FINALMENTE APPROVATO FONDO SSN HRD DELL'OVAIO (23.07.26)
€ 1 milione ottobre 2026 - settembre 2027

Economia Politica del Farmaco e delle Tecnologie sanitarie

Costi della profilazione genomica HRD del Carcinoma sieroso di alto grado dell'Ovaio in stadio avanzato

Carmine Pinto,[1,7] Nicola Normanno,[2,7] Giancarlo Pruneri,[3,7] Umberto Malapelle,[4,7] Claudio Jommi,[5,7] Giovanni Ravasio [6,7]

[1]Head Medical Oncology - Clinical Cancer Centre, IRCCS - AUSL di Reggio Emilia
[2] Direttore Scientifico IRST "Dino Amadori" IRCCS, Meldola
[3] Direttore Dipartimento Patologia Diagnostica e Laboratorio - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano
[4] Professore di Scienze Tecniche Medicina di Laboratorio - Università Federico II, Napoli
[5] Professore di Economia Aziendale, Dipartimento Scienze del Farmaco - UNIPO, Novara
[6] Direttore Economia Sanitaria
[7] Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI)

Il carcinoma ovarico è ancora oggi uno dei "big killers" (oltre il 50% di mortalità a 5 anni) con circa 5.500 nuovi casi e 3.600 decessi all'anno. L'elevata mortalità è attribuibile a diversi fattori tra cui: una sintomatologia aspecifica e tardiva; l'assenza di strategie di screening validate per una diagnosi precoce, eccetto per le donne con alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2.

Tra le neoplasie ovariche, si stimano circa 2.000 pazienti anno affette da ***carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio avanzato*** *(****High-Grade Serous Ovarian Carcinoma, HGSOC****), che è associato nel 50% dei casi a deficit genetici che alterano il meccanismo di riparazione del DNA. In particolare, oltre ad un ruolo fondamentale svolto dalla variante patogenetica costituzionale nei geni BRCA1-2, eventi di tipo genetico ed epigenetico possono provocare l'inattivazione di altri componenti del complesso di ricombinazione omologa (Homologous Recombination, HR), coinvolto nella riparazione del DNA, causandone un deficit funzionale (Homologous Recombination Deficiency, HRD).*

In questa patologia l'utilizzo della tecnologia NGS consente di eseguire il test per HRD, un esame complesso che tramite lo studio di un'ampia regione genomica fornisce una metrica dell'instabilità genetica accumulata nel tempo dalle cellule tumorali, che riflette la complessità del deficit del sistema di riparazione del DNA. Il test NGS per l'HRD, che include anche l'analisi mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA2, consente la più appropriata ed efficace scelta terapeutica (PARP inibitori) per le pazienti che sono affette da tumore ovarico. Inoltre, permette di studiare la familiarità nelle pazienti portatrici di mutazioni BRCA e di individuare altre familiari che presentano tale mutazione, e quindi un alto rischio di sviluppare un tumore correlato nel corso della vita.

Alcuni studi italiani hanno confrontato i risultati diagnostici del test NGS HRD registrativo dei PARP inibitori con i pannelli successivamente disponibili. Gli Autori, pur segnalando alcune criticità diagnostiche, che richiedono particolare expertise per l'analisi di questo biomarcatore complesso, indicano la fattibilità di utilizzare i pannelli analizzati per valutare lo stato di HRD nella pratica clinica.

La presente analisi economica, effettuata nel 2024, a cura del Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI), ha stimato il costo della profilazione NGS HRD dell'HGSOC nella pratica clinica, focalizzando l'attenzione su tali pannelli, con la stessa metodologia dello studio (Pinto C. et al, GMI Economia Sanitaria 2021) sulla profilazione NGS dell'adenocarcinoma del polmone, il cui costo pari a 1.150 euro è stato recepito quale tariffa nel relativo Decreto (DM MinSal 30.09.22).

In particolare, sono stati stimati: (i) i costi dell'attività diagnostica (personale per il tempo dedicato; materiali di consumo utilizzati; acquisto e manutenzione dei macchinari necessari); (ii) i costi di struttura, secondo valori riportati nella letteratura scientifica (non essendovi un dato italiano validato).

L'analisi ha evidenziato che è possibile la profilazione NGS HRD dell'HGSOC nella pratica clinica con costi pari a 1.350 euro con l'obiettivo di di garantire** – prima con un Fondo dedicato e poi con l'inserimento nei LEA – **a tutte le pazienti sul territorio nazionale accesso a questo test genomico e conseguente cura con terapia appropriata.

