

LE PIATTAFORME E LA RETE PER LA BIOLOGIA MOLECOLARE E LA GENOMICA

Nicola Normanno



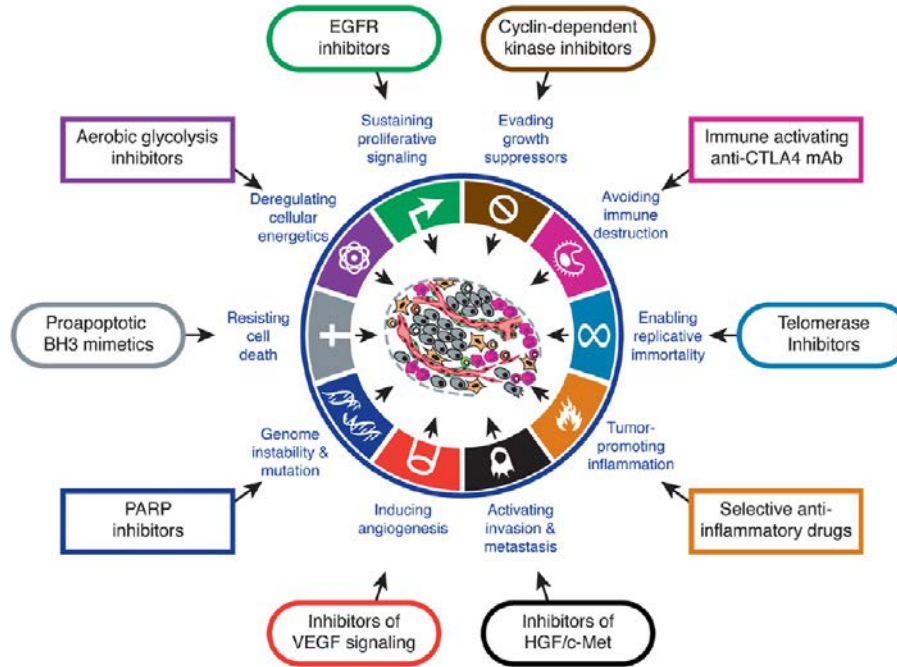
ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI
FONDAZIONE "G. Pascale" – NAPOLI

SC Biologia Cellulare e Bioterapie

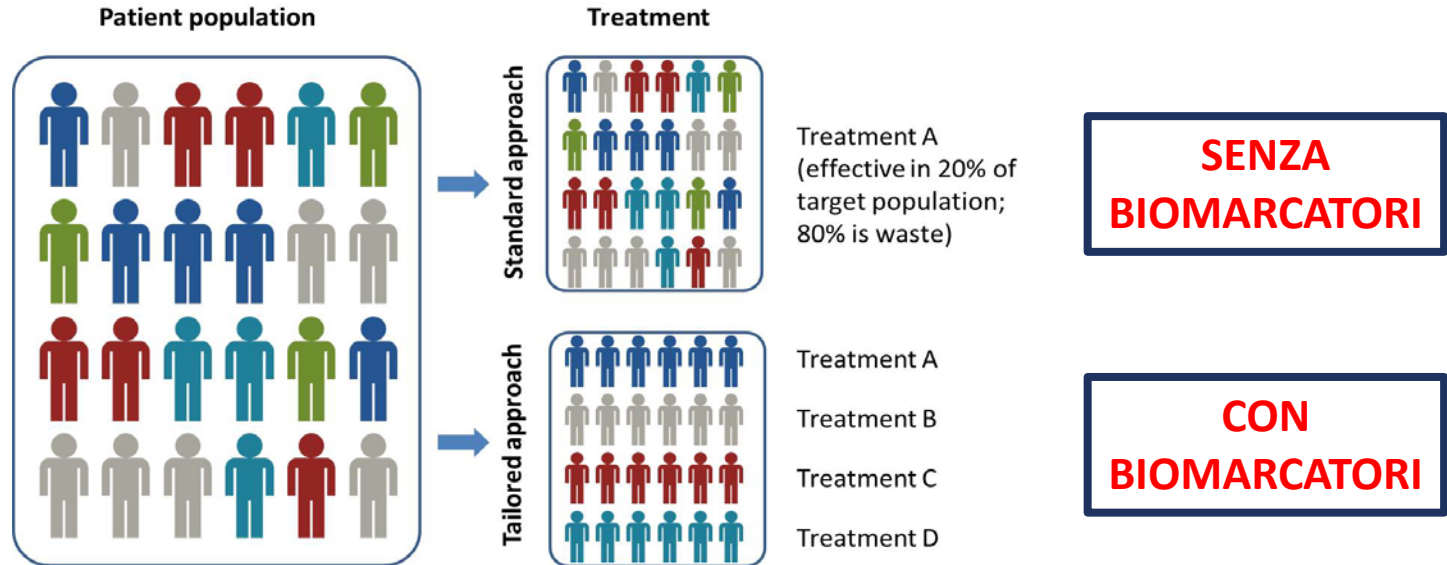
Le piattaforme e la rete per la biologia molecolare e la genomica

- ♦ L'impatto presente e futuro della oncologia di precisione
- ♦ Le raccomandazioni europee ed italiane per i test di profilazione genomica
- ♦ Lo stato attuale dei test genomici in Europa ed in Italia
- ♦ I modelli organizzativi e le risorse

I meccanismi molecolari del cancro come opportunità per intervento terapeutico mirato



Farmaci a bersaglio molecolare + biomarcatori predittivi: ONCOLOGIA DI PRECISIONE



nature medicine

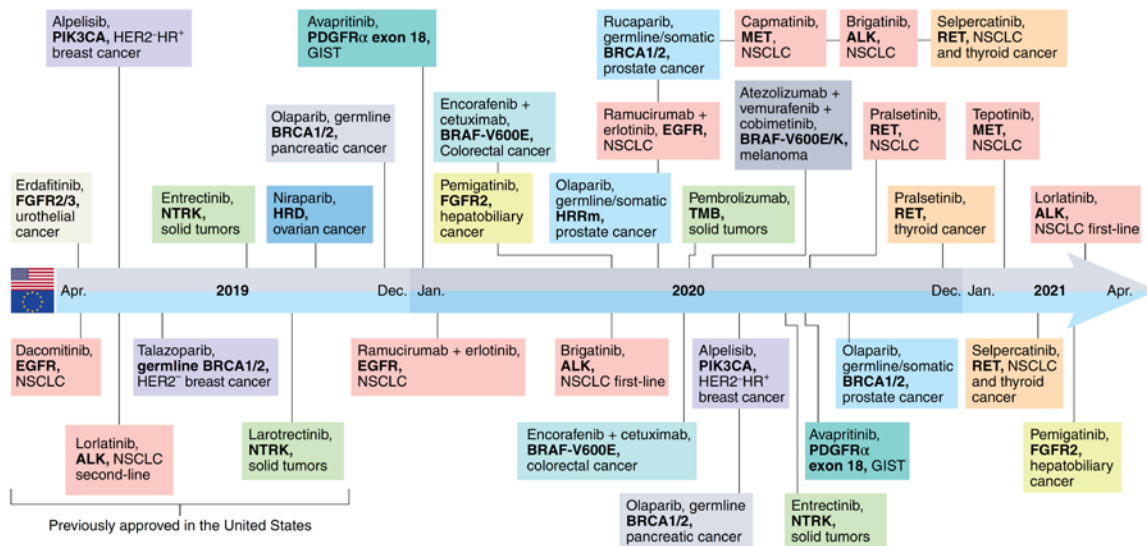
Focus on The Future of Cancer Research



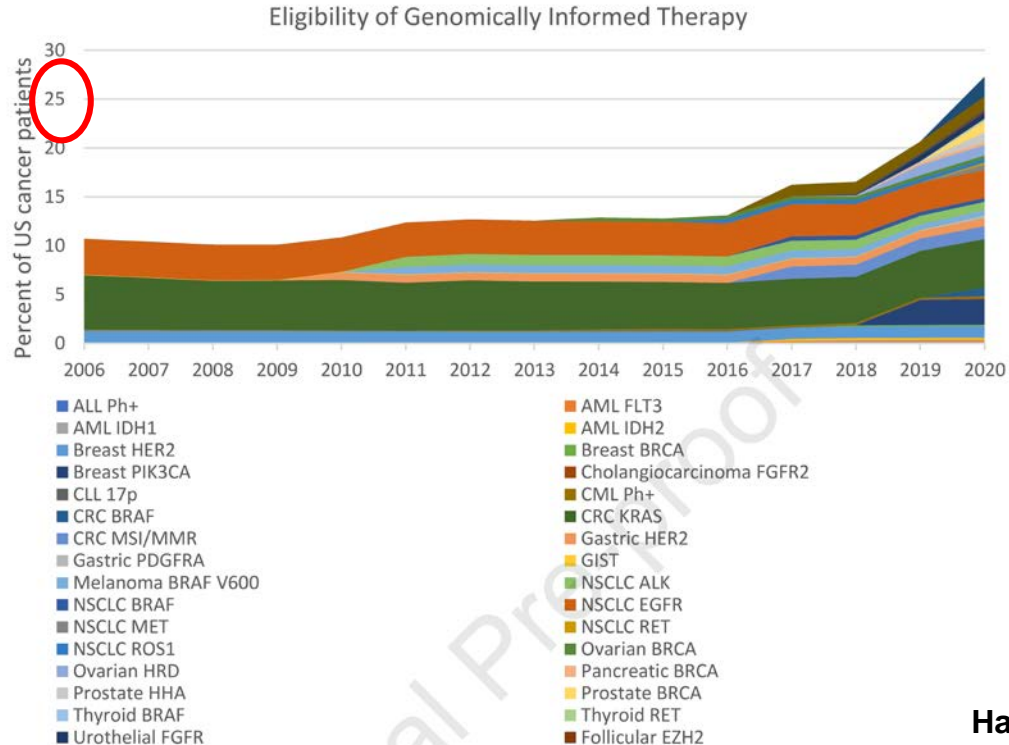
Delivering precision oncology to patients with cancer

Joaquin Mateo, Lotte Steuten, Philippe Aftimos, Fabrice André, Mark Davies, Elena Garralda, Jan Geissler, Don Husereau, Iciar Martinez-Lopez, Nicola Normanno, Jorge S. Reis-Filho, Stephen Stefani, David M. Thomas, C. Benedikt Westphalen & Emile Voest 

