

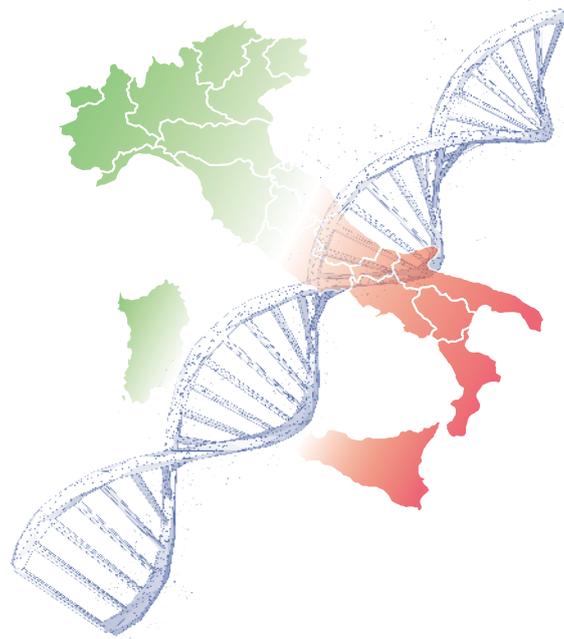


Istituto Superiore di Sanità



FICOG | Federation of Italian Cooperative  
Oncology Groups

# TEST MOLECOLARI E TERAPIE TARGET IN ONCOLOGIA



**WORKSHOP 4 E 17 NOVEMBRE 2020**

**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 Curiigliano (Istituto Europeo di Oncologia e Università degli Studi, Milano), Romano Danesi (SIF 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 (AO "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 (SIAPEC-IAP), Aldo Scarpa (Università degli Studi, Verona), Giancarlo Troncone (Università degli Studi "Federico II", Napoli), Silvio Marco Veronese (Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano), Mattia Altini (AUSL Romagna), Giordano Beretta (AIOM), Livio 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 (SIF 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)

## EVIDENZE E STATO DELL'ARTE

### I. Le evidenze

1. Le terapie a bersaglio molecolare in oncologia rappresentano una strategia terapeutica in rapida espansione che si accompagna alla necessità di sviluppare test diagnostici per determinare la presenza di biomarcatori molecolari per la selezione della terapia più appropriata. Nel 2019 tutte le nuove sostanze in ambito oncologico approvate da EMA erano a bersaglio molecolare e cinque erano associate ad un biomarcatore predittivo. Probabilmente questa tendenza si affermerà ulteriormente nel futuro. Infatti, oltre il 40% degli studi clinici in oncologia utilizza marcatori genetici per la stratificazione dei pazienti.
2. L'affermazione e la diffusione delle nuove tecnologie di sequenziamento genetico, in grado di valutare contemporaneamente la presenza di numeri più o meno elevati di alterazioni molecolari, si aggiunge alla possibilità di ricercare specifiche alterazioni il cui ruolo è riconosciuto da anni come rilevante nelle singole neoplasie. Questo apre ad un nuovo approccio diagnostico/terapeutico non più strettamente legato alla localizzazione anatomica ed all'istologia come quello tradizionale ma trasversale alle diverse neoplasie.
3. Le attuali modalità di valutazione dei farmaci possono incontrare delle difficoltà quando applicate agli scenari che si prospettano. Alcune mutazioni potenzialmente predittive di risposta a farmaci a bersaglio molecolare possono essere così poco frequenti da non consentire l'esecuzione di solidi studi di fase III. Al contempo, studi che valutano trasversalmente farmaci indirizzati verso una determinata alterazione genetico-molecolare si scontrano con il problema di richiedere coorti di controllo con una grande eterogeneità di terapie di confronto.
4. Molti degli studi clinici che hanno valutato approcci di profilazione più o meno estesa allo scopo di associare terapie a bersaglio molecolare si sono conclusi in maniera insoddisfacente. Questi insuccessi sono probabilmente dovuti a diversi motivi, tra cui la fase avanzata di malattia dei pazienti, la scelta dei biomarcatori e la poca efficacia di alcuni farmaci. Inoltre, la coesistenza di diverse mutazioni può comportare la resistenza ad interventi che ad una prima analisi sembravano promettenti. La decisione sulla opportunità di sottoporre il singolo paziente a profilazione estesa, sul tipo di campione da utilizzare, nonché l'identificazione della/e mutazione/i determinante/i per il successo dell'approccio terapeutico richiedono un pannello multidisciplinare di specialisti (*Molecular Tumor Board/MTB*) per la complessità delle scelte da effettuare.

