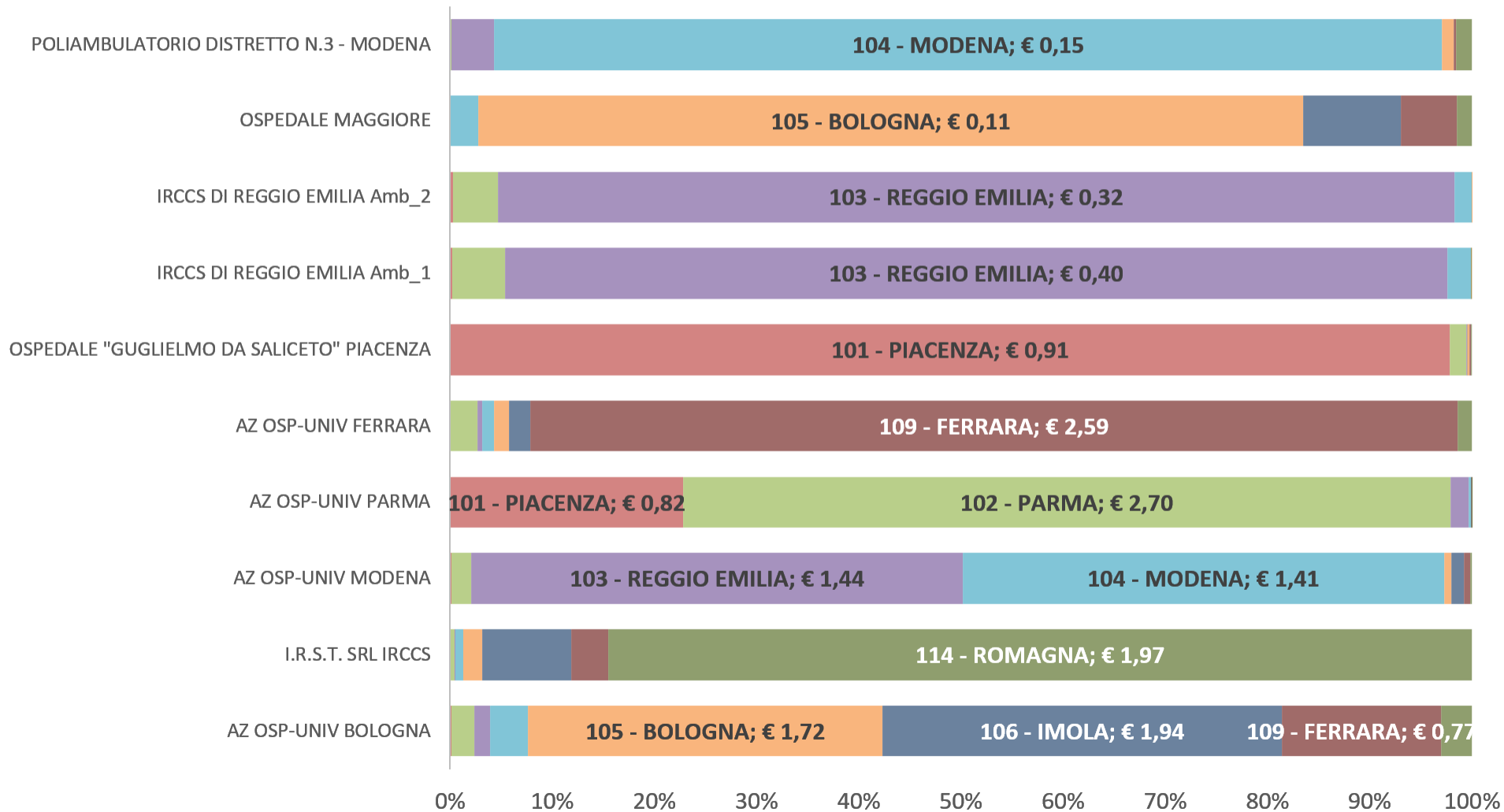


- 101 - PIACENZA
- 102 - PARMA
- 103 - REGGIO EMILIA
- 104 - MODENA
- 105 - BOLOGNA
- 106 - IMOLA
- 109 - FERRARA
- 114 - ROMAGNA