740 Pazienti affette da HGSOC (il 37% dei 2.000 casi stimati, utilizzando la tariffa di 1.350 euro) potrebbero effettuare da subito il test di profilazione NGS HRD utilizzando le risorse già disponibili previste dal Fondo di 1 milione di euro (Legge 213/23).

1. NEOPLASIE DELL'OVAIO: INQUADRAMENTO EPIDEMIOLOGICO, MEDICINA DI PRECISIONE E PROFILAZIONE GENOMICA NGS

Il carcinoma ovarico è il decimo tumore più diagnosticato tra le donne (3%), ma la più grave neoplasia ginecologica (oltre il 50% di mortalità a 5 anni). In Italia ogni anno si diagnosticano circa 5.500 nuovi casi (2024) e 3.600 decessi (2022), mentre sono circa 53.000 le donne viventi dopo diagnosi di questo tumore. (Fonte: "I numeri del cancro in Italia, 2024" AIOM-AIRTUM).

L'elevata mortalità è attribuibile a diversi fattori tra cui: (i) una sintomatologia aspecifica e tardiva; (ii) l'assenza di strategie di screening validate per una diagnosi precoce, eccetto per le donne con alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2. Per tali motivi il carcinoma ovarico nel 75-80% dei casi viene diagnosticato tardivamente, in fase avanzata di malattia (stadio FIGO III-IV).

Tra le neoplasie ovariche, i tumori epiteliali sono i più frequenti (oltre 60%), interessando donne sia in età riproduttiva che post-menopausale. Quelli germinali rappresentano il 15-20% delle neoplasie ovariche, diagnosticate generalmente in età inferiore a 20 anni, e sono maligni solo nel 5% dei casi. Quelli stromali sono l'1% di tutti i tumori ovarici, si presentano in oltre la metà dei casi in donne di età superiore a 50 anni.

Il carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio (High-Grade Serous Ovarian Carcinoma, HGSOC), che rappresenta circa il 70% delle forme epiteliali, è associato nel 50% dei casi a deficit genetici che alterano il meccanismo di riparazione del DNA: il complesso di ricombinazione omologa (Homologous Recombination, HR).

Oltre alla presenza di una variante patogenetica costituzionale nei geni BRCA1-2, che svolge un ruolo fondamentale in questo ambito, eventi di tipo genetico ed epigenetico possono provocare l'inattivazione di altri componenti del *pathway* HR causando un deficit di tali meccanismi di riparazione (Homologous Recombination Deficiency, HRD).

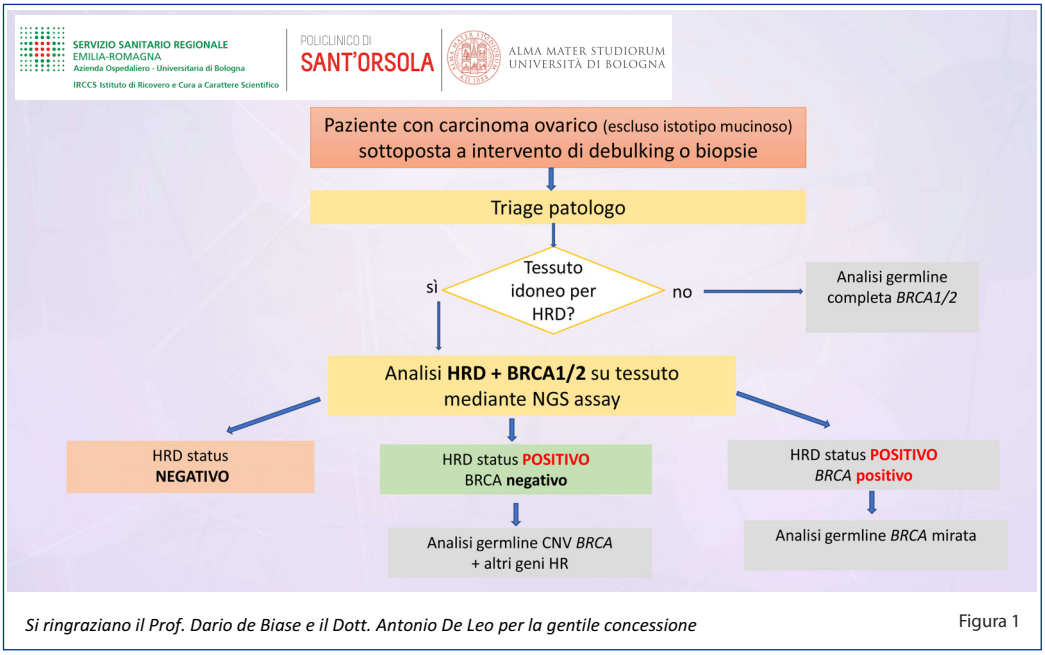
Le raccomandazioni 2024 di impiego NGS nella pratica clinica di ESMO (European Society for Medical Oncology), indicano per il carcinoma ovarico avanzato le seguenti alterazioni (ESCAT score IA) da valutare:

- **BRCA 1-2 GERMINALE** con una prevalenza stimata nel 15-17% delle pazienti
- **BRCA 1-2 SOMATICO** con una prevalenza stimata nel 5-7% delle pazienti
- **HRD** con una prevalenza stimata nel 50% dei casi di carcinoma sieroso di alto grado

In questa patologia l'utilizzo della tecnologia NGS consente di eseguire il test per l'Homologus Recombination Deficiency (HRD), un esame complesso che tramite lo studio di un'ampia regione genomica fornisce una metrica dell'instabilità genetica accumulata nel tempo dalle cellule tumorali, che riflette la complessità del deficit del sistema di riparazione del DNA.

Il test NGS per l'HRD, che include anche l'analisi mutazionale dei geni BRCA1 e BRCA2, consente la più appropriata ed efficace scelta terapeutica per le pazienti che sono affette da tumore ovarico. Inoltre, permette di studiare la familiarità nelle pazienti portatrici di mutazioni BRCA e di individuare altre familiari che presentano tale mutazione, e quindi un alto rischio di sviluppare un tumore correlato nel corso della vita.

Nell'ambito delle patologie ovariche è quindi oggi necessario un test HRD (evitando la sequenza di test BRCA->HRD nelle pazienti BRCA negative) che dovrebbe essere eseguito – come suggerito da una Consensus a livello europeo (Vergote I. et al. Ann Oncol 2022) – **nelle prime fasi di diagnosi del carcinoma ovarico non mucinoso a prescindere dall'età della paziente e dalla storia familiare della stessa** (esempio di algoritmo diagnostico, in figura 1 a pag. 3).



Si ringraziano il Prof. Dario de Biase e il Dott. Antonio De Leo per la gentile concessione

Figura 1

L'identificazione delle alterazioni BRCA1-2 e HRD consente la prescrizione dei farmaci a bersaglio molecolare poly ADP-ribose polymerase (PARP) inibitors (PARP inibitori) – in monoterapia (BRCA1-2 mutato) oppure in combinazione con bevacizumab (HRD) – come trattamento di mantenimento nelle pazienti con tumore ovarico in stadio FIGO III-IV, che sono in risposta (completa o parziale) dopo il completamento della chemioterapia a base di platino.

2. IL RUOLO DELL'HRD NELLE PAZIENTI AFFETTE DA HGSOC: IMPLICAZIONI BIOLOGICHE E APPROCCI DIAGNOSTICI

Il complesso di ricombinazione omologa (Homologous Recombination, HR) rappresenta il principale meccanismo molecolare attivato dalle cellule per stabilizzare la struttura degli acidi nucleici in seguito a danni a carico della doppia elica di DNA. In particolare, questo complesso risulta difettivo (Homologous Recombination Deficiency, HRD) in differenti processi neoplastici (ovaio, mammella, pancreas, colon, tratto genito-urinario) indicandone il ruolo cruciale nell'omeostasi tissutale. Il disfunzionamento di questo complesso determina accumulo di danni a carico del DNA incrementando il potere di trasformazione neoplastica di quelle cellule caratterizzate da instabilità genomica. Tra i differenti attori che prendono parte al processo HR, le proteine codificate dai geni BRCA1 e BRCA2 rivestono un ruolo di cruciale importanza nella stabilizzazione del complesso HR. Brevemente, se il complesso HR risulta compromesso sia a causa di mutazioni patogenetiche nelle sequenze dei geni BRCA1-2 sia a causa di alterazioni negli altri geni che intervengono nella regolazione di questo meccanismo (tabella 1 a pag. 4), la cellula accumula danni a carico del proprio patrimonio genetico.

Le alterazioni molecolari che determinano il deficit del complesso di ricombinazione omologa (HRD) includono i processi responsabili della perdita di eterozigosità cromosomale (LOH), gli sbilanciamenti allelici a carico dei telomeri (TAI) e le transizioni genomiche di larga scala (LST).