### II. Le criticità

1. La difficoltà di realizzare studi tradizionali spinge a individuare fonti alternative di evidenza come la raccolta di dati su piattaforme comuni che assicurino omogeneità

e qualità dei dati raccolti, per renderli potenzialmente utilizzabili a fini regolatori. Allo stato attuale molti interventi sperimentali adottati, ad esempio, per usi individuali non conducono alla produzione di dati. La maggior parte degli oncologi italiani attualmente basa le proprie decisioni sulla classificazione TNM e ha difficoltà ad accedere a piattaforme con dati sulla profilazione genetica dei tumori e all'esecuzione di pannelli diagnostici multigenici. Bisogna considerare la possibilità di un utilizzo delle evidenze che derivano dalla pratica clinica, ma questo approccio richiede interventi che rendano i dati raccolti affidabili. È necessario che l'autorità centrale qualifichi le piattaforme su cui devono confluire i dati e definisca i criteri cui devono attenersi, così come programmi la distribuzione e verifichi la qualità dei laboratori che eseguono i test diagnostici e, inoltre, dia indicazioni sui pannelli da utilizzare che devono essere orientati ai farmaci disponibili. Anche i criteri per la costituzione e l'attività dei MTB devono essere definiti in maniera omogenea nel territorio nazionale.

2. L'utilizzo delle tecnologie di profilazione genica e dei farmaci a bersaglio molecolare si associa inevitabilmente a dei costi per il sistema che devono essere gestiti assicurando una uniformità di accesso nelle diverse regioni. I test diagnostici nella maggior parte dei casi non sono previsti nei livelli assistenziali garantiti e l'accesso può essere molto diverso a livello regionale ed anche sub-regionale. La separazione completa tra i percorsi autorizzativi e di rimborso dei farmaci e dei diagnostici costituisce un ulteriore ostacolo alla diffusione delle terapie a bersaglio molecolare, che deve avvenire sempre garantendo l'appropriatezza. Al fine di agevolare un accesso rapido ed uniforme sul piano nazionale delle terapie a bersaglio molecolare mediante il riconoscimento dell'innovatività è opportuna una revisione dei criteri della sua attribuzione definiti da AIFA a marzo 2017, che tenga conto delle specificità dei processi di studio di questi farmaci.
3. L'utilizzo di test multigenici potrebbe rivelare in alcune neoplasie alterazioni genetico-molecolari per le quali sono disponibili farmaci approvati ma con una diversa indicazione. Questo fenomeno potrebbe portare all'utilizzo di farmaci al di fuori delle indicazioni autorizzate e rimborsate. Appare evidente che questo fenomeno necessita di una appropriata regolamentazione, che garantisca ai pazienti l'accesso ad una terapia potenzialmente attiva nell'ambito di un quadro normativo che consenta anche la generazione di conoscenza. A tale riguardo, gli attuali meccanismi di autorizzazione potrebbero non essere idonei per rispondere tempestivamente alla necessità di instaurare una terapia.

### III. Gli interventi

Sulla base di quanto riportato si individuano i seguenti interventi prioritari:

1. La definizione di piattaforme, se non uniche almeno dialoganti, di raccolta dei dati relativi all'utilizzo di terapie a bersaglio molecolare ed agli esiti di queste terapie

2. La possibilità di accedere all'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica per consentire di indirizzare i pazienti verso studi clinici di farmaci a bersaglio molecolare attivati
3. La definizione a livello centrale dei percorsi diagnostici, della distribuzione e dei requisiti di qualità dei laboratori di diagnostica molecolare e dei criteri di composizione e funzionamento dei MTB
4. La definizione di percorsi diagnostici che garantiscano a livello nazionale la qualità, l'appropriatezza e la copertura dei costi dei test molecolari
5. La realizzazione di una strategia di negoziazione con le aziende farmaceutiche che ne preveda un significativo contributo alla costruzione delle evidenze e alla compensazione dei costi per la diagnostica mediante autorizzazioni e rimborsi di durata definita
6. La definizione normativa di meccanismi che siano in grado di mettere a disposizione i farmaci con la tempestività necessaria
7. La revisione dei criteri di attribuzione dell'innovatività terapeutica da parte di AIFA.