Il punto di vista dell'erogatore



















COSTI PRO CAPITE PER PROCEDURE DI DIAGNOSTICA MOLECOLARE E CELLULARE
+ COUNSELLING GENETICO

SUDDIVISE PER I PRIMI 10 EROGATORI E AUSL DI RESIDENZA DEL PAZIENTE

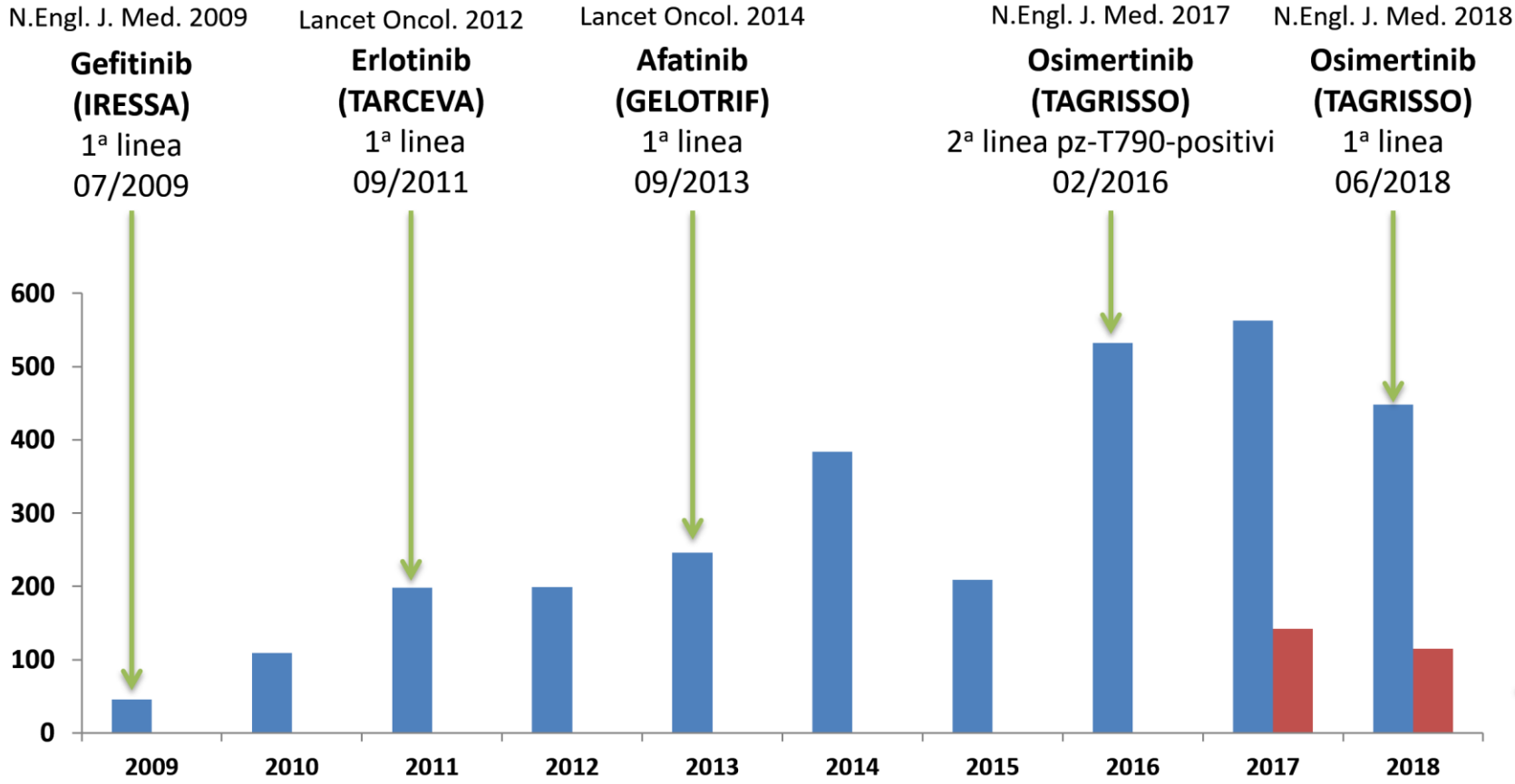


SERIE STORICA IRST degli ultimi 10 anni

Marcatori molecolari e Diagnostica Somatica

Diagnostica Somatica	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
EGFR	46	109	198	199	246	384	209	532	563	448
Kras	67	91	87	77	80	186	186	516	564	499
MGMT	43	32	50	44	56	62	57	42	102	72
Braf			27	47	47	298	139	458	514	500
KIT			42	30	30	48	13	31	33	40
Nras				11	10	177	63	224	267	284
HPV				10	8	10	5	5	6	5
Hras						14	2	56	49	37
MSI						16	14	64	161	106
PDGFRA1fa						15	4	17	12	20
Herbb2						10	39	151	180	108
IDH1								2	68	43
IDH2								2	68	43
DPYD								388	464	598
UGT								3	6	18
EGFR bio liquida									142	115
MET									85	132
P3K									13	20
Ret									1	2
BRCA1 Somatico									62	94
BRCA2 Somatico									62	94
Determinazioni Totali	156	232	404	418	477	1.220	731	2.491	3.422	3.278

Esempio della mutazione di EGFR in IRST correlata alle indicazioni terapeutiche degli ultimi 10 anni, oggi codificate in ASA per assimilazione



Timeline su approvazioni EMA

- EGFR
- EGFR bio liquid- cf-DNA

Descrizione e codice regionale nomenclatote		Tariffa
Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento (blocchi di circa 400 bp)	91.30.3	155,95
Estrazione DNA e RNA (nucleare o mitocondriale da sangue periferico, tessuti e colture cellulari)	91.36.5	45,45

X N. volte

Linee guida ed esperienza clinica



Guidelines on use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy

Biomarker	HR+, HER2-		HER2+ & TN
	N-	N+	
Oncotype DX	May use	Should not use	Should not use
MammaPrint	May use in high clinical risk	May use in high clinical risk	Should not use
Endopredict	May use	Should not use	Should not use