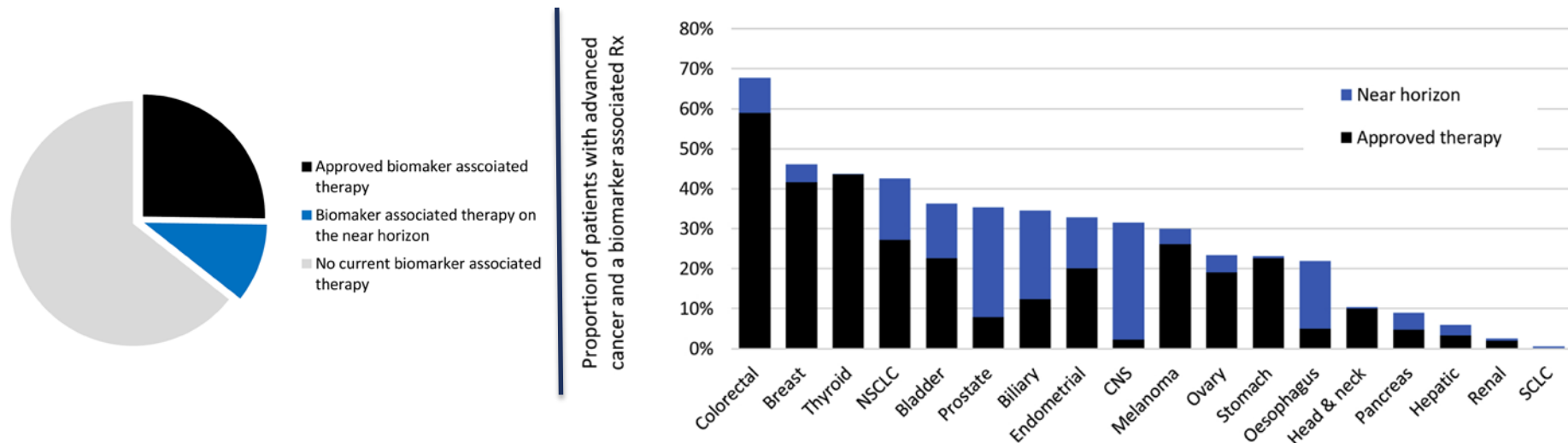
Nature Medicine 28, 658–665 (2022) |



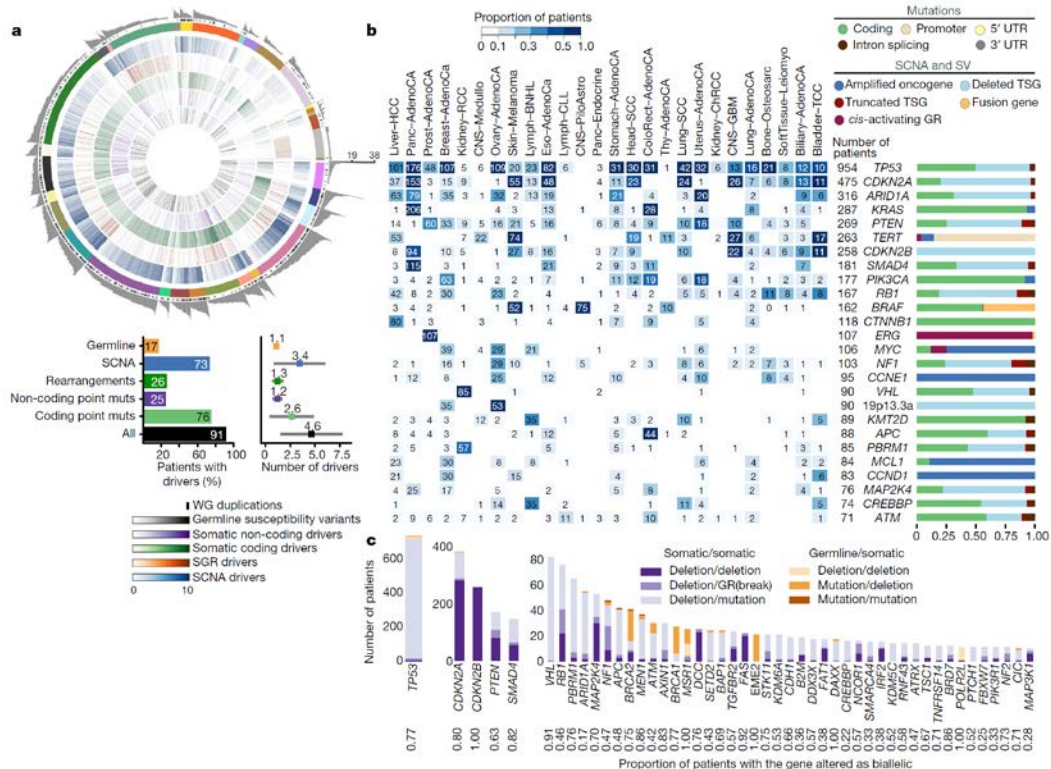
Stima dei pazienti con tumori in fase avanzata che potrebbero ricevere un trattamento sulla base del profilo genetico-molecolare



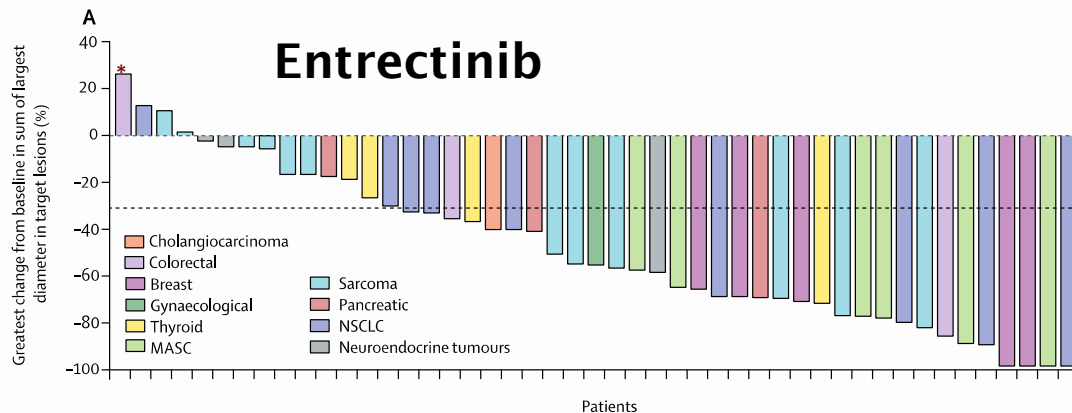
Terapie associate a biomarcatori disponibili per pazienti con neoplasie solide avanzate



I biomarcatori tumorali agnostici

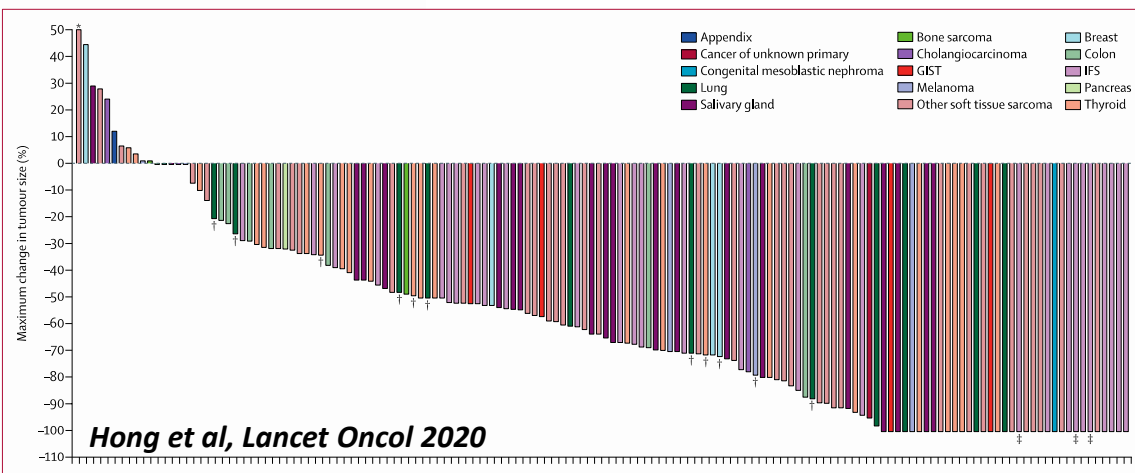


Activity of NTRK inhibitors in solid tumors



Doebele et al, Lancet Oncol '20

Larotrectinib



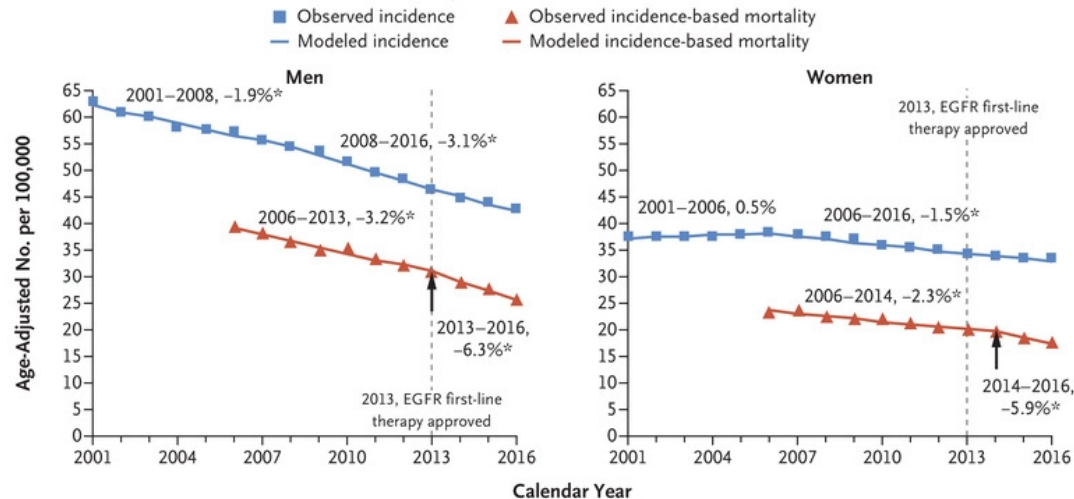
Molecular alterations with potential for future histology-agnostic designation

Molecular alteration	Therapeutic agent	Trial characteristics*	Study population	Preliminary efficacy results
RET fusions	Selpercatinib ¹³⁰	Phase I/II trial (LIBRETTO-001)	n = 531; NSCLC (n = 253); MTC (n = 226); PTC (n = 27); other (n = 25)	ORR: 66% for NSCLC, 51% for MTC, 62% for PTC; CRs: 2% for NSCLC, 6% for MTC, 0% for PTC; DCR: 98% for NSCLC, 95% for MTC, 100% for PTC; mDOR: 20 months for NSCLC, NR for MTC and PTC; mPFS: NR
	Pralsetinib ¹⁴⁷	Phase I/II trial (ARROW)	n = 144; three tumour types: NSCLC (n = 79); MTC (n = 60); PTC (n = 5)	ORR: 58% for NSCLC, 46% for MTC, 50% for PTC; CRs: 1% for NSCLC, 1% for MTC, 0% for PTC; DCR: 96% for NSCLC, 97% for MTC, 100% for PTC; mDOR: NR; mPFS: NR
	RXDX-105 (REF. ¹⁴⁸)	Phase I/Ib trial	Study completed	NA
FGFR mutations	Debio 1347 (REF. ¹⁴⁹)	Phase II basket trial (FUZE)	Enrolment ongoing	NA
	TAS-120 (REF. ¹⁵⁰)	Phase II basket trial (TiFFANY)	Enrolment ongoing	NA
KRAS ^{G12C} mutation	AMG 510 (REF. ¹³¹)	Phase I trial in adult patients	n = 35; three tumour types: NSCLC (n = 19); CRC (n = 14); appendix (n = 2)	ORR: 17% overall, 50% for NSCLC; CRs: 0%; DCR: 69%; mDOR: NR; mPFS: NR
	MRTX849 (REF. ¹³⁵)	Phase I trial in adult patients	n = 17; four tumour types: NSCLC (n = 10); CRC (n = 4); appendix (n = 2); duodenal (n = 1)	ORR: 30% overall, 50% for NSCLC, 25% for CRC; CRs: 0%; DCR: 91%; mDOR: NR; mPFS: NR
NRG1 fusion	Zenocutuzumab ¹⁵¹	Phase I/II basket trial	Enrolment ongoing	NA
	Tarloxotinib ¹⁵²	Phase II basket trial (RAIN)	Enrolment ongoing	NA