## TECNOLOGIE E PIATTAFORME

### I. Gli aspetti generali

1. Il numero di biomarcatori da valutare nella pratica clinica per i trattamenti a bersaglio molecolare sta progressivamente aumentando. Questa evoluzione della medicina di precisione richiede una attenta scelta delle tecnologie di analisi per garantire che esse vengano eseguite secondo criteri di appropriatezza, in tempi adeguati alle necessità cliniche e con le quantità spesso limitate di materiale biologico a disposizione. A tale riguardo, l'introduzione nella diagnostica molecolare di tecnologie di sequenziamento parallelo massivo, meglio conosciute come next generation sequencing (NGS), rappresenta un importante contributo tecnologico per far fronte a queste nuove esigenze cliniche.
2. Approcci di NGS possono essere realizzati con pannelli di varie dimensioni, in grado di analizzare da poche decine a centinaia di geni. Nei centri che effettuano ricerca clinica, la disponibilità di studi con farmaci target impone sempre più la necessità di effettuare un comprehensive genomic profiling (CGP) in popolazioni selezionate di pazienti. Il CGP avrà nel futuro un ruolo probabilmente rilevante nella personalizzazione delle terapie, ma non è un approccio proponibile nell'attuale pratica clinica.

### II. La scelta della tecnologia di analisi: NGS versus tecniche standard

1. Le tecniche di NGS nella pratica clinica devono essere applicate in neoplasie selezionate in fase avanzata, in funzione del numero di target molecolari da rilevare, della loro complessità e della percentuale di

pazienti con biomarcatori approvati dagli enti regolatori e da linee guida nazionali ed internazionali. A tale riguardo, un test NGS effettuato per la identificazione di biomarcatori approvati nella pratica clinica rientra nelle normali procedure diagnostiche.

2. 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. In queste neoplasie, l'impiego di tecnologie di NGS consente la ottimizzazione di utilizzo del campione di tessuto e/o la individuazione di alterazioni recentemente caratterizzate che non potrebbero essere rilevate con altre metodiche di analisi.
3. L'elenco delle neoplasie in cui la tecnologia NGS è raccomandata, è tuttavia soggetto a continuo aggiornamento sulla base delle nuove conoscenze. I pannelli NGS da utilizzare devono coprire tutte le alterazioni genetico-molecolari per le quali esiste una indicazione clinica e quindi mutazioni puntiformi, inserzioni/delezioni (indels), variazioni del numero di copie geniche (CNV) e riarrangiamenti strutturali, quali fusioni, ove richiesto. Per le fusioni, il sequenziamento dell'RNA garantisce una migliore affidabilità diagnostica. L'uso di pannelli ampi per il CGP dovrebbe essere consentito nel contesto di protocolli di ricerca clinica, mentre il sequenziamento dell'intero esoma (*whole exome sequencing*, WES) non è ancora utilizzabile per scopi clinici.

### III. La scelta del campione: tessuto versus biopsia liquida

1. All'esordio di malattia, il tessuto tumorale deve essere preferito alla cosiddetta biopsia liquida, ovvero il DNA libero circolante (cfDNA), per l'identificazione dei target molecolari. L'analisi del cfDNA rappresenta un'alternativa quando il tessuto non è disponibile o inadeguato o il/paziente ha comorbidità tali da escludere un approccio diagnostico invasivo.
2. Alla ripresa di malattia, in pazienti in corso di trattamento con farmaci target, la biopsia liquida ha il vantaggio di rappresentare meglio l'eterogeneità tumorale e consente l'identificazione di meccanismi di resistenza acquisita, laddove esista una indicazione clinica all'utilizzo di questa informazione.
3. Nella interpretazione dei risultati di test di biopsia liquida, si deve tenere conto della possibilità di falsi negativi (*no shedding tumors*) e di falsi positivi (artefatti di sequenza, emopoiesi clonale). Inoltre, la ricerca di alterazioni geniche complesse come le fusioni o il CNV tramite biopsia liquida pone ulteriori problemi di sensibilità (fusioni) e accuratezza (CNV) diagnostica.