GENI COINVOLTI DEL COMPLESSO DI RICOMBINAZIONE OMOLOGA (HR)

ARID1A	EMSY	MSH2
ATM	FANCA	NBN
ATR	FANCC	PALB2
BRCA1/2	FANCE	PTEN
BARD1	FANCF	RAD50
BAP1	FANCD2	RAD51
BRIP1	FANCG	RAD51B
BLM	FANCI	RAD51C
CDK12	FANCL	RAD51D
CHEK1	H2AX	RAD54L
CHEK2	MRE11	TP53

Referenze: Moynahan M.E. et al. (Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2010); Konstantinopoulos P.A. et al. (Cancer Discov. 2015); King M.-C (Science 2014); Prakash R. et al. (Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015); da Cunha Colombo Bonadio R.R. et al. (Clin. Sao Paulo Braz. 2018)

Tabella 1

La combinazione di queste tre figure genomiche si traduce nell'elaborazione di uno score di instabilità (GIS) utilizzato nella stima dell'instabilità genomica (tabella 2).

STIMA DELL'INSTABILITÀ GENOMICA HRD

	Cicatrice genomica	Descrizione
GIS - Genomic Instability Score Score di instabilità genomica	**LOH** - Loss Of Heterozygosity Perdita di eterozigosità cromosomale	Perdita della funzione di un allele (passaggio a stato omozigote) nella condizione in cui l'altro sia già non funzionale: condizione che può indurre la morte cellulare (apoptosi).
	TAI - Telomeric-Allelic Imbalance Sbilanciamenti allelici a carico dei telomeri	Fenomeno di ricombinazione sui telomeri, che proteggono le estremità dei cromosomi lineari, determinante lo squilibrio degli alleli nella coppia di cromosomi.
	LSTs - Large-Scale Transitions Transizioni genomiche di larga scala (LST)	Interruzioni cromosomiche tra regioni adiacenti di DNA, determinanti discrepanze all'interno della coppia di cromosomi.

Referenze: Abkevich, V. et al. (Br. J. Cancer 2012); Birkbak, N.J. et al. (Cancer Discov. 2012); Stewart, M.D. et. al. (Oncologist 2022)

Tabella 2

La rilevanza clinica di queste figure genomiche deriva dall'approvazione da parte di FDA e di EMA di una nuova classe di farmaci a bersaglio molecolare inibitori dell'enzima PARP (PARP inibitori), utilizzabili nel trattamento delle pazienti affette da HGSOC.

L'enzima PARP rappresenta un meccanismo di *escape* attivato dalla cellula tumorale per ripristinare la stabilità genomica quando il complesso HR risulta difettivo. Il razionale biologico nel trattamento delle pazienti HGSOC con PARP inibitori trova nel meccanismo della "letalità sintetica" la sua massima espressione.

Brevemente, l'approccio farmacologico basato sull'impiego dei PARP inibitori impedisce alla cellula positiva all'HRD di stabilizzare il proprio patrimonio genetico andando incontro a morte per apoptosi. Gli studi clinici hanno evidenziato come le pazienti portatrici di questa etichetta molecolare rispondano meglio al trattamento con PARP inibitori rispetto alle pazienti incluse nel braccio controllo (chemioterapia convenzionale).

Ad oggi, è stato stimato che il 50% delle pazienti affette da HGSOC sono portatrici di instabilità genomica imputabile al disfunzionamento del complesso HR. Dal punto di vista analitico, le strategie di testing finalizzate all'identificazione dell'HRD si basano sulla valutazione delle alterazioni patogenetiche nei geni BRCA1-2 integrate al calcolo dello score HRD sotto forma di valore numerico adimensionale, indice di instabilità genomica se superiore al *cut-off* di riferimento.

I due pannelli approvati da FDA negli studi registrativi, quali *companion diagnostic* dei PARP inibitori per la valutazione dell'HRD, prevedono l'esternalizzazione del test per stimare l'instabilità genomica attraverso l'analisi integrata delle tre figure genomiche e il calcolo dell'HRD score (GIS) (Myriad myChoice CDx), oppure mediante la valutazione della perdita di eterozigosità (LOH) (FoundationOne CDx).

In particolare, il test Myriad myChoice CDx, utilizzato negli studi registrativi PRIMA (niraparib) e PAOLA1 (olaparib) – valutando 54.000 SNPs (Single Nucleotide Polimorphisms, SNPs), polimorfismi di singola base di variazione genetica per le cicatrici genomiche – ha mostrato una sensibilità analitica del 95% nella valutazione delle alterazioni patogenetiche nei geni BRCA1-2 e nella determinazione dell'HRD score in una serie di n=561 pazienti affette da HGSOC.