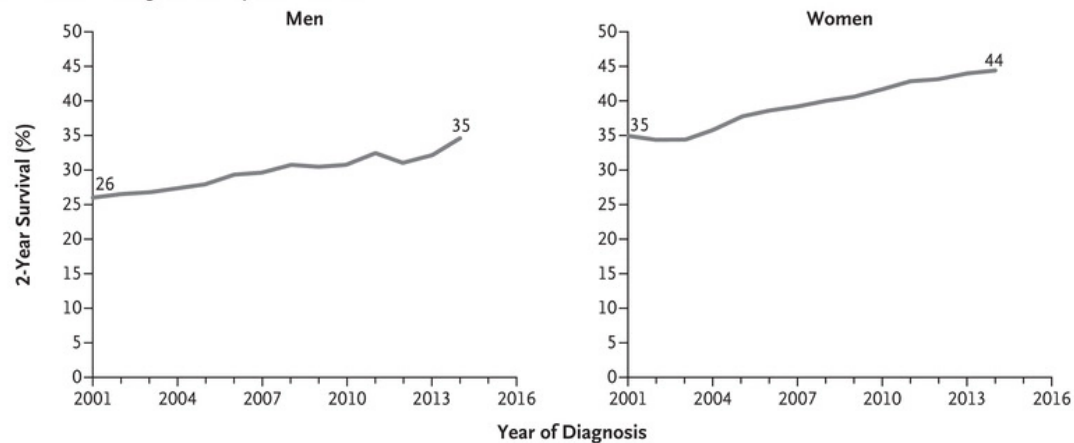
CR, complete response; CRC, colorectal cancer; DCR, disease-control rate; DOR, duration of response; m, median; MTC, medullary thyroid cancer; NA, not available; NR, not reported; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; PTC, papillary thyroid carcinoma.

*As of 8 February 2020 in clinicaltrials.gov.

A Trends in Incidence and Incidence-Based Mortality

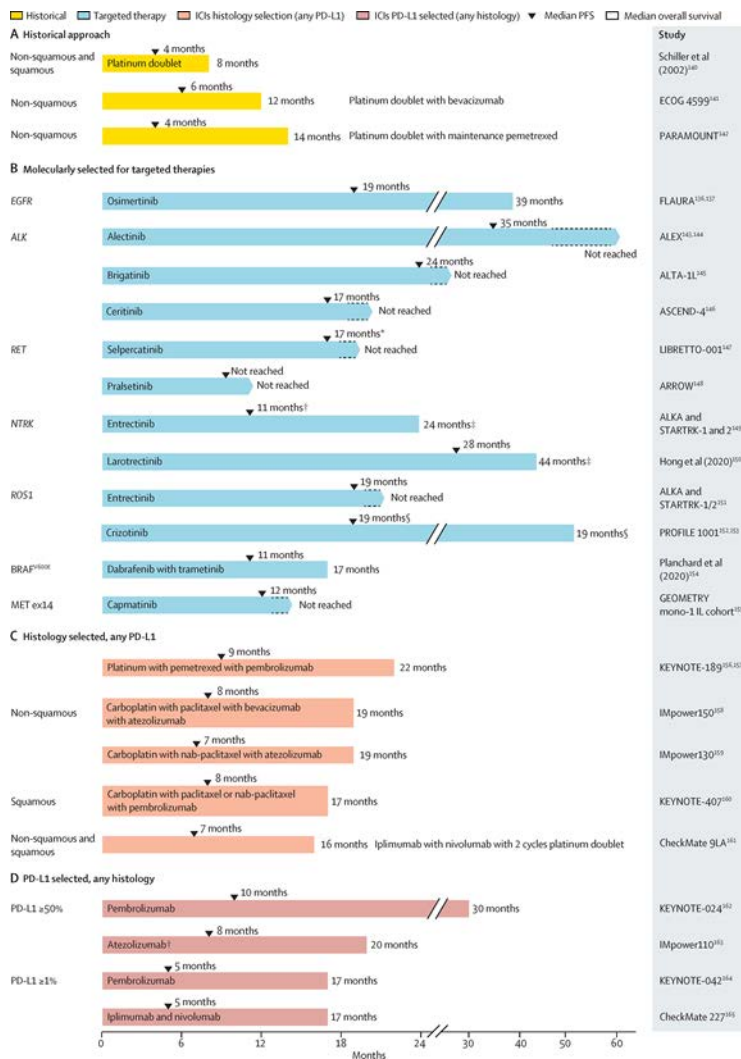


B Trends in Lung-Cancer-Specific Survival



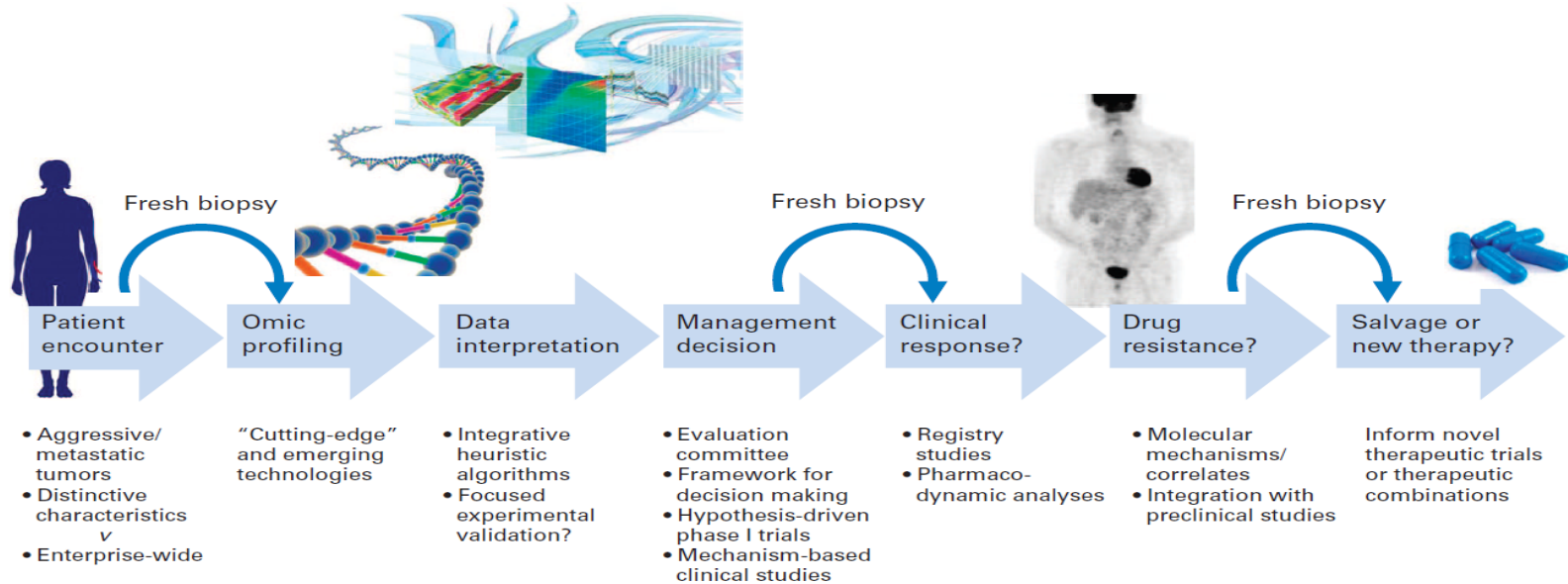
Incidenza e sopravvivenza del carcinoma polmonare negli USA

Outcome of NSCLC patients



Study
 Schiller et al (2002)⁴⁰
 ECOG 4599⁴¹
 PARAMOUNT⁴²
 FLAURA^{135,137}
 ALEX^{43,144}
 ALTA-1L¹⁴⁵
 ASCEND-4¹⁴⁶
 LIBRETTO-001¹⁴⁷
 ARROW¹⁴⁸
 ALKA and STARTRK-1 and 2¹⁴⁹
 Hong et al (2020)¹⁵⁰
 ALKA and STARTRK-1/2¹⁵¹
 PROFILE 1001^{152,153}
 Planchard et al (2020)¹⁵⁴
 GEOMETRY mono-1 IL cohort¹⁵⁵
 KEYNOTE-189^{156,157}
 IMpower150¹⁵⁸
 IMpower130¹⁵⁹
 KEYNOTE-407¹⁶⁰
 CheckMate 9LA¹⁶¹
 KEYNOTE-024¹⁶²
 IMpower110¹⁶³
 KEYNOTE-042¹⁶⁴
 CheckMate 227¹⁶⁵

L'Oncologia di Precisione nel continuum of care del paziente oncologico



Le piattaforme e la rete per la biologia molecolare e la genomica

- ♦ L'impatto presente e futuro della oncologia di precisione
- ♦ Le raccomandazioni europee ed italiane per i test di profilazione genomica
- ♦ Lo stato attuale dei test genomici in Europa ed in Italia
- ♦ I modelli organizzativi e le risorse

Le diverse tecnologie per l'identificazione dei biomarcatori

Biomarcatori approvati
Biomarcatori in trials clinici

NGS-pannelli multigenici

FISH, immunohistochemistry, qPCR

Sequencing, qPCR

MSI
TMB
MET ex14 skipping
HRD

EGFR
BRAF
KRAS
NRAS
PIK3CA
IDH1
ERBB2
AKT1
MAP2K1
STK11
FGFR1-3

Point mutations

AGT Arg
CGT Cys
TGT Ser
GAT Asp
GCT Ala
GTT

Activation of oncogenes-
RAS genes in many cancers
Inactivation of TS genes-
TP53 in many cancers

Copy number alterations

ERBB2
EGFR
MET

Amplification
Activation of oncogenes-
ERBB2 in breast cancer

Deletion
Inactivation of TS genes-
RB1 in retinoblastoma

Translocations

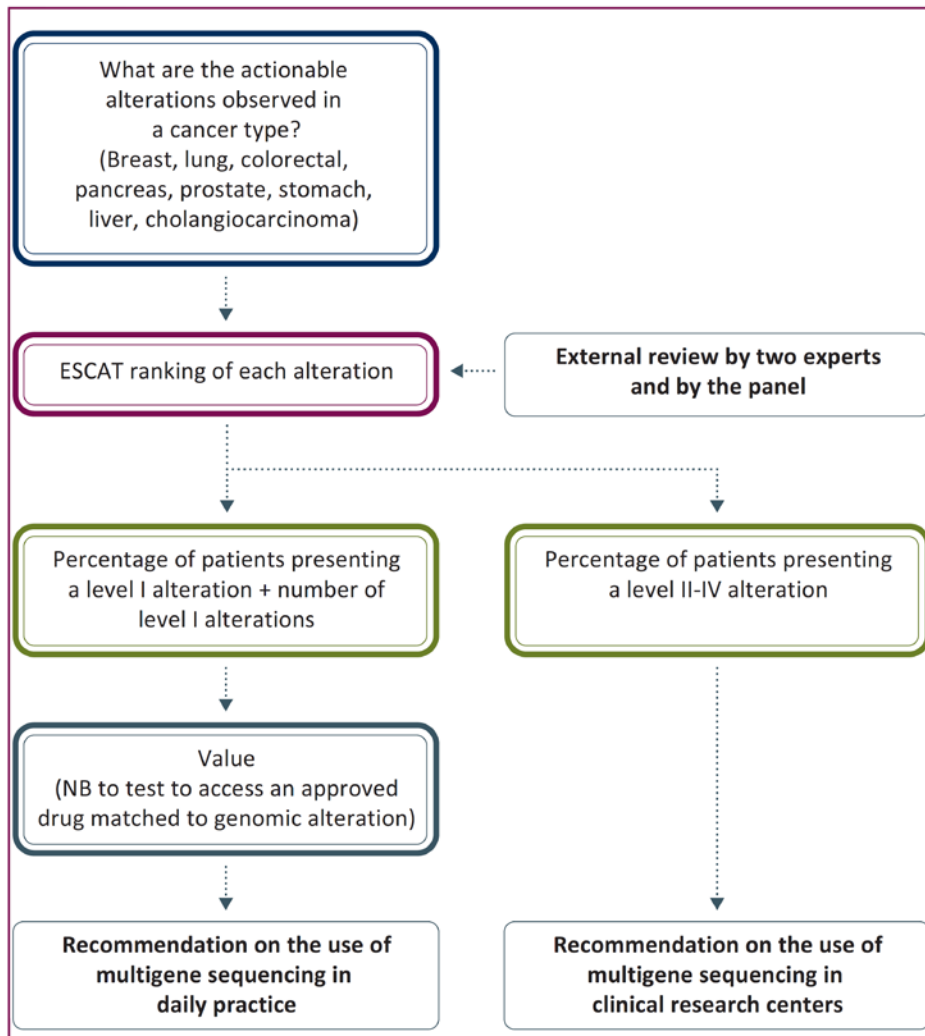
Activation of many genes-
BCR-ABL in CML