### IV. Organizzazione di un laboratorio che esegue test di NGS

I criteri di organizzazione di un laboratorio che esegue test NGS devono riguardare:

1. Adeguatezza strutturale: disponibilità di ambienti de-

dicati con locali idonei alle diverse fasi di estrazione, allestimento, sequenziamento, analisi e conservazione dei dati

2. Adeguatezza strumentale: disponibilità di strumentazioni NGS di ultima generazione e di tecnologie per la validazione ortogonale
3. Adeguatezza di risorse umane: presenza di personale adeguatamente formato (patologi, biologi, bioinformatici)
4. Procedure operative (SOPs) di gestione campioni, dati e tracciabilità
5. Certificazione di qualità (almeno ISO9001 e auspicabilmente la ISO15189).

#### V. Validazione e verifica dei test di NGS

1. I test sviluppati *in-house* (*Laboratory Developed Techniques*, LDT) e quelli disponibili commercialmente a scopo di ricerca devono essere validati con un adeguato numero di campioni rappresentativi della complessità riscontrabile nella pratica clinica.
2. I test certificati per l'impiego nella pratica clinica (IVD) devono essere comunque sottoposti ad un processo di verifica simile a quello di validazione.
3. Tutti i laboratori che eseguono test di patologia molecolare devono inoltre sottoporsi a:
  - a. Controlli interni di qualità, che includono verifiche periodiche della performance del test
  - b. Controlli esterni di qualità.

#### VI. Interpretazione dei risultati dei test di NGS (integrazione dei dati nel contesto clinico)

1. È opportuno che i risultati di test per biomarcatori siano discussi nell'ambito di gruppi multidisciplinari.
2. Sebbene in misura limitata, i pannelli NGS per la pratica clinica potrebbero rivelare la presenza di mutazioni actionable per le quali esistono farmaci approvati con diversa indicazione oppure in corso di sperimentazione clinica. Questi casi dovrebbero essere demandati ai MTB, gruppi interdisciplinari dedicati e possibilmente assistiti da tools di intelligenza artificiale, la cui presenza, ancora deficitaria sul territorio nazionale, deve essere implementata. I test di CGP vanno sempre discussi nell'ambito del MTB, siano essi effettuati "in-house" oppure in "out-sourcing".
3. Il report del MTB deve essere emesso dopo discussione collegiale dei risultati molecolari e dei dati clinici. Devono essere inoltre registrati dati inerenti all'effetto della terapia proposta e alla comparsa di effetti indesiderati.

#### VII. Gestione delle possibili mutazioni germinali identificate

1. Le analisi di NGS per i biomarcatori utilizzati nella pratica clinica potrebbero rivelare la presenza di alterazioni genetiche germinali predisponenti ai tumori.
2. Questa eventualità è ovviamente più frequente utilizzando pannelli per il CGP. Deve essere pertanto pre-

visto un percorso dedicato ai pazienti con sospetta predisposizione ereditaria ai tumori.

#### VIII. Report mutazionale: struttura e informazioni minime

1. Un gruppo di lavoro della SIAPEC sta definendo un modello di refertazione per test NGS. Un referto strutturato di NGS deve contenere le seguenti informazioni:
  - Lista dei geni compresi nel pannello utilizzato e copertura
  - Limiti di sensibilità del pannello
  - Valutazione patologica della congruità del campione
  - Frequenza allelica della variante
  - Nomenclatura HGVS
2. È inoltre opportuna una interpretazione biologica, patologica e clinica delle varianti identificate, utilizzando le linee guida ACMG e AMP, i database disponibili (OncoKb, ClinVar, etc) e le scale di actionability (ESCAT). Una particolare attenzione va dedicata alle varianti di significato incerto (VUS) la cui classificazione dovrebbe essere rivalutata nel tempo.