Un'analisi di validazione analitica del test Myriad ha posto il valore "42" come *cut-off* clinico idoneo nella stratificazione delle pazienti portatrici di questa cicatrice molecolare e responsive al trattamento con PARP inibitori.

Il saggio FoundationOne CDx, impiegato nello studio registrativo ARIEL 3 (rucaparib), **è basato sulla valutazione del profilo LOH in un'ampia porzione genomica, oltre all'analisi di 324 geni. In questo caso, il *cut-off* clinico registrato nello studio di validazione è stimato al 16% per discriminare le pazienti sensibili al trattamento con PARP inibitori.**

3. PROFILAZIONE NGS HRD DELL'HGSOC NELLA PRATICA CLINICA

Ad oggi sono **disponibili differenti test** – marcati CE-IVD o CE-IVDR (In Vitro Diagnostic Medical Devices Regulation - EU 2017/146, in vigore dal 22.05.2022) – **in grado di valutare l'HRD score dell'HGSOC,** che si possono suddividere dividono in due tipologie: **(i) pannelli NGS specifici per HRD** (tabella 3 a pag. 6); **(ii) pannelli NGS CGP (Comprehensive Genomic Profiling) completi di algoritmo HRD** (tabella 4 a pag. 6).

Diversi studi hanno confrontato i risultati del test di riferimento Myriad: alcune analisi sono state effettuate nel contesto del nostro SSN. **Il confronto descritto da Roma C. et al. (European Journal of Cancer, 2024)** è stato eseguito con due pannelli NGS CGP completi di algoritmo HRD "TruSight Oncology 500 HRD" e "Oncomine Comprehensive Assay Plus", e con il pannello specifico per HRD "SOPHiA DDM HRD solution". I risultati hanno dimostrato una buona concordanza complessiva con il metodo di riferimento a tre diversi livelli: (a) stato mutazionale BRCA (dal 94.4% al 97.7%); (b) valore di instabilità genomica-GIS (dall'88.2% al 95.3%); (c) stato HRD, ovvero la combinazione tra stato mutazionale BRCA e il valore GIS per ciascun campione (dal 90.4% al 97.6%).

I ricercatori indicano che sono stati osservati alcuni casi discordanti nel rilevamento delle mutazioni BRCA, discordanza dovuta principalmente a una diversa classificazione delle varianti BRCA tra test Myriad e gli altri pannelli. Per garantire l'identificazione di tutte le possibili mutazioni della linea germinale, viene quindi suggerito di verificare i dati di sequenziamento nei casi in cui il punteggio della cicatrice genomica è elevato e non viene segnalata alcuna mutazione BRCA patogenetica. **I ricercatori concludono indicando la fattibilità di utilizzare i pannelli in esame per valutare lo stato di HRD.**

PANNELLI NGS SPECIFICI PER HRD

Produttore	MYRIAD	AMOYDX	QIAGEN	SOPHIA GENETICS
Pannello	Myriad MyChoice CDx	AmoyDx HRD Focus	QIAseq HRD	SOPHIA DDM HRD solution
Numero geni o polimorfismi di singola base (SNPs)	54.000 SNPs	24.000 SNPs	15 geni	28 geni
Geni BRCA	SI	SI	SI	SI
Geni HR	No	No	SI	SI
Marcatori genomici HRD	Genomic Instability Score (GIS): LOH, TAI, LST	Genomic Scar Score (GSS): diversi tipi di alterazioni del numero di copie dei geni	HRD Score (GIS): LOH, TAI, LST	Genomic Integrity Index (GII): flow-pass WGS per misurare le cicatrici genomiche
Stato HRD	Positività HRD → presenza di mutazioni BRCA1/2 *oppure* → GIS ≥ 42 in assenza di mutazioni BRCA1/2	Positività HRD → presenza di mutazioni BRCA1/2 *oppure* → GSS ≥ 50 in assenza di mutazioni BRCA1/2	Positività HRD → presenza di mutazioni BRCA1/2 *oppure* → HRDscore ≥ 50 in assenza di mutazioni BRCA1/2	Positività HRD → presenza di mutazioni BRCA1/2 *oppure* → GII > 0 in assenza di mutazioni BRCA1/2