EML4-ALK
ROS-1
NTRK1-2-3
RET
FGFR1-2-3
NRG

CML, chronic myeloid leukaemia; FISH, fluorescence *in-situ* hybridisation;
MSI, microsatellite instability; NGS, next-generation sequencing;
qPCR, quantitative polymerase chain reaction; TMB, tumour mutational
burden; TS, tumour suppressor.

Modified from: McConaill LE, Garraway LA. *J Clin Oncol.* 2010;28:5219–28.

Method to develop recommendation about NGS in daily practice



The ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

	Readiness for use in clinical practice	Current examples of genomic alterations
Tier I (I-A, I-B, I-C)	Targets ready for implementation in routine clinical decisions	HER2 in breast cancer BRCA1/2 in ovarian and breast cancer EGFR, ROS1/ALK in NSCLC TRK, PD1 in multiple cancers BRAF in metastatic melanoma
Tier II (II-A, II-B)	Investigational targets likely to define patients who benefit from a targeted drug, but additional data needed	PTEN pathway (PIK3CA, AKT1)
Tier III (III-A, III-B)	Clinical benefit previously demonstrated in other tumour type or for similar molecular targets	BRAF in non-melanoma cancers PALB2 and other non-BRCA DNA repair mutations
Tier IV (IVA, IVB)	Preclinical evidence of actionability	Hypothetical targets for future clinical testing
Tier V	Evidence supporting co-targeting approaches	PIK3CA in ER+, HER- breast cancer
Tier X	Lack of evidence for actionability	

NSCLC= non-small cell lung cancer

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
EGFR	Common Mutations (Del19, L858R)	15% (50-60% Asian)	IA	Midha A, et al. Am J Cancer Res 2015; Mok T, et al. J Clin Oncol 2018; Soria J-C, et al. NEJM 2018;
	Acquired T790M exon 20	60% of EGFR mutant NSCLC	IA	Ramalingam S, et al. NEJM 2020; Mok T, et al. NEJM 2017; Yang JC-H, et al. Lancet 2015; Cho J, et al. J Thorac Oncol 2018; Cardona A, et al. Lung Cancer 2018; Heymach J, et al. J Thorac Oncol 2018
	Uncommon EGFR mutations (G719X in exon 18, L861Q in exon 21, S768I in exon 20)	10%	IB	
	Exon 20 insertions	2%	IIB	
ALK	Fusions (mutations as mechanism of resistance)	5%	IA	Solomon B, et al. JCO 2018; Soria J-C, et al. Lancet 2017; Peters S, et al. NEJM 2017; Zhou C, et al. Ann Oncol 2018; Camidge D, et al. NEJM 2018
MET	Mutations ex 14 skipping	3%	IB	Tong J, et al. Clin Can Res 2016 Drilon A, et al. Nat Med 2020
	Focal amplifications (acquired resistance on EGFR TKI in EGFR-mutant tumours)	3%	IIB	Camidge D, et al. JCO 2018
BRAF ^{V600E}	Mutations	2%	IB	Planchard D, et al. Lancet 2016; Planchard D, et al. Lancet 2017; Planchard D, et al. JCO 2017
ROS1	Fusions (mutations as mechanism of resistance)	1-2%	IB	Shaw A, et al. NEJM 2014; Shaw A, et al. Ann Oncol 2019; Drilon A, et al. Lancet 2020
NTRK	Fusions	0.23%-3%	IC	Drilon A, et al. NEJM 2018; Hong D, et al. Lancet 2020 Doebele RC, et al. Lancet 2020
RET	Fusions	1-2%	IC	Drilon A, et al. J Thorac Oncol 2019
KRAS ^{G12C}	Mutations	12%	IIB	Barlesi F, et al. Lancet 2016 Fakih M, et al. JCO 2019
ERBB2	Hotspot mutations Amplifications	2-5%	IIB	Hyman D, et al. Nature 2018; Wang Y, et al. Ann Oncol 2018; Tsurutani J, et al. J Thorac Oncol 2018
BRCA 1/2	Mutations	1.2%	IIIA	Balasubramaniam S, et al. Clin Can Res 2017
PIK3CA	Hotspot mutations	1.2%-7%	IIIA	Cancer Genome Atlas Research Network, Nature 2014 Vansteenkiste J, et al. J Thorac Oncol 2015
NRG1	Fusions	1.7%	IIIB	Duruiseaux M, et al. JCO 2019

List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in advanced NSCLC

List of genomic alterations level I/II/III in cholangiocarcinoma and prostate cancer

Table 10. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in advanced cholangiocarcinoma (CC)

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
<i>IDH1</i>	Mutations	20%	IA	Abou-Alfa G. K, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2019 ¹²⁹
<i>FGFR2</i>	Fusions	15%	IB	Vogel A, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2019 ¹³⁰
	MSI-H	2%	IC	Marabelle A, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 ¹³¹
<i>NTRK</i>	Fusions	2%	IC	Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁵⁰
<i>BRAF</i> ^{V600E}	Mutations	5%	IIB	Wainberg Z, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2019 ¹³²
<i>ERBB2</i>	Amplifications	10%	IIIA	Javle MM, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 ¹³³
<i>PIK3CA</i>	Hotspot mutations	7%	IIIA	André F, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 ⁷²
<i>BRCA 1/2</i>	Mutations	3%	IIIA	De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
<i>MET</i>	Amplifications	2%	IIIA	Camidge D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁵²

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets.

Table 6. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in advanced prostate cancer

Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
<i>BRCA1/2</i>	Somatic mutations/deletions	9%	IA	De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
	MSI-H	1%	IC	Cortes-Ciriano I, et al. <i>Nat Commun.</i> 2017 ⁹⁶ Abida W, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁹⁷ Marcus L, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2019 ⁹⁷
<i>PTEN</i>	Deletions/mutations	40%	IIA ^a	Abida W, et al. <i>Proc Natl Acad Sci.</i> 2019 ⁹⁸ De Bono J, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2019 ⁹⁹ NCT03072238 ¹⁰⁰
<i>ATM</i>	Mutations/deletions	5%	IIA	De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
<i>PALB2</i>	Mutations	1%	IIB	Mateo J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2015 ⁹⁵ De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
<i>PIK3CA</i>	Hotspot mutations	3%	IIIA	Crumbaker M, et al. <i>Cancers.</i> 2017 ¹⁰¹
<i>AKT1</i> ^{E17K}	Mutations	1%	IIIA	Crumbaker M, et al. <i>Cancers.</i> 2017 ¹⁰¹

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high; *PTEN*, phosphatase and tensin homologue.

^a A press release suggests that AKT inhibitors could work specifically in *PTEN*-mutant prostate cancers. *PTEN* could be upgraded to IA depending on the magnitude of benefit and peer review assessment of the report.

List of genomic alterations level I/II/III in breast and colon cancer

Table 4. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in metastatic breast cancer (mBC)				
Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
ERBB2	Amplifications	15%–20%	IA	Slamon D, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2001 ⁶⁵ Swain S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2015 ⁶⁶ Verma S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2012 ⁶⁷ Krop I, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2014 ⁶⁸ Murthy R, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁶⁹
	Hotspot mutations	4%	IIB	Hyman D, et al. <i>Nature.</i> 2018 ⁷⁵
PIK3CA	Hotspot mutations	30%–40%	IA	André F, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 ⁷²
BRCA1/2	Germline mutations	4%	IA	Robson M, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2017 ⁷⁰ Litton J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2018 ⁷¹
	Somatic mutations	3%	IIIA	Balasubramaniam S, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2017 ⁶³
	MSI-H	1%	IC	Marcus L, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2019 ⁷³
NTRK	Fusions	1%	IC	Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁵⁰
ESR1	Mutations (mechanism of resistance)	10%	IIA	Fribbens C, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2016 ⁷⁴
PTEN	Mutations	7%	IIA	Schmid P, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁷⁵
AKT1 ^{E17K}	Mutations	5%	IIB	Hyman D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 ⁷⁶
NF1	Mutations (resistance biomarker)	6%	Not applicable	Pearson A, et al. <i>Clin Cancer Res.</i> 2020 ⁷⁷
MDM2	Amplifications	~1%	IIIA	Dembla V, et al. <i>Oncotarget.</i> 2018 ⁷⁸
ERBB3	Mutations	2%	IIIB	Hyman D, et al. <i>Nature.</i> 2018 ⁵⁵

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high.

Table 5. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in metastatic colorectal cancer (mCRC)				
Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
KRAS NRAS	Mutations (resistance biomarker)	44% 4%	Not applicable	Van Cutsem E, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 ⁷⁹ Doughill J-Y, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2013 ⁸⁰ Sorich M, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2015 ⁸¹
	BRAF ^{V600E} Mutations	8.5%	IA	https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235 Kopetz S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 ⁸²
	MSI-H	4%–5%	IA	Overman M, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 ⁸³ Le DT, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 ⁸⁴
NTRK1	Fusions	0.5%	IC	Demetri G, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2018 ⁸⁵ Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁵⁰
ERBB2	Amplifications	2%	IIB	Meric-Bernstam F, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 ⁸⁶ Sartore-Bianchi A, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 ⁸⁷
PIK3CA	Hotspot mutations	17%	IIIA	Juric D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁹⁰
ATM	Mutations	5%	IIIA	Wang C, et al. <i>Transl Oncol.</i> 2017 ⁹² De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
MET	Amplifications	1.7%	IIIA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03592641 ⁹⁴
AKT1 ^{E17K}	Mutations	1%	IIIA	Hyman D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 ⁷⁶
	TMB-high in MSS	1%	IIIA	Fabrizio D, et al. <i>J Gastrointest Oncol.</i> 2018 ⁸⁹
RET	Fusions	0.3%	IIIA	Drilon A, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁹¹
ALK	Fusions	0.2%	IIIA	Yakirevich E, et al. <i>Clin Cancer Res</i> 2016 ⁹⁸

ESCAT, European Society for Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high; MSS, microsatellite stable.