Prosigna	May use	Should not use	Should not use
Breast Cancer Index	May use	Should not use	Should not use

Conclusions **A.ROCCA**

- Multigene assays:
 - independent predictors of distant recurrence, prognostic power greater than that of classical clinical-pathological variables
 - Oncotype DX and MammaPrint: evidence that patients with tumors categorized as low risk have no or little benefit from adjuvant chemotherapy
 - role to tailor adjuvant endocrine therapy not demonstrated
 - overall reduction of the proportion of patients with ER+ breast cancer receiving adjuvant chemotherapy
 - it is currently unknown which is the best assay
- Mutations: not ready for prime time

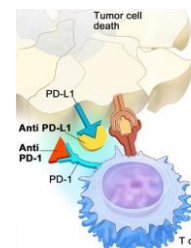
ANATOMO PATOLOGO

- **Considerare lo stadio di malattia**
es. può andare bene per colon-retto o stomaco dove faranno sempre di più neoadiuvante, ma non per polmone quando sei di fronte ad un nodulo resecabile perché hai tutto il tempo di fare successivamente le determinazioni; così anche per piccoli GIST resecabili non metastatici o melanomi non metastatici
- **No a determinazioni inutili**
es. mutazioni ALK e ROS1 di resistenza, p53 nel NSCLC
- **No a pannelli di ricerca in assenza di terapie mirate**
es. genito-urinario
- **Distinguere pratica clinica, ricerca e modalità speculative**

ONCOLOGO PATOLOGIA TORACICA

- **Considerare l'evoluzione e la prospettiva delle opportunità cliniche: mutazioni utili per il futuro**
 - ALK e ROS1 in studio prospettico di AVR poiché ad oggi non vi è nulla di conclusivo
 - p53 è già oggetto di studio sia negli EGFR che ALK mutati in IRST/AVR
 - marcatori di default solo negli avanzati dopo progressione da TKI
 - MET ad oggi non abbiamo terapie standard da utilizzare; potrebbe essere utile per eseguire uno screening a fine di studio

Il test di PD-L1 è obbligatorio per l'accesso alla terapia...