#### IX. Organizzazione di una rete laboratoristica regionale/nazionale per test NGS

1. La necessità di una adeguata dotazione di spazi e personale, la esigenza di una continua formazione del personale e di aggiornamento delle tecnologie unitamente alla necessità di effettuare costanti controlli di qualità, la considerazione che i costi dei test si riducono in maniera significativa in rapporto al volume delle analisi, rendono indispensabile la centralizzazione dei test di NGS.
2. In questa ottica, deve essere favorito il riconoscimento di centri diagnostici di riferimento, in grado di investire in formazione e aggiornamento del personale e in acquisizione di tecnologie adeguate, per la esecuzione di test biomolecolari complessi, con congruo bacino di utenza, in rapporto alla popolazione e a esigenze di natura geografica. Questi centri dovrebbero essere integrati nelle reti oncologiche regionali unitamente ai MTB.

## APPLICAZIONI CLINICHE E MODELLI ORGANIZZATIVI

### I. Le applicazioni cliniche attuali ed in prospettiva

1. La profilazione genomica rappresenta una delle più importanti innovazioni per la personalizzazione delle terapie per i pazienti oncologici.
2. Inizialmente la profilazione genomica era limitata all'individuazione di poche alterazioni rilevabili con test in grado di identificare un singolo biomarcatore per analisi. Questo approccio è stato a lungo sufficiente per fornire informazioni in merito alla sensibilità/resi-

- stenza ad un singolo farmaco e per una specifica sede tumorale. Grazie al progresso delle conoscenze e delle tecnologie, sono ora disponibili per diverse neoplasie numerosi bersagli molecolari e farmaci ad essi correlati, ampliando pertanto la possibilità di una terapia personalizzata e di precisione. Tuttavia, le tecnologie tradizionali di analisi delle alterazioni genetiche non consentono la determinazione di molteplici biomarcatori con i tempi e le quantità di materiale biologico disponibili nella pratica clinica.
- Le tecniche di NGS permettono di ottenere un profilo genetico-molecolare complessivo della neoplasia e, quindi, di selezionare sempre più precisamente pazienti sensibili ad una terapia mirata. Con questa tecnologia è possibile il sequenziamento delle regioni specifiche del genoma con potenziali rilevanti implicazioni cliniche. Utilizzando pannelli che possono comprendere da pochi a centinaia di geni, possono essere identificate alterazioni genetiche che consentono un intervento terapeutico o che comunque possono avere un ruolo per la definizione di scelte terapeutiche in oncologia.
  - Risulta oggi indispensabile garantire in tutto il Paese equità di accesso per i pazienti oncologici ai test NGS di profilazione genomica dei tumori per i quali ne è riconosciuta evidenza e appropriatezza, al fine di garantire il diritto alla più efficace terapia. L'impiego di queste tecnologie deve rispettare criteri di appropriatezza che riguardano il tipo di tumore, i target molecolari ed i farmaci disponibili, sulla base delle conoscenze attuali e di raccomandazioni elaborate a livello nazionale e internazionale.
  - Nell'ambito della patologia oncologica vanno considerati in merito al singolo tumore l'impatto epidemiologico, la possibilità di identificazione di un sottogruppo definito su base molecolare, e le possibilità di applicazione del target identificato in terapia. Possono infatti verificarsi quattro diversi scenari variamente interconnessi:
    - Tumore frequente con importante volume epidemiologico nel cui ambito vengono identificati e definiti uno o più sottogruppi selezionati sulla base di alterazioni molecolari. Un singolo tumore può presentare una o più alterazioni molecolari per terapie target
    - Tumore raro per incidenza che viene caratterizzato sulla base di alterazioni molecolari
    - Tumore con potenzialità terapeutiche standard di limitata efficacia o comunque insoddisfacenti in prima linea di terapia
    - Tumore con potenzialità terapeutiche standard di limitata efficacia o comunque insoddisfacenti in pazienti in progressione di malattia dopo una prima linea di terapia.
  - Devono essere considerati inoltre differenti parametri che riguardano l'identificazione di alterazioni genomiche come target terapeutico:
    - Il numero di alterazioni molecolari da testare per il singolo tumore ai fini della prescrizione dei farmaci disponibili nel setting di patologia.
    - La frequenza di ogni alterazione molecolare che rappresenta un target terapeutico nel tumore considerato
    - La frequenza relativa del setting di popolazione che richiede una profilazione genomica nell'ambito del tumore considerato.
    - La complessità delle alterazioni genomiche da identificare e i limiti delle tecnologie disponibili per la loro analisi.
7. I risultati ottenuti con una profilazione genomica estesa vanno rapportati ai seguenti vantaggi che potenzialmente può produrre
- Vantaggi in relazione all'organizzazione del servizio in termini di qualità della prestazione erogata, del timing di risposta, della formazione e specializzazione degli operatori, delle risorse tecnologiche disponibili, e dell'ottimizzazione delle risorse di personale e economiche impiegate
  - Vantaggi in termini di equità di accesso alla prestazione
  - Vantaggi in merito alla disponibilità e all'ottimizzazione/risparmio del campione biologico utilizzato, che potrebbe rappresentare, in particolare per le biopsie, un limite importante per determinazioni effettuate mediante singoli con test eseguiti in tempi successivi
  - Vantaggi in termini di beneficio clinico in termini di efficacia, di tossicità e di impatto sulla qualità di vita del paziente della terapia prescritta sulla base della profilazione molecolare.
8. In merito al farmaco potenzialmente prescrivibile sulla base del target molecolare individuato con la profilazione genomica vanno considerati diversi elementi
- Il livello di beneficio potenziale atteso tenuto conto anche delle limitate alternative terapeutiche attualmente disponibili
  - La tossicità nota e l'impatto sulla qualità di vita
  - Le possibilità di accesso al farmaco.
9. Sulla base di questi elementi valutativi ed in considerazione dei livelli di evidenza clinica dei target molecolari secondo l'European Society of Medical Oncology (ESMO) Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) (Mateo et al, Ann Oncol 2018) e delle Raccomandazioni dell'ESMO per l'impiego della NGS per pazienti con tumori metastatici (Mosele et al, Ann Oncol 2020), vengono individuati il carcinoma non a piccole cellule non squamoso del polmone, il carcinoma della prostata, il carcinoma dell'ovaio e il colangiocarcinoma per l'impiego di routine di NGS sui campioni di pazienti con malattia neoplastica avanzata. Inoltre, il gruppo di lavoro riconosce la rilevanza dell'utilizzo di tecnologie di NGS per la diagnostica dei sarcomi.
10. Le informazioni relative ai test molecolari e alle relative implicazioni cliniche dovranno essere intelligibili nella comunicazione con il paziente.