Tumour types	General recommendations for daily practice	Recommendation for clinical research centers	Special considerations for patients
Lung adenocarcinoma	Tumour multigene NGS to assess level I alterations. Larger panels are acceptable if they induce acceptable incremental costs (drug included*) and report accurate ranking of alterations. NGS can either be done on RNA or DNA, if it includes level I fusions in the panel.	<p>It is highly recommended that clinical research centres perform multigene sequencing in the context of molecular screening programmes in order to increase access to innovative drugs and to speed-up clinical research. This is particularly relevant in breast, pancreatic and hepatocellular cancers where level II-IV alterations are numerous.</p>	<p>Using large panel of genes could lead to few clinically meaningful responders, not detected by small panels or standard testings. In this context and outside the diseases where large panels of genes are recommended, ESMO acknowledges that a patient and a doctor could decide together to order a large panel of genes, pending no extracost for the public healthcare system, and if the patients is informed about the low likelihood of benefit.</p>
Squamous cell lung cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Breast cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Colon cancers	Multigene tumour NGS can be an alternative option to PCR if it does not create additional cost.		
Prostate cancers	Multigene tumour NGS to assess level I alterations. Larger panels are acceptable if they induce only acceptable incremental costs (drug included*) and report accurate ranking of alterations.		
Gastric cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Pancreatic cancers	No current indication for tumour multigene NGS		
Hepatocellular carcinoma	No current indication for tumour multigene NGS		
Cholangiocarcinoma	Multigene tumour NGS could be recommended to assess level I alterations. Larger panels are acceptable if they induce only acceptable incremental costs (drug included*) and report accurate ranking of alterations. RNA-based NGS can be used.		
Others	Tumour multigene NGS can be used in ovarian cancers to determine somatic BRCA1/2 mutations. In this latter case, large panels are acceptable if they do not induce extra costs (drug included*) and report accurate ranking of alterations. Large panel NGS can be used in carcinoma of unknown primary. It is recommended to determine TMB in cervical cancer, salivary cancer, thyroid cancers, well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumours, vulvar cancer, pending drug access (and in TMB-high endometrial and SCL cancers if anti-PD1 antibody is not available otherwise).		

ESMO recommendations for NGS testing in solid tumors

**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' (ISS)
FEDERATION OF ITALIAN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUPS (FICOG)**

**TEST MOLECOLARI E TERAPIE TARGET IN ONCOLOGIA
WORKSHOP 4 E 17 NOVEMBRE 2020**

INTRODUZIONE

La profilazione genica, una delle più importanti innovazioni nelle conoscenze e nella terapia dei tumori, sta vivendo oggi una terza fase che presenta tematiche ancora aperte sia di ordine clinico, che di ordine tecnologico e organizzativo. Un'evoluzione che si traduce in un progresso nelle conoscenze e nell'evoluzione dei test bio-molecolari, come nello sviluppo della ricerca traslazionale e clinica. Tutto questo con implicazioni rilevanti per l'intero processo assistenziale, che riguardano gli iter decisionali condivisi, l'organizzazione dei laboratori e l'accesso ai test e ai farmaci.

Al fine di produrre un Documento di riferimento, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e la Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG) hanno promosso il Workshop "Test molecolari e terapie target in Oncologia", che ha sviluppato e definito i possibili approcci in merito ai tre principali ambiti per la sanità pubblica: 1) Evidenze e stato dell'arte; 2) Tecnologie e piattaforme; 3) Applicazioni cliniche e modelli organizzativi.

Questo Documento rappresenta quindi la sintesi dei lavori del Workshop.

Mauro Biffoni, Nicola Normanno, Carmine Pinto, Patrizia Popoli

Coordinatori dei Tavoli di Lavoro

Mauro Biffoni (ISS, Roma), Paolo Marchetti (Università degli Studi "La Sapienza", Roma), Antonio Marchetti (Università "G. D'Annunzio", Chieti), Nello Martini (Fondazione Ricerca e Salute), Nicola Normanno (Istituto Nazionale Tumori, Fondazione "Pascale", Napoli), Carmine Pinto (AUSL-IRCCS, Reggio Emilia), Patrizia Popoli (ISS, Roma)

Federico Cappuzzo (Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena", Roma), Fortunato Ciardiello (Università degli Studi "L. Vanvitelli", Napoli), Saverio Cinieri (AIOM), Giuseppe Curigliano (Istituto Europeo di Oncologia e Università degli Studi, Milano), Romano Danesi (ISIF e Università degli Studi, Pisa), Francesco de Lorenzo (FAVO), Ruggero de Maria Marchiano (Alleanza Contro il Cancro), Maurizio D'Incalci (IRCCS Mario Negri, Milano), Evaristo Maiello (IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo), Antonio Russo (Università degli Studi, Palermo), Salvatore Siena (Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, e Università degli Studi, Milano), Gianpaolo Tortora (Fondazione Policlinico "Gemelli", Roma), Massimo Barberis (Istituto Europeo di Oncologia, Milano), Emanuela Bonoldi (Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano), Daniele Calistri (IRST-IRCCS Meldola), Angelo Paolo dei Tos (Università degli Studi, Padova), Filippo Frag-

getta IAO "Cannizzaro", Catania), Paolo Graziano (IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo), Daniela Massi (Policlinico Careggi e Università degli Studi, Firenze), Giuseppe Palmieri (Institute of Genetic Biomedical Research, Sassari), Mauro Papotti (Università degli Studi, Torino), Giancarlo Pruneri (Fondazione Istituto Nazionale Tumori, Milano), Giulio Rossi (Ospedale "S. Maria delle Croci, Ravenna), Anna Sapino (ISIAPEC-IAPI), Aldo Scarpa (Università degli Studi, Verona), Giancarlo Troncone (Università degli Studi "Federico II", Napoli), Silvio Marco Veronesi (Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano), Maitia Altini (AUSL Romagna), Giordano Beretta (AIOM), Livia Blasi (CIPOMO), Americo Cicchetti (Fondazione Policlinico "Gemelli", Roma), Pier Franco Conte (IOV e Università degli Studi, Padova), Filippo de Braud (Fondazione Istituto Nazionale Tumori e Università degli Studi, Milano), Marzia Del Re (ISIF e Università degli Studi, Pisa), Alfredo Falcone (Università degli Studi, Pisa), Valeria Fava (Cittadinanza Attiva), Roberto Grilli (AUSL-IRCCS, Reggio Emilia), Claudio Jommi (SDA Bocconi, Milano), Roberto Labianca (Fondazione GISCAD), Emanuela Omodeo Salè (SIFO), Paolo Pronzato (Istituto Nazionale Tumori - Ospedale S. Martino, Genova), Giorgio Scagliotti (Università degli Studi, Torino), Giovanni Scambia (Fondazione Policlinico "Gemelli", Roma)

- **Le tecniche di NGS nella pratica clinica devono essere applicate in neoplasie selezionate in fase avanzata.**
- **In base alle attuali conoscenze, l'adenocarcinoma del polmone, il colangiocarcinoma, i carcinomi della prostata e dell'ovaio, rappresentano esempi di tumori da sottoporre ad analisi NGS.**
- **L'impiego di tecnologie di NGS consente la ottimizzazione di utilizzo del campione e/o la individuazione di alterazioni che non potrebbero essere rilevate con altre metodiche di analisi.**
- **L'elenco delle neoplasie in cui la tecnologia NGS è raccomandata, è tuttavia soggetto a continuo aggiornamento sulla base delle nuove conoscenze.**

Biomarker Test Results Received

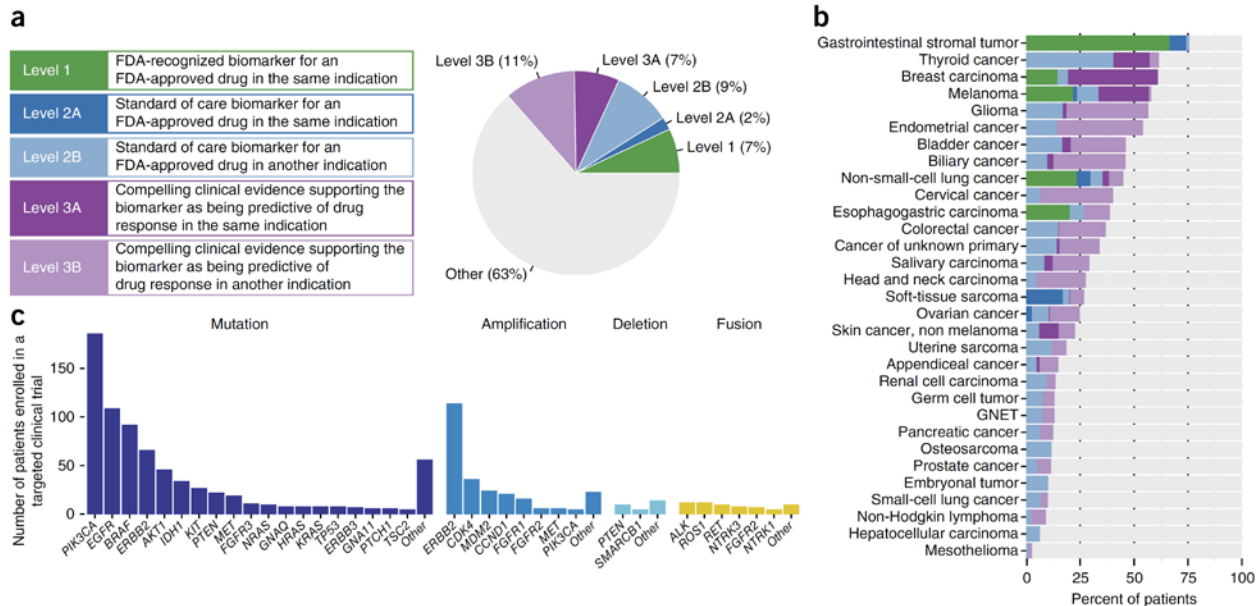
Test types	Overall N=3474	Nonsquamous N=2820
EGFR	70%	76%
ALK	70%	76%
ROS1	68%	73%
BRAF	55%	59%
PD-L1	83%	83%
Any biomarker	90%	91%
All 5 biomarker tests	46%	49%
NGS	37%	39%

Presented By: **Nicholas J. Robert, MD**
On behalf of the MYLUNG Consortium™

#ASCO21 | Content of this presentation is the property of the author, licensed by ASCO.
Permission required for reuse.