Diagnostica molecolare desiderata dai clinici per Tumori solidi

Polmone	Gastroenterico	Prostata	Encefalo	Neuroendocrini	GIST
EGFR	Nras	BRCA1	IDH1	Kras	Kras
Kras	Kras	BRCA2	IDH2	Braf	Braf
Braf	Braf	BRCA1 riarrangiamenti	NTRK	MET	CKIT
MET	MET	BRCA2 riarrangiamenti		Men1	PDGFRA
ALK riarrangiamenti	Hras	PTEN		Men2	NF1
ROS1 riarrangiamenti	PIK3CA	RB1		SDH	SDHa
RET riarrangiamenti	ERBB2 riarrangiamenti	P53		NTRK	SDHb
ERBB2	FGFR				SDHc
Alk	PTEN				SDHd
Ros	TP53				NTRK
MET (CNV)	NOTCH				
NTRK fusioni					
1.585 €	2.144 €	4.400 €	714 €	1.072 €	1.741 €
+32 geni	+30 geni	+ altri geni	+ altri geni	+ altri geni	+ altri geni
		Se eseguiti in NGS			

- Non completamente chiare le esigenze degli oncologi CCCN
- In corso definizione tariffe (pannelli specifici)

 prestazioni a flusso ASA

Il futuro delle tariffe a pannello Il caso esempio della lombardia

91.29.7	<p>ANALISI DI SEQUENZA GENICHE MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) e tecniche assimilabili; (se impiegata nei casi per i quali sono già previsti uno o più specifici codici con le relative tariffe, non è possibile esporre la prestazione 91.29.7 in aggiunta. Se impiegata nei casi per i quali sono previsti uno o più specifici codici con le relative tariffe e queste risultano maggiori della tariffa della prestazione 91.29.7 codificare 91.29.7)</p> <p>Incluso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 91.36.5 ESTRAZIONE DI DNA O DI RNA (nucleare o mitocondriale) Da sangue periferico, tessuti, colture cellulari, villi coriali; • 91.30.3 ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (Blocchi di circa 400 bp). 	2.072,74
---------	---	----------

IMPOSTARE STRATEGIE SFRUTTANDO COMPETENZE MULTIDISCIPLINARI

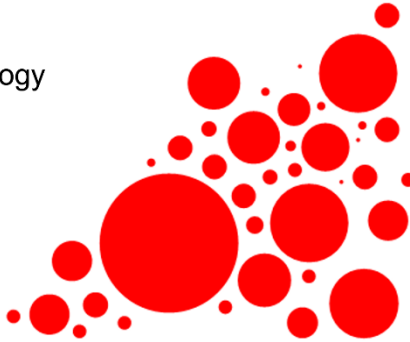
Valutazioni per il governo e la sostenibilità

- Valutazioni e criteri per la centralizzazione
- Misurazione di volumi erogati e expertise delle strutture
- Valutazioni **MAKE OR BUY**
- Strategie e vision di lungo periodo guidate dai risultati e dalle previsioni della ricerca
- Visione di percorso e collegamento tra i processi (approvazione farmaco e diagnostica collegata)
- Capacità di adeguamento dei sistemi di tariffazione e aggiornamenti tempestivi

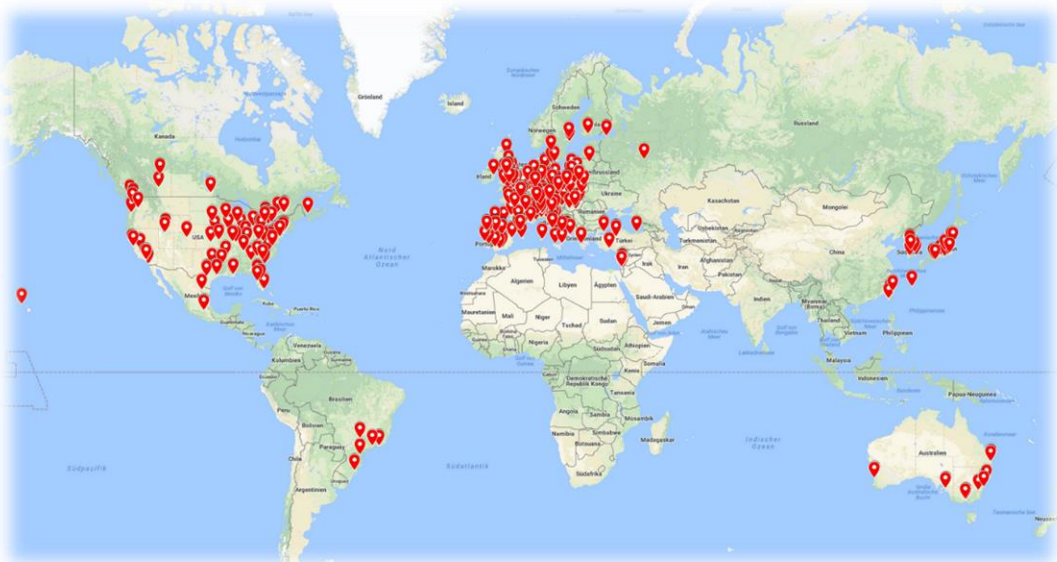
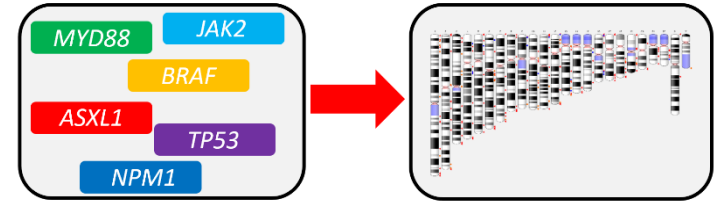