### **II. I Centri Biologia Molecolare e le Reti Oncologiche Regionali**

- L'innovazione tecnologica insieme alla crescita continua delle richieste di profilazione molecolare dei tumori in funzione delle scelte terapeutiche e alla

necessità di una razionalizzazione nell'impiego di tutte le risorse, richiedono modelli organizzativi che prevedano una centralizzazione dei laboratori di biologia molecolare per volumi di attività/popolazione, collegati in rete e con una pianificazione della logistica per la movimentazione dei campioni.

2. In linea anche con quanto previsto dal documento del Tavolo istituzionale coordinato dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari (AGENAS) "Revisione delle Linee Guida organizzative e delle Raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post-acuti con l'attività territoriale" approvato con Atto 59/CSR del 17 Aprile 2019 dalla Conferenza Stato-Regioni, si prevede la definizione di laboratori di biologia molecolare nell'ambito della Rete Oncologica Regionale. Per queste finalità è necessaria:
  - a. La creazione di infrastrutture per la realizzazione di un sistema laboratorio di rete, e quindi
    - Definire le fasi del processo che permettono la disponibilità ed il trasferimento dei campioni tra il centro di diagnostica ed il laboratorio di biologia molecolare
    - Realizzare una piattaforma per la gestione di tali informazioni e di biobanche dei campioni biologici
  - b. L'identificazione dei laboratori richiesti dalla rete che assicurino il rispetto di
    - Tempo di accesso medio dalle sedi afferenti
    - Volumi di attività che garantiscano l'utilizzo appropriato delle diverse tecnologie e ottimizzazione delle professionalità richieste
    - Facilità ed idoneità alla concentrazione delle risorse, umane e tecnologiche.