2021 ASCO
ANNUAL MEETING

Clinical actionability of somatic alterations revealed by MSK-IMPACT



Study	Setting	Assay(s)	Number of Patients	Number of Assays	Number of Patients Matched	Match Rate, % ^a	Reference
North America							
MSK-IMPACT	Single-center	DNA: 341- to 410-gene NGS panel (all exons and selected introns)	10,336	10,945	527 ^b	11 ^b	12
MD Anderson Personalized Cancer Therapy Program	Single-center	DNA: 10-gene NGS panel (hotspot)	1,144	1,144	211	18	13
MD Anderson Personalized Cancer Therapy Program	Single-center	DNA: 11- to 50-gene NGS panel (hotspot)	2,000	2,000	83	4	14
MD Anderson Personalized Cancer Therapy Program	Single-center	DNA: 236 genes	339	339	122	36	15
PREDICT	Single-center	DNA: 182- to 236-gene NGS panel (Foundation Medicine)	347	347	87	25	16
IMPACT/COMPACT	Single-center	DNA: 23- to 50-gene NGS panel (hotspot); Protein: PTEN IHC	1,640	1,640	89	5	17
NCI-MATCH	Multicenter	DNA: 143-gene NGS panel (hotspot); Protein: PTEN, MLH1, MSH2, and Rb IHC	5,540	5,540	686	12	18
Europe							
MOSCATO	Single-center	DNA: 40- to 75-gene NGS panel (hotspot), CGH, WES in limited number of cases; RNA: RNAseq; Protein: MET and phospho-MET IHC	843	843	199	24	19
Asia							
IMPACT-SG	Single-center	DNA: NGS panel (variable number of genes, hotspot); Protein: ALK, cMET, cMYC, FGFR2, HER2, HGF, MMR, NTRK, PTEN, ROS1, and PD-L1 IHC	1,015	1,064	53	5	
IMAC	Single-center	DNA: 50-gene NGS panel (hotspot)	365	365	23	6	20
NEXT 1	Single-center	DNA: 83- to 381-gene NGS panel (hotspot); Protein: PTEN, MET, and HER2 IHC	588	588	60	10	21
TOP-GEAR	Single-center	DNA: 114-gene NGS panel (all exons and selected introns)	187	187	25	13	22
Kyoto University Hospital Study	Single-center	DNA: 215-gene NGS panel (all exons and selected introns)	73	73	9	12	23

Precision Oncology Efforts Across the Globe

Le piattaforme e la rete per la biologia molecolare e la genomica

- ♦ L'impatto presente e futuro della oncologia di precisione
- ♦ Le raccomandazioni europee ed italiane per i test di profilazione genomica
- ♦ Lo stato attuale dei test genomici in Europa ed in Italia
- ♦ I modelli organizzativi e le risorse

Organizzazione e qualità dei test sui biomarcatori in Europa

- ♦ L'International Quality Network for Pathology (IQN Path ASBL), l'European Cancer Patient Coalition (ECPC) e l'European Federation of Pharmaceuticals Industries and Associations (EFPIA) hanno lanciato un'iniziativa per valutare l'accesso e la qualità dei test sui biomarcatori in tutta Europa
- ♦ Il progetto è organizzato in due fasi:
 - Effettuare una mappatura dello stato attuale dei test sui biomarcatori in UE
 - Sviluppare raccomandazioni da presentare a livello dell'UE
- ♦ I risultati di questa indagine sono in corso di presentazione nei diversi paesi europei, in collaborazione con società scientifiche ed organizzazioni dei pazienti nazionali

Test per biomarcatori valutati nel contesto di questo progetto

Test per la ricerca di un singolo marcatore	Tecnologie per analisi di marcatori multipli
Immunoistochimica (IHC)/Ibridazione fluorescente in situ (FISH)	Firme genomiche complesse
<i>PD-L1</i>	<i>NGS su pannello hotspot (max. 50 geni)/mirato</i>
<i>HER2</i>	<i>NGS su pannello ampio</i>
<i>ALK</i>	Altro
<i>MMR/MSI</i>	<i>Biopsia liquida (ctDNA/plasma)</i>
Diagnostica molecolare (MDx; include reazione a catena della polimerasi (PCR) e NGS su singolo marcatore	
<i>BRCA</i>	
<i>EGFR</i>	
<i>NTRK</i>	
<i>BRAF</i>	
<i>KRAS / NRAS</i>	

Metodologia

- Fonti di dati inclusi:
 - ✓ sondaggi completati da 141 direttori di laboratori e 1.665 pazienti oncologici;
 - ✓ 58 interviste approfondite con direttori di laboratori, medici e rappresentanti di agenzie regolatorie/assicurazioni;
 - ✓ lavori scientifici e documenti di enti governativi, organizzazioni coinvolte in controlli di qualità, reti e istituti sul cancro, altre fonti
- Sono stati valutati parametri relativi all'accesso (disponibilità del farmaco, accesso al laboratorio, disponibilità del test, rimborso del test, tasso di ordine del test) e alla qualità dei test per i biomarcatori (partecipazione al programma di qualità, accreditamento del laboratorio, tempi di consegna del test)

Variazioni significative nell'accesso ai farmaci e ai test, nonché nella qualità dei test in tutta Europa

Medicines access



Single biomarker test access



Multi-biomarker test access



Test quality



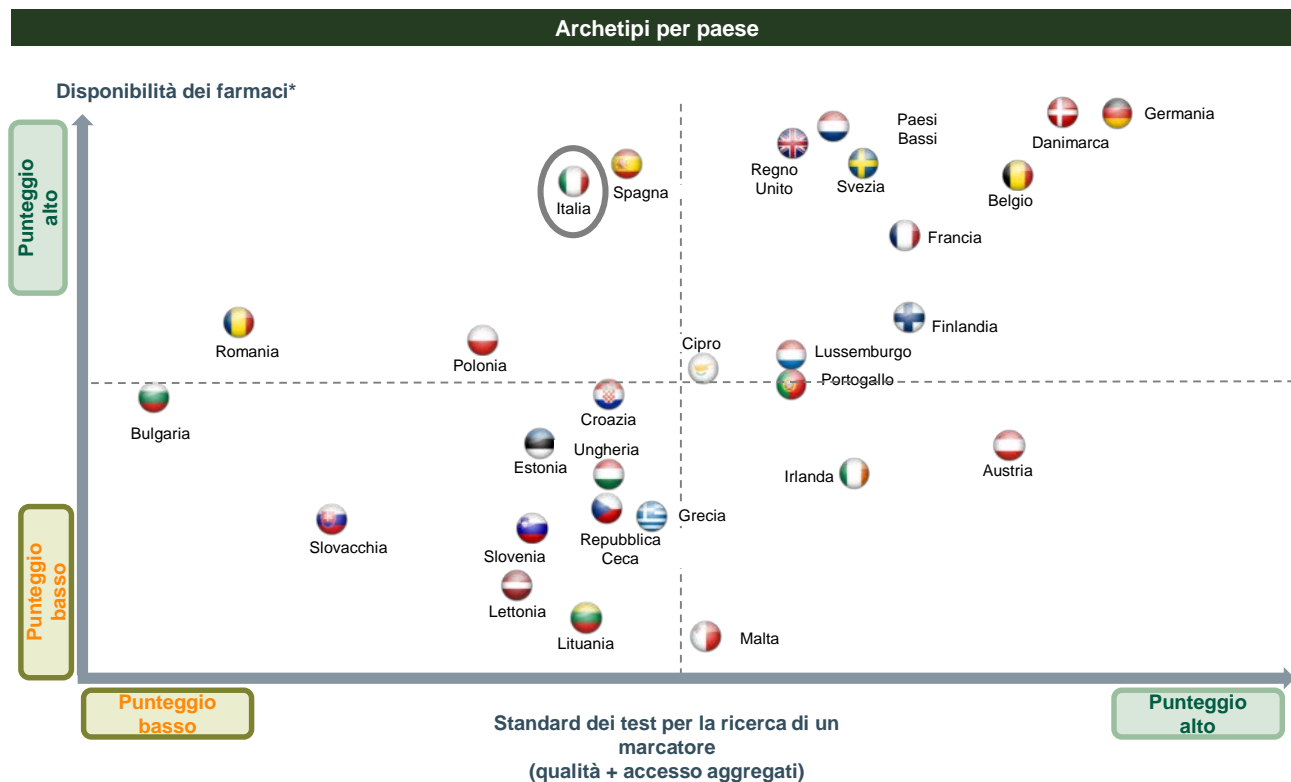
High

Medium

Low

N/A

Risultati aggregati sulla disponibilità di terapie farmacologiche vs. test per la ricerca di un biomarcatore per paese



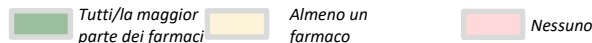
Nota: * Riferito alle terapie farmacologiche; punteggio elevato definito come immesso in commercio e rimborsato dal sistema pubblico

Fonte: Ricerche e analisi condotte da L.E.K.

Biomarcatori/farmaci autorizzati dall'EMA disponibili in Italia

	Marcatori					
Livello 1	PD-L1	EGFR	BRCA (Cx mammella)	BRCA (Cx ovaio)	NTRK	
Autorizzato dall'EMA	4	7	1	2	2	
Farmaco sperimentale	Pembro-luzimab	Afatinib	Talazo-parib	Olaparib*	Laro-trectinib	
Disponibile	4	7	-	2	2	
Rimborsato	4	6	-	2	-	
Livello 2	HER-2	ALK	MMR / MSI	KRAS / NRAS	BRAF	ROS1
Autorizzato dall'EMA	10	5	2	2	6	1
Farmaco sperimentale	Trastu-zumab	Alectinib	Ipili-mumab	Panitu-mumab	Trame-tinib	Crizo-tinib
Disponibile	10	5	2	2	6	1
Rimborsato	8	4	2	1	6	1

Numero di farmaci disponibili o rimborsati dal sistema pubblico per ciascun marcatore:



* Olaparib è indicato per le neoplasie della mammella e dell'ovaio e viene conteggiato una volta sola nel computo complessivo dei farmaci a bersaglio molecolare autorizzati dall'EMA


- Su 41 terapie disponibili, 34 sono rimborsate dal SSN e almeno un farmaco correlato con ciascun biomaratore considerato è disponibile.
- Tuttavia, nonostante la rimborsabilità dei farmaci sia stabilita a livello nazionale, la rimborsabilità dei test diagnostici è demandata alle Regioni, con conseguenti differenze nell'accesso ai farmaci correlati a livello nazionale.
- Manca in Italia un percorso congiunto di approvazione del farmaco e del test correlato, come avviene ad esempio in Belgio

Test per la ricerca di un singolo marcatore in Italia




Tecnologia	Test per ricerca marcatore	Livello di rimborso da sistema pubblico	
		Distribuzione dei finanziamenti (%)	Principale fonte non pubblica di finanziamento
IHC	PD-L1	92 8	Contributo del paziente
PCR	EGFR	90 10	Contributo del paziente
PCR	BRCA	35 65	Contributo del paziente
NGS-RNA	NTRK	100	n/a
IHC	HER-2	91 4 4	Contributo del paziente
IHC	ALK	89 6 5	Contributo del paziente
IHC	MMR / MSI	93 7	Contributo del paziente
PCR	KRAS / NRAS	99 1	Contributo del paziente
PCR	BRAF	93 7	Contributo del paziente
IHC	ROS1	53 47	Contributo del paziente
Studio sui laboratori –test per ricerca singolo marcatore		84 16	Contributo del paziente
Studio sui pazienti –test per ricerca singolo marcatore		89 11	Contributo del paziente

- Sono state rilevate differenze a livello regionale con riferimento a possibilità di esecuzione del test e finanziamenti disponibili.
- In particolare, c'è una maggiore concentrazione di laboratori al Nord rispetto al Sud.
- Inoltre, i pazienti devono contribuire alla spesa e/o le aziende farmaceutiche possono sponsorizzare i test in alcune regioni.