Fonte: Normanno N., Personal Communication

Tabella 3

PANNELLI NGS CGP (Comprehensive Genomic Profiling) COMPLETI DI ALGORITMO HRD

Produttore	FOUNDATION MEDICINE	ILLUMINA	THERMOFISHER
Pannello	FoundationOne CDx	TruSight Oncology 500 HRD	Oncomine Comprehensive Assay Plus
Numero geni	324	523	517
Geni BRCA	SI	SI	SI
Geni HR	SI	SI	SI
Marcatori genomici HRD	LOH	Genomic Instability Score (GIS): LOH, TAI, LST	Genomic Instability Metrics (GIM): include diversi tipi di alterazioni del numero di copie dei geni non bilanciate
Stato HRD	Positività HRD → presenza di mutazioni BRCA1/2 *oppure* → LOH ≥ 16 in assenza di mutazioni BRCA1/2	Positività HRD → presenza di mutazioni BRCA1/2 *oppure* → GIS ≥ 42 in assenza di mutazioni BRCA1/2	Positività HRD → presenza di mutazioni BRCA1/2 *oppure* → GIM ≥ 16 in assenza di mutazioni BRCA1/2

Fonte: Normanno N., Personal Communication

Tabella 4

Similmente, Fumagalli C. et al. (Pathologica 2022) hanno mostrato una concordanza dell'84.0% e dell'87.8% per i tumori HRD positivi in una serie di n=95 pazienti analizzata con il pannello AmoyDx HRD Focus e precedentemente esternalizzati con il test Myriad per la determinazione dello score HRD. Pur con i limiti sopraindicati sulla classificazione delle varianti BRCA e della necessità di maggior quantità di DNA richiesto dal test AmoyDx, **gli autori indicano l'affidabilità di questo test per la valutazione di HRD nella pratica clinica.**

Allo stesso modo, **Pepe F. et al. (J Clin Pathol, 2023)** hanno effettuato uno studio multicentrico di valutazione analitica delle procedure disponibili in commercio per la valutazione dello score HRD

sfruttando una serie retrospettiva di casi testati attraverso saggio Myriad. Anche in questo caso, seppur con un limitato numero di campioni analizzati, i risultati tra le tre tecnologie impiegate nello studio hanno dimostrato un elevato *rate* di concordanza (>80%), con un significativo aumento (93%) quando i pannelli includevano nel proprio *reference range* le stesse figure genomiche.
Particolare attenzione deve essere posta a percorsi che ottimizzino la fase preanalitica e analitica di gestione del campione biologico, che rappresenta la direzione da perseguire per implementare il test per la valutazione dello score HRD nella pratica clinica delle pazienti affette da HGSOC.
Complessivamente, questi studi di validazione, pur segnalando alcune criticità analitico-diagnostiche che richiedono particolare expertise per la valutazione di questo biomarcatore complesso, indicano la fattibilità di utilizzare i pannelli sopraindicati per valutare lo stato di HRD nella pratica clinica.

4. PROFILAZIONE GENOMICA NGS HRD DELL'HGSOC NELLA PROSPETTIVA DI RICERCA PER IL MIGLIORAMENTO DELLE CURE

Negli ultimi anni, il Laboratorio di Patologia Molecolare della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) ha implementato la valutazione delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, prese in carico sia in istituto sia riferite da istituzioni pubbliche della rete oncologica lombarda che al momento non possiedono la tecnologia e il know-how per l'analisi NGS.
Come già osservato, il test utilizzato negli studi registrativi dei primi due PARP inibitori nel carcinoma ovarico è "Myriad myChoice CDx". Tale pannello di riferimento si caratterizza per l'esternalizzazione dei test (valutazione effettuata solo in laboratori aziendali del produttore). Dal 2021 si è assistito al lancio di kit diagnostici alternativi con loro esecuzione nei laboratori locali, scelta strategica che rappresenta una svolta significativa nell'accessibilità a questi test, la cui validità ed efficacia sono state confrontate con il kit di riferimento in diversi studi (tema trattato nel paragrafo 3 della presente pubblicazione).
Dal 2023 è disponibile il pannello NGS CGP (Comprehensive Genomic Profiling) "TruSight Oncology 500 HRD", che analizza le alterazioni molecolari in più di 500 geni, inclusi il carico mutazionale tumorale (TMB) e l'instabilità dei microsatelliti (MSI). Inoltre, utilizzando l'algoritmo sviluppato da Myriad Genetics, valuta le mutazionI BRCA1-2, identifica le "cicatrici" genomiche (LOH, TAI e LST) e stima il Genomic Instability Score (GIS).
La valutazione delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato ha come obiettivo la caratterizzazione in un'unica soluzione dello stato dei geni BRCA1-2 e di HRD, permettendo alle pazienti di accedere alla terapia personalizzata più efficace, con un miglioramento significativo della sopravvivenza e della qualità di vita.
L'analisi genomica è stata condotta fino ad ora su 184 pazienti, rilevando in 37 casi (20%) varianti patogeniche dei geni BRCA1-2 e 49 casi (27%) BRCA WT e HRD (GIS>42).
L'utilizzo di un pannello NGS CGP per la caratterizzazione del carcinoma ovarico permette – in una prospettiva di ricerca per il miglioramento delle cure – di ottenere un volume di informazioni significativamente più ampio, che comprende dati su biomarcatori predittivi valutati in studi clinici sperimentali (come indicato in figura 2 a pag. 8), per quanto riguarda le pazienti affette da HGSOC (barra blu) e da carcinoma a cellule chiare (barra arancione).
Tra questi biomarcatori è di particolare rilievo l'amplificazione del gene CCNE1, che rappresenta un'alterazione genomica correlata a un farmaco attualmente disponibile in studi clinici sperimentali, oltre alla mutazione PIK3CA.