### III. Il Molecular Tumor Board (MTB)

1. Il MTB ha la finalità di definire i criteri di selezione dei pazienti oncologici, per i quali già non sussistano indicazioni definite a trattamenti target e/o a profilazione molecolare NGS, da sottoporre a profilazione estesa (CGP) con l'obiettivo di valutare il significato e le potenziali indicazioni cliniche derivate delle alterazioni molecolari identificate, e quindi intervenire sulla base della disponibilità di farmaci a target molecolare e delle conoscenze cliniche disponibili nella decisione in merito alla scelta di terapie target correlate.
2. Elemento centrale è quello dei criteri di selezione dei pazienti da sottoporre ad un'analisi NGS del tessuto tumorale (o anche della biopsia liquida), che si correla ad una potenziale disponibilità e impiego di farmaci a specifico target molecolare, al fine di indicare per un paziente il possibile trattamento ottimale.
3. Risulta indispensabile definire criteri validi, riconosciuti e riproducibili che possano permettere ai MTB di definire raccomandazioni cliniche per il singolo paziente:
  - Tumore ad alto volume o frequente verso tumore raro o "orfano"
  - Opzioni terapeutiche disponibili e quindi valutazione del bisogno terapeutico
  - Dati acquisibili dai cancer genome database dispo-

nibili e quindi valutazione della frequenza di alterazioni geniche actionable per la specifica patologia neoplastica in oggetto

- Farmaci per specifici target disponibili e con possibilità di accesso per il paziente
  - Valutazione di efficacia del farmaco a target molecolare identificato per il singolo target nei trials clinici disponibili e nelle diverse fasi di sviluppo delle sperimentazioni
  - Valutazione dei dati di tossicità del farmaco target e quindi analisi del rapporto costo/beneficio
  - Valutazione della possibilità di un management e iter strutturato correlato alla potenziale identificazione di alterazioni germinali (anche se rare) e quindi delle successive implicazioni eredo-familiari
  - Analisi di sostenibilità e di appropriatezza di tutto il percorso.
4. Il MTB per le finalità riportate richiede necessariamente il coinvolgimento attivo di diverse figure professionali in un'ampia multidisciplinarietà. Nella strutturazione del MTB sono previsti un Core Team la cui presenza è sempre richiesta, e un non-Core Team con professionisti che possono intervenire per specifiche problematiche
    - I professionisti che costituiscono il Core-Team possono essere: l'oncologo medico, l'anatomo patologo, il biologo molecolare, il genetista, il farmacologo clinico, il farmacista ospedaliero, il bioinformatico, l'epidemiologo clinico, il bioeticista ed il rappresentante dei pazienti
    - Le figure professionali del non-Core Team possono essere: il radioterapista, il chirurgo e l'endoscopista per le diverse specialità, il radiologo, il radiologo interventista, il medico nucleare, gli specialisti d'organo coinvolti (pneumologo, gastroenterologo, ecc.) e lo psicologo.
  5. I MTB devono essere identificati e pianificati sulla base dei volumi di popolazione e dell'organizzazione sanitaria in continuità con i Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) e dei Gruppi Multidisciplinari (GMD) di Patologia nell'ambito della Rete Oncologica Regionale. Definita l'area di competenza per aree vaste o regionale è indispensabile per le attività connesse un collegamento diretto con i rispettivi Comitati Etici.
  6. Una piattaforma nazionale dovrà permettere la registrazione di tutti i casi profilati, con un aggiornamento continuo dei dati clinici e dei relativi trattamenti effettuati.

### IV. Le tariffe

1. La disponibilità di accesso al test di profilazione genomica con tecnologie NGS in oncologia permetterebbe insieme sia l'utilizzo della più efficace terapia disponibile per il singolo paziente sia un potenziale vantaggio in termini di spesa per il SSN evitando l'utilizzo di un trattamento meno efficace con i relativi costi.
2. Per evitare diseguaglianze regionali nelle tariffe è necessario inserire la profilazione genomica dei tumori mediante NGS nei LEA da parte della Commis-

sione di aggiornamento dei LEA stessi.