Fonte di finanziamento

 Pubblico*
  Fama.
  Contributo del paziente

Punteggio: % finanziamento pubblico

 Alto 90+%
  Medio 75-90%
  Basso <75%

Nota. * Quando si parla di finanziamenti pubblici ci si riferisce ad assicurazioni pubbliche nazionali e regionali, budget ospedalieri e altri assegni accademici/di ricerca

Disponibilità e diffusione dei test NGS in Italia

Test Multimarcatori – NGS

Tecnologia disponibile?			Rimborso
Tutte e 3 le tecnologie di test disponibili nel paese; tuttavia, alcuni sono disponibili solo in determinate regioni	Hotspot	Si	Il rimborso è generalmente limitato ai soli pannelli hotspot
	Panel	Si	Pannelli più ampi possono richiedere pagamenti dei pazienti e/o sponsorizzazioni farmaceutiche
	Comp.	Si	

Disponibilità	Totale	67%	In-house	56%
Media EU	Totale	83%	In-house	65%

Diffusione	Italia	2%	EU	10%
------------	--------	----	----	-----

- I test NGS sono poco utilizzati per impossibilità di accedere a strutture specializzate, carenza di personale specializzato e non rimborsabilità.
- Vi sono pochi laboratori/centri che offrono test con sequenziamento NGS nella pratica clinica, per lo più concentrati nell'Italia settentrionale.
- Non esiste un fondo specifico per il rimborso dei test NGS e la politica di rimborso dei test NGS varia in maniera significativa tra le diverse regioni.

Adesione a controlli di qualità e accreditamento ISO

Schema di VEQ			Adesione a schema di VEQ	
			N. aderenti	% approvati
Tecnologia del test	IHC	PD-L1	10	50%
		HER-2	22	82%
		ALK	15	87%
	FISH	ALK	-	-
	NGS		n/a**	
Marcatore	BRCA (Cx ovaio)		20	100%
	MMR / MSI	IHC	14	71%
		PCR	n/a**	
Indicazione	Cx polmone	EGFR (s)	162	88%
		EGFR (l)	50	84%
		ALK	n/a**	
		BRAF		
	Cx colon-retto	RAS	58	97%
		BRAF	160	86%
		MMR / MSI	102	80%
	Melano ma	BRAF	70	89%
		KRAS	96	90%
	% di laboratori che hanno partecipato allo studio e che aderiscono ad almeno uno schema di VEQ*			78%
N. di laboratori accreditati ISO			c.5-10	

- L'adesione dei laboratori italiani a programmi di controllo qualità è buona e tempi di risposta per l'esecuzione della maggiorana dei test sono adeguati.
- Tuttavia, ma un limitato numero di laboratori sono accreditati ISO ed i tempi di risposta per i test NGS risultano lunghi.

Le piattaforme e la rete per la biologia molecolare e la genomica

- ♦ L'impatto presente e futuro della oncologia di precisione
- ♦ Le raccomandazioni europee ed italiane per i test di profilazione genomica
- ♦ Lo stato attuale dei test genomici in Europa ed in Italia
- ♦ I modelli organizzativi e le risorse

Azioni per implementare l'Oncologia di precisione in Italia (1)

- **Autorizzazione parallela del farmaco e del test associato:** Introdurre un processo che consenta di autorizzare contemporaneamente il farmaco e il test associato, assicurando che queste procedure siano implementate uniformemente a livello regionale in Italia.
- **Adozione di un sistema nazionale per stabilire il valore dei test per la ricerca sui biomarcatori:** Sviluppare una procedura efficiente di HTA per la valutazione dell'utilità clinica e del conseguente valore di nuovi test applicati a biomarcatori, per la definizione di adeguate tariffe di rimborso:
- **Informazione e formazione degli stakeholder:** Assicurare modalità per informare gli stakeholder principali in merito all'utilità dei test per i biomarcatori, ai percorsi diagnostici e alle procedure per ottenerne il rimborso.
- **Acquisizione dei dati a livello centralizzato:** Istituire un sistema nazionale di raccolta dei dati centralizzato per monitorare la prevalenza dei biomarcatori e identificare pattern molecolari associati alla risposta del paziente alle terapie

Azioni per implementare l'Oncologia di precisione in Italia (2)

Organizzazione di reti laboratoristiche nel contesto delle reti oncologiche regionali:

al fine di consentire l'implementazione clinica della medicina di precisione, è necessaria la creazione di reti di laboratori a livello regionale nell'ambito delle reti oncologiche per gestire con maggiore efficienza i costi, promuovere lo sviluppo delle competenze tecniche, investire in tecnologie diagnostiche e accelerare i tempi di risposta indipendentemente dai volumi di campioni. I laboratori della rete dovranno:

a) possedere adeguati livelli di organizzazione, competenze professionali e dotazione tecnologica anche per l'esecuzione dei test NGS;

b) essere accreditati ISO e aderire agli schemi di verifica esterna di qualità (VEQ) di enti accreditati che coprano tutti i test/tecnologie diagnostiche sui biomarcatori predittivi. A tal fine, è indispensabile prevedere risorse dedicate per finanziare l'adesione a programmi di certificazione di qualità ed incentivare l'adozione da parte di un maggior numero di laboratori delle buone prassi già esistenti in Italia a garanzia della qualità.

Azioni per implementare l'Oncologia di precisione in Italia (3)

Definire budget dedicati per i test per l'applicazione clinica dei biomarcatori:

prevedere istituzionalmente budget dedicati per la diagnostica a sostegno della rimborsabilità di tutti i test sui biomarcatori con evidenze cliniche riconosciute e nel rispetto dei criteri di appropriatezza eliminando le differenze tra regioni e la disparità di accesso. A tale riguardo, la criticità principale individuata è l'individuazione di un budget per l'implementazione clinica dei pannelli multigenici basati su NGS nella diagnostica molecolare.

Considerando un costo pieno per il test multigenico NGS di 1.150 Euro (tariffa prodotta dalla valutazione in realtà ospedaliere italiane) e 20.536 casi da testare per anno (14.500 casi di adenocarcinoma polmonare metastatico, 136 casi di colangiocarcinoma avanzato ed i 6.000 casi di tumore avanzato di altre sedi non suscettibili di trattamenti efficaci oltre la terza linea di terapia), sarebbe auspicabile per questa finalità un Fondo dedicato di 24 milioni di euro.

DECRETO 30 dicembre 2021.

Ripartizione dell'incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del Servizio sanitario nazionale.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

DI CONCERTO CON

IL MINISTRO DELL'ECONOMIA
E DELLE FINANZE

Visto l'art. 29 del decreto-legge 25 maggio 2021, n. 73, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 luglio 2021, n. 106, recante «Incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del Servizio sanitario nazionale» ed in particolare:

il comma 1 che stabilisce che le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano favoriscono il completamento dei processi di riorganizzazione della rete delle strutture pubbliche e private accreditate eroganti prestazioni specialistiche e di diagnostica di laboratorio e inseriscono tra le strutture qualificate gli istituti di ricerca con comprovata esperienza in materia di sequenziamento di nuova generazione (NGS); che per gli anni 2021 e 2022 possono riconoscere alle strutture che si adeguano progressivamente ai predetti *standard* non oltre il 31 dicembre 2022, al fine di garantire la soglia minima di efficienza di 200.000 esami di laboratorio e di prestazioni specialistiche o di 5.000 campioni analizzati con tecnologia NGS, un contributo da stabilirsi con provvedimento della regione o della provincia autonoma, nei limiti dell'importo di cui al comma 2;

Art. 3.

Destinazione del finanziamento per obiettivo

1. A valere sulle risorse previste dal richiamato art. 29, comma 2 del decreto-legge 25 maggio 2021, n. 73, rispettivamente pari a 46 milioni per l'anno 2021 e 23 milioni per l'anno 2022, sono assegnate alle regioni e province autonome le seguenti quote di finanziamento, come risulta dall'allegato 1 che forma parte integrante del presente decreto:

a) 37,993 milioni per l'anno 2021 e 18,996 milioni per l'anno 2022 quale contributo all'obiettivo della riorganizzazione della rete di offerta finalizzata al raggiungimento di livello di produzione non inferiore alla soglia di efficienza di 200 mila prestazioni annue per struttura;

b) 8,006 milioni per l'anno 2021 e 4,003 milioni per l'anno 2022 quale contributo al raggiungimento di un livello di produzione di esami con tecnologia NGS pari a 5.000 campioni l'anno.

Art. 3.

Destinazione del finanziamento per obiettivo

3. 3. Per le quote restanti di cui all'art. 3, comma 1, lettera *b)*, relative alla produzione di 5.000 campioni annui di esdi esami con tecnologia NGS, in considerazione della rilevante distanza rilevata in tutte le regioni e province autonome dalla soglia di efficienza fissata dal citato art. 29 del decreto-legge 25 maggio 2021, n. 73, il criterio di riparto tra le regioni e province autonome viene determinato in base alla quota di accesso prevista per la ripartizione della quota di finanziamento ordinario indistinto per il Servizio sanitario nazionale per l'anno 2021.

dopo il comma 1 sono inseriti i seguenti:

«1-bis. Al fine di sviluppare le iniziative di potenziamento della medicina di precisione previste nella missione 4, componente 2 “Dalla ricerca all’impresa”, del Piano nazionale di ripresa e resilienza, con decreto del Ministro della salute, da adottare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della legge di conversione del presente decreto, su proposta dell’Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali (Agenas), previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, sono definiti i criteri, le modalità e le procedure per l’istituzione dei *Molecular tumor board* nell’ambito delle reti oncologiche regionali e per l’individuazione dei centri specialistici per l’esecuzione dei *test* per la profilazione genomica estesa *Next generation sequencing* (NGS), da parte di ciascuna regione e provincia autonoma. Con il medesimo decreto sono altresì definiti i compiti e le regole di funzionamento dei *Molecular tumor board* nonché le modalità e i termini per la raccolta dei dati relativi ai risultati dei *test* per la profilazione genomica NGS eseguiti dai citati centri specialistici.

1-ter. Entro novanta giorni dall’adozione del decreto di cui comma 1-bis, nel rispetto delle previsioni ivi contenute e assicurando la parità di accesso e di trattamento nonché la multidisciplinarietà e l’interdisciplinarietà, le regioni e le province autonome provvedono all’istituzione dei *Molecular tumor board* e dei centri specialistici di cui al comma 1-bis.