PROFILAZIONE HRD DELL'HGSOC NELLA PROSPETTIVA DI RICERCA: BIOMARCATORI PREDITTIVI VALUTATI CON PANNELLO NGS CGP

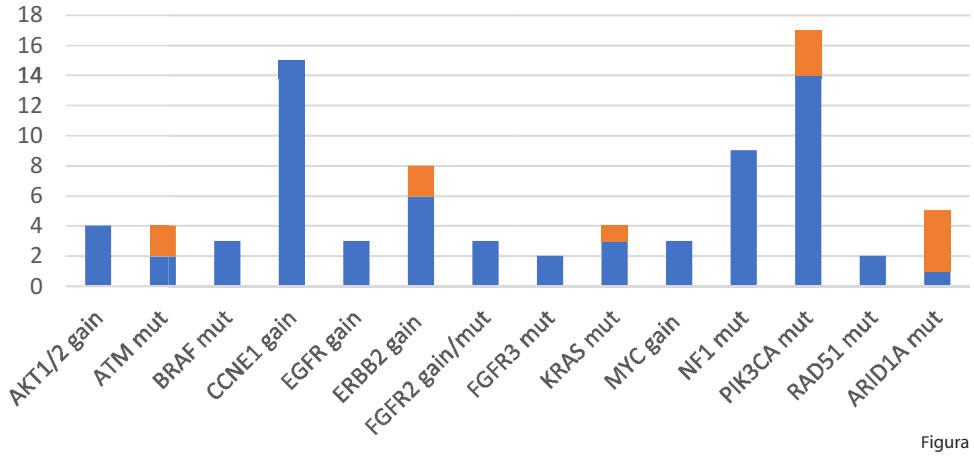


Figura 2

5. COSTI DELLA PROFILAZIONE NGS HRD DELL'HGSOC NELLA PRATICA CLINICA

Per quanto riguarda gli aspetti economici, nel 2020 il Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI) ha effettuato l'analisi dei costi della profilazione del NSCLC (non-small-cell lung cancer) nella pratica clinica, rilevati su 774 pazienti in ospedali italiani. **Tale costo pari a 1.150 euro** (Pinto C. et al, GMI - Economia Sanitaria 2021), è stato recepito come tariffa nel Decreto relativo alla profilazione NGS dell'Adenocarcinoma del Polmone (DM MinSal 30.09.22).

In particolare, **lo studio ha considerato sia i costi dell'attività diagnostica** (personale per il tempo dedicato; materiali di consumo utilizzati; acquisto e manutenzione dei macchinari necessari) sia i **costi di struttura**, che prevedono l'incremento del 20% di quelli diagnostici secondo valori riportati nella letteratura scientifica (non essendovi un dato italiano validato).

In riferimento alla disponibilità di farmaci rimborsati da AIFA (PARP inibitori) per HGSOC prescrivibili solo in presenza di test con finalità diagnostiche, il GMI ha analizzato nel 2024 i costi di tale profilazione nella pratica clinica, con la stessa metodologia utilizzata per il NSCLC.