3. L'accesso a un test di profilazione genomica dei tumori mediante NGS richiede un'adeguata remunerazione dei laboratori dedicati, sia per gli investimenti sia per la gestione corrente. Di conseguenza, è importante introdurre sistemi strutturati di remunerazione delle prestazioni collegate nelle situazioni di appropriatezza precedentemente descritte.
4. Non esistono ad oggi delle stime di costo pubblicate dei test di profilazione genomica dei tumori per l'Italia. Tali stime rappresentano il punto di partenza per definire delle tariffe per i test, nella consapevolezza che le tariffe possono comunque non riflettere necessariamente ed esattamente i costi e che rappresentano il reale sistema di finanziamento delle prestazioni per i soggetti privati accreditati e non per quelli pubblici. In ogni caso la stima del costo dei test di profilazione è utile per valutare l'effetto di un loro maggiore utilizzo, rispetto ad un approccio standard basato sull'individuazione delle singole mutazioni, così come è rilevante comprendere come il costo unitario dipenda dai volumi di attività erogata.
5. La stima del costo pieno di profilazione comprende tutti i fattori produttivi utilizzati, dal personale ai beni di consumo alla quota di ammortamento delle apparecchiature ai costi indiretti e comuni ribaltati sull'attività specifica della profilazione.
6. La rapida evoluzione tecnologica, la maggiore estensioni dei pannelli impiegati per la profilazione mediante NGS e la variazione dei costi unitari di alcuni fattori produttivi, richiede un aggiornamento sistematico delle tariffe.
7. I risultati preliminari di uno studio su due realtà ospedaliere italiane e riferite all'uso di NGS sulla profilazione per pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule evidenziano un costo pieno per test NGS di 1.150 Euro allo stato attuale delle mutazioni investigate, contro un costo di 1.780 per le metodiche standard. Tale costo pieno per test NGS, qualora si arrivasse alla mappatura del Tumor Mutational Burden (TMB), sarebbe pari a 1.850 Euro circa.

### V. L'accesso ai farmaci

1. Elemento conclusivo di questo processo di profilazione genomica è rappresentato dal ritorno delle informa-

zioni circa l'utilizzo clinico e le possibilità di accesso al farmaco. Sono prospettabili diverse situazioni.

- Il farmaco può essere rimborsato secondo l'AIFA per lo stesso tumore e la stessa indicazione
  - Il farmaco può essere rimborsato secondo AIFA per diverso tumore e/o indicazione
  - Il farmaco è registrato dall'EMA/FDA per lo stesso tumore e la stessa indicazione
  - Il farmaco è registrato EMA/FDA per diverso tumore e/o indicazione
  - Il farmaco non è registrato ma disponibile in Expanded Access Program.
2. Per le situazioni in cui il farmaco non è rimborsato da AIFA per lo stesso tumore e indicazione vanno considerati dal MTB
    - Il livello di beneficio clinico atteso del farmaco correlato al target confrontato con lo standard terapeutico per lo specifico setting di patologia
    - La tossicità nota del farmaco target e l'impatto sulla qualità di vita.
  3. Fino ad oggi le procedure ed i criteri di accesso al farmaco hanno fatto riferimento a:
    - Legge 648/96
    - Legge 326/2003 art. 48 (fondo del 5%)
    - Legge 94/98 (uso off label)
    - DM 07/09/2017 (uso terapeutico)
    - Classe Cnn (farmaci fascia C, non negoziati)
 Di fatto, nessuna delle modalità sopra indicate è stata pensata per governare l'impiego off-label derivante dalla profilazione genomica e, in ogni caso, l'urgenza di accesso al farmaco sulla base delle decisioni dei MTB, non è compatibile con tali procedure nella normale pratica clinica. È quindi auspicabile una specifica norma di riferimento definita da AIFA per regolamentare l'accesso ai farmaci e la rimborsabilità a carico del SSN.
  4. Per permettere l'accesso ai farmaci potrebbe essere auspicabile una rimborsabilità condizionata da parte dell'AIFA e una compartecipazione e condivisione di rischio da parte delle aziende produttrici, con revisioni periodiche sulla base dei dati registrati.
  5. Come già riportato nel punto III deve essere effettuata la registrazione nell'ambito di una piattaforma nazionale dei farmaci attribuiti sulla base dei target identificati e degli esiti clinici del trattamento (efficacia, tossicità), al fine di consentire rivalutazioni periodiche da parte dell'AIFA.

### Riferimenti bibliografici

Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT). *Ann Oncol* 2018; 29: 1895-2002.

Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020 Aug 24; S0923-7534(20)39971-3

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari (AGENAS). Revisione delle Linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale. <http://www.statoregioni.it/media/1614/p-2-csr-atti-rep-n-59-17apr2019.pdf>