1-quater. Le amministrazioni interessate provvedono all’attuazione delle disposizioni di cui ai commi 1-bis e 1-ter con le risorse finanziarie disponibili a legislazione vigente, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica»;

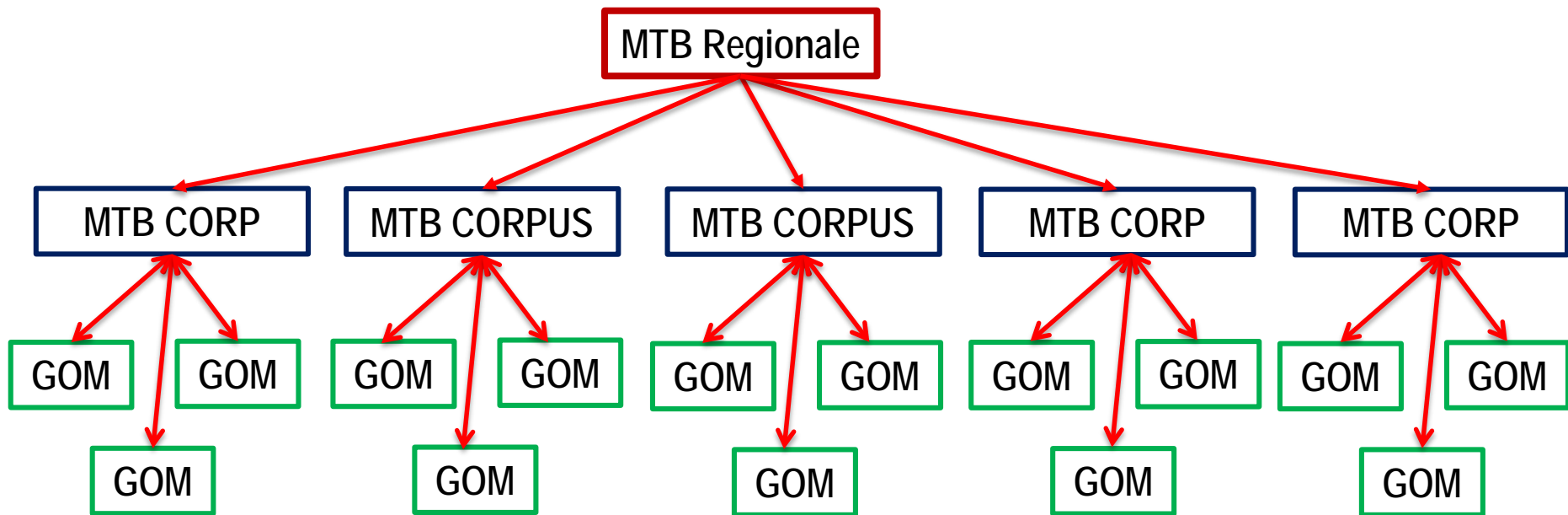
MTB: modelli organizzativi in Italia

- ♦ Alcune regioni hanno istituito un unico MTB regionale (i.e. Veneto)
- ♦ Alcuni enti (IRCCS/Università) hanno istituito MTB che discutono tutti i casi sottoposti a profilazione genomica
- ♦ Altri hanno istituito MTB che si riuniscono solo su richiesta degli oncologi e/o dei gruppi multidisciplinari

MTB: modelli organizzativi in Italia

- ♦ Alcune regioni hanno istituito un unico MTB regionale (i.e. Veneto)
 - **Rischio di sovrastruttura distante dalla pratica clinica**
- ♦ Alcuni enti (IRCCS/Università) hanno istituito MTB che discutono tutti i casi sottoposti a profilazione genomica
 - **Rischio di un enorme lavoro poco utile con possibilità di decisioni in contrasto col GOM**
- ♦ Altri hanno istituito MTB che si riuniscono solo su richiesta degli oncologi e/o dei gruppi multidisciplinari
 - **Rischio di ridotto ricorso ad MTB con limitazioni di crescita della oncologia di precisione**

Rete della Medicina di Precisione della Regione Campania



Profilazione genomica del NSCLC: confronto tra metodiche standard e test NGS

Carmino Pinto,¹ Nicola Normanno,² Claudio Jommi,³ Mattia Altini,⁴ Giovanni Rivasio⁵

¹ Head Medical Oncology - Clinical Cancer Centre, IRCCS - AUSL di Reggio Emilia

² Direttore Dipartimento Ricerca - Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

³ Professor of Practice Government, Health and Not for profit Division SDA Bocconi School of Management

⁴ Direttore Sanitario - IRCCS IRST Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori "Dino Amadori", Meldola (FC)

⁵ Direttore Editoriale Economia Sanitaria

PROFILAZIONE GENOMICA DEL NSCLC (in 1A LINEA DI TRATTAMENTO ed ESTESA-CGP): CONFRONTO COSTI TRA METODICHE STANDARD E TEST NGS

BIOMARCATORI/ ALTERAZIONI DA VALUTARE	ESCAT ESMO ⁸	OSP 1	OSP 2	OSP 1	OSP 2	OSP 1	OSP 2
		288 Pz	486 Pz	288 Pz	486 Pz	288 Pz	486 Pz
		Profilazione genomica NSCLC <u>1a linea trattamento</u> STANDARD		Profilazione genomica NSCLC <u>1a linea trattamento</u> NGS		Profilazione genomica NSCLC <u>Estesa-CGP</u> NGS	
EGFR	I-A	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ALK	I-A	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ROS1	I-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
BRAF	I-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PD-L1 (1)		IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%
MET exon 14 skip	I-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
KRAS	II-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
RET	I-C	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NTRK	I-C	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ERBB2 Mutazioni	II-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MET Amplificazioni		✓	✓	✓	✓	✓	✓
ERBB2 Amplificazioni		---	---	---	---	✓	---
ERBB2 Espressione (1)		IHC (solo Trials)	---	IHC (solo Trials)	---	IHC 100%	---
FGFR 1-2-3		✓	---	✓	---	✓	---
ALTRE MUTAZIONI		✓	---	✓	---	✓	---
ULTERIORI MUTAZIONI		---	---	---	---	✓	✓
MSI		---	---	---	---	✓	---
HRD		---	---	---	---	✓	---
TMB		---	---	---	---	✓	✓
						✓ =100%	
Totale COSTI con Overheads (2)		euro	euro	euro	euro	euro	Totale COSTI con Overheads (2)
		1.696	1.866	1.781	1.125	1.166	1.146
Profilazione genomica NSCLC <u>1a linea trattamento</u> Metodiche STANDARD				Profilazione genomica NSCLC <u>1a linea trattamento</u> NGS (pannello 52 geni + pannello fusioni)		Profilazione genomica NSCLC <u>Estesa - CGP</u> NGS (pannello 300 geni-TMB)	
		OSP 1	OSP 2	MEDIA	OSP 1	OSP 2	MEDIA

Italian Register of Actionable Mutations - RATIONAL study

Study design

Protocol version 2.0 of 08/06/2020

- *Multicenter, observational (primary data collection) and prospective.*
- Sponsor: Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)
- Coordinating center: National Cancer Institut “Fondazione G. Pascale”- IRCCS, Naples
- PI: Dr. Nicola Normanno;

The goal of the study is the creation of a national network for personalized medicine that might offer Italian patients with solid malignancies the chance to access innovative therapies through clinical trials.

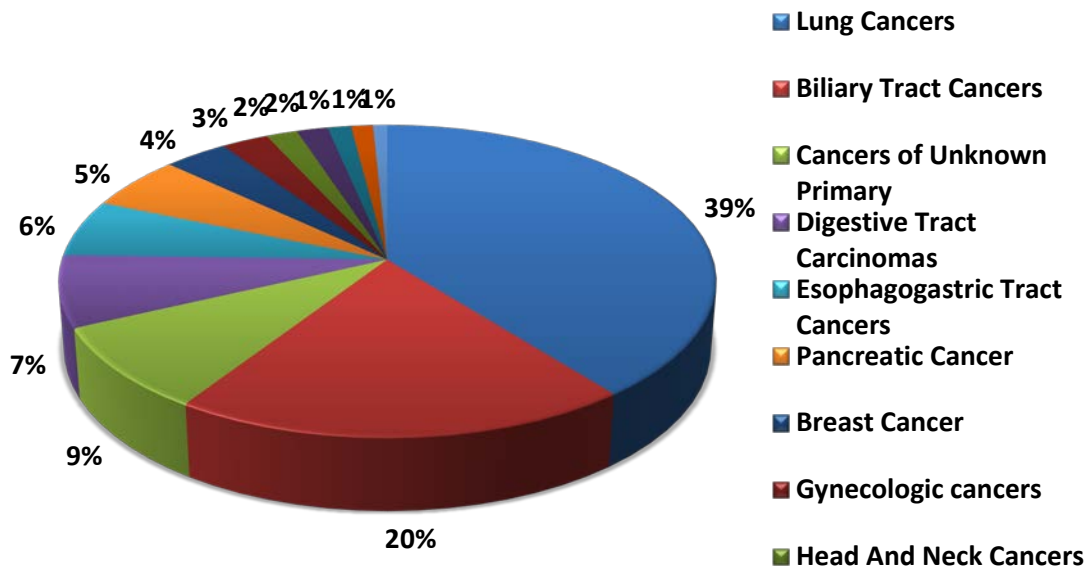
The primary aim of the study is:

Description of the frequency of actionable mutations within those patients receiving a genetic and molecular characterization with high throughput methods.

The National Registry of "Actionable" Mutations

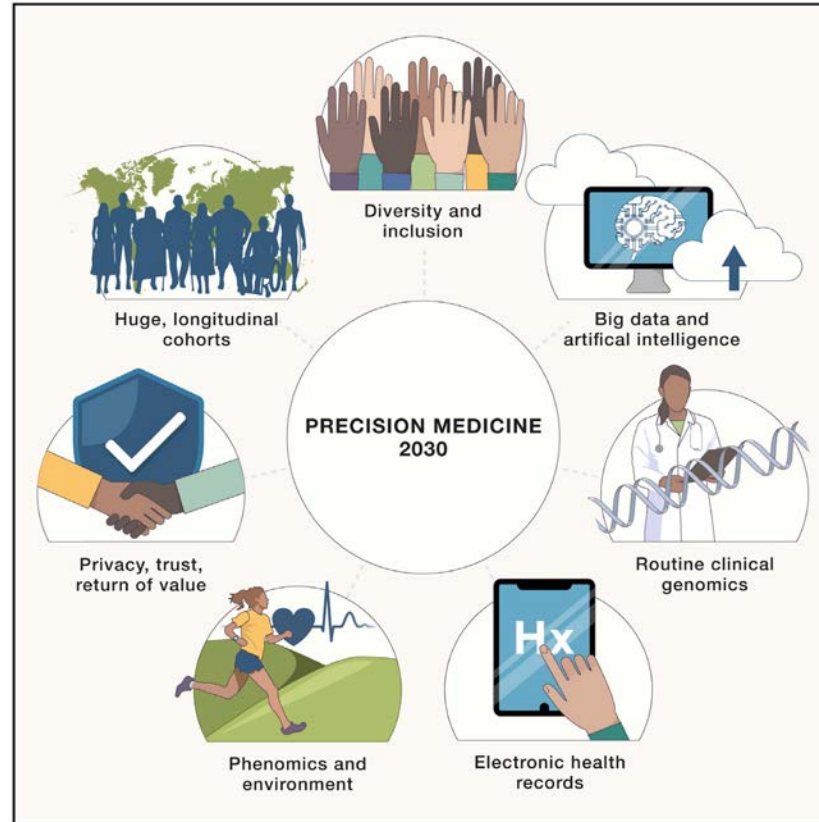
The "RATIONAL" Study

Distribution of tumor types among 1137 patients enrolled in Pathways A (n. 245) and B (n.892)



Tumor Type	N
Lung Cancers	447
Biliary Tract Cancers	227
Cancers of Unknown Primary	100
Digestive Tract Carcinomas	84
Esophagogastric Tract Cancers	67
Pancreatic Cancer	63
Breast Cancer	41
Gynecologic Cancers	30
Head And Neck Cancers	20
Other	20
Soft Tissue Cancers	15
Genito - Urinary Tract Cancers	14
CNS Cancers	9

La medicina di precisione nel 2030



RINGRAZIAMENTI (1)

- The European Cancer Patient Coalition (ECPC)
- The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)
- International Quality Network for Pathology (IQN Path) members (AIOM, DGP, EMQN, ESP QA, Gen&Tiss, GenQA, SEAP, NordiQC) and staff
- The sponsors of the project: Astra Zeneca*, Bayer, BMS, GSK*, Lilly, Merck Group, MSD*, Novartis*, Roche*, Guardant Health
- L.E.K. Consulting

*major sponsors

RINGRAZIAMENTI (2)

- La Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO)
- La Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia diagnostica (SIAPEC)
- L'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)
- La Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)