Munich Leukemia Laboratory - MLL

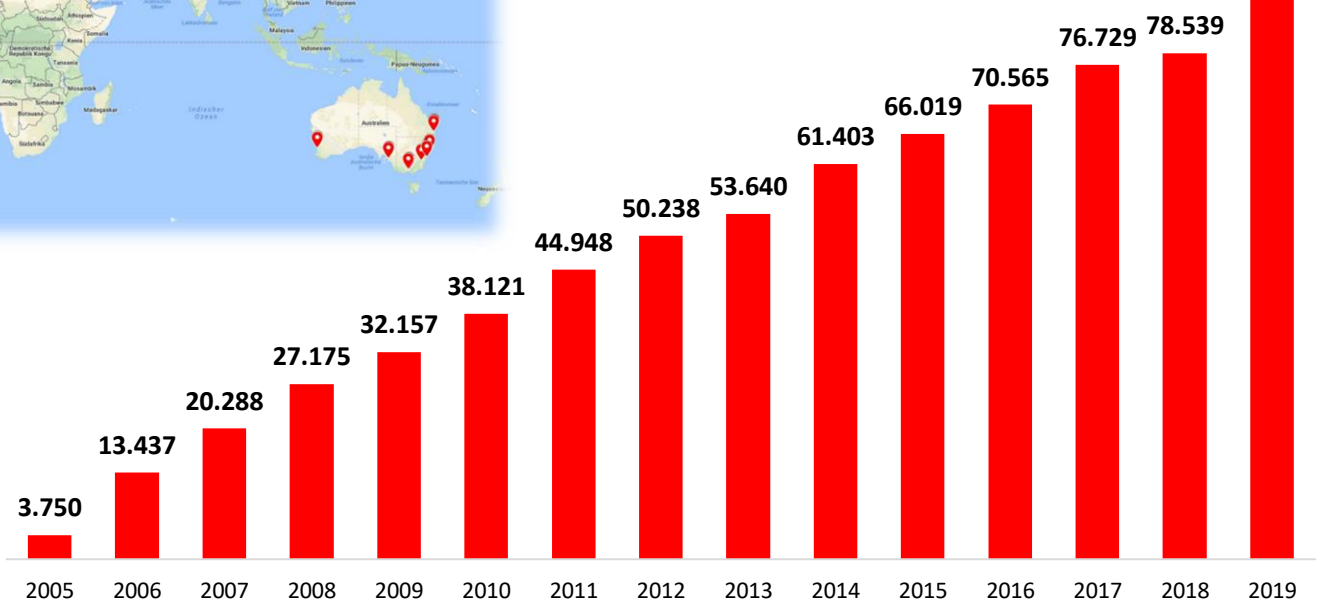
Prof. Dr. med. Dr. phil. Torsten Haferlach: Cytomorphology
Prof. Dr. med. Claudia Haferlach: Cytogenetics, FISH
Prof. Dr. med. Wolfgang Kern: Immunophenotyping
Dr. rer. nat. Manja Meggendorfer: Moleculargenetics



The MLL5k Project from Panels to Genomes



Samples per year
(estimated for 2019 on 19 Feb 2019)



ISTITUTO
SCIENTIFICO
ROMAGNOLI
PER LO STUDIO E LA CURA
DEI TUMORI



A cura del gruppo
Outcome
Research
IRST
IRCCS

Mattia Altini
William Balzi
Daniele Calistri
Masini Nicoletta
Claudia Rengucci
Roberta Maltoni
Nicola Gentili
Ilaria Massa
Lucia Bertoni

GRAZIE

Gruppo Value | IRST IRCCS Meldola