Alcuni studi, effettuati nell'ambito del nostro SSN, hanno confrontato i risultati del test di riferimento Myriad MyChoice CDx con altri pannelli disponibili sul mercato (paragrafo 3 della presente pubblicazione), indicando la fattibilità di utilizzare tali pannelli per valutare lo stato di HRD nella pratica clinica: due test NGS specifici per HRD ("AmoyDx HRD Focus" e "SOPHiA DDM HRD Solution") e tre NGS CGP completi di algoritmo HRD ("TruSight Oncology 500 HRD" e "Oncomine Comprehensive Assay Plus", quest'ultimo disponibile con i moduli solo DNA oppure DNA+RNA). La presente analisi economica, con il supporto di un qualificato panel di laboratori (rispondenti ai requisiti previsti dai DM MinSal 30.12.21 e DM MinSal 30.05.23), si è quindi focalizzata sui pannelli sopra indicati.

Bisogna ricordare che nella presente analisi economica, anche su indicazione dei laboratori partecipanti, non sono stati inseriti i due pannelli approvati da FDA negli studi registrativi, quali *companion diagnostic* dei PARP inibitori per la valutazione dell'HRD: Myriad myChoice CDx e FoundationOne CDx, che si caratterizzano per l'esternalizzazione dei test, con valutazione effettuata solo in laboratori autorizzati.

Tale scelta è motivata da obiettivi di politica sanitaria: (i) l'importanza che i test genomici siano fatti internamente per lo sviluppo di competenze locali (soprattutto per un biomarcatore complesso come HRD) e garantire conseguentemente il dialogo multidisciplinare; (ii) difficoltà nel determinare i costi analitici della profilazione per un servizio esternalizzato.

Comunque, determinata una tariffa per la profilazione specifica, potrebbe essere interessante (in aree con minor know-how laboratoristico specifico) la partecipazione delle aziende fornitrici di test esternalizzati a gare pubbliche per una quota parte del fabbisogno, con ribassi rispetto alla tariffa determinata: il risparmio dovrà essere reinvestito dalle Regioni/Ospedali in attività di formazione del personale delle Anatomie Patologiche per successivi sviluppi.

COSTI PROFILAZIONE NGS HRD DELL'HGSOC (valori in euro)

PANNELLI	AmoyDx HRD Focus	SOPHIA DDM HRD Solution	Oncomine Comp. Assay Plus	Oncomine Comp. Assay Plus	TruSight Oncology 500 HRD
CARATTERISTICHE	24000 SNPs	28 GENI	CGP 517 GENI (solo modulo DNA)	CGP 517 GENI (moduli DNA+RNA)	CGP 523 GENI (moduli DNA+RNA)
COSTI DIAGNOSTICI	1.162	1.223	912	1.512	1.502
COSTI DI STRUTTURA (incremento 20% costi diagnostici)	232	245	182	302	300
TOTALE COSTI	1.394	1.468	1.094	1.814	1.802

Tabella 5

L'analisi economica della profilazione NGS HRD dell'HGSOC nella pratica clinica ha evidenziato **costi dell'attività diagnostica variabili da 912 euro a 1.512 euro e i costi totali (compresi quelli di struttura) da 1.094 euro a 1.814 euro** (tabella 5).
Il costo più basso è relativo al pannello NGS CGP Oncomine Comprehensive Assay Plus, nella versione con il solo modulo per la valutazione del DNA (le cui alterazioni genomiche caratterizzano il carcinoma ovarico avanzato), con un costo totale pari a 1.094 euro. A livello intermedio si collocano i due pannelli NGS specifici per HRD, con un costo totale pari a 1.394 e 1.468 euro.

Per una valutazione complessiva dell'attuale scenario relativo alla profilazione NGS HRD dell'HGSOC – accanto all'approccio clinico/diagnostico e alla stima dei costi specifici – è stato considerato anche il Nomenclatore LEA (DM 23.06.23), entrato poi in vigore il 30.12.24 (DM 25.11.24). In particolare, la tariffa massima indicata per l'analisi di sequenze geniche ad ampio spettro (codice G1.47) pari a 1.350 euro: seppur non specifica per l'Oncologia, rappresenta un riferimento per la tariffazione in questo ambito.

COSTI PROFILAZIONE NGS HRD DELL'HGSOC (valori in euro)
TARIFFA PARI A 1.350 EURO

PANNELLI	AmoyDx HRD Focus		SOPHIA DDM HRD Solution		Oncomine Comp. Assay Plus	
CARATTERISTICHE	24000 SNPs		28 GENI		CGP 517 GENI (solo modulo DNA)	
COSTI DIAGNOSTICI		1.162		1.223		912
COSTI DI STRUTTURA (incremento % costi diagnostici)	16%	186	10%	122	20%	182
TOTALE COSTI		1.348		1.345		1.094

Tabella 6

In questa prospettiva la valutazione di un biomarcatore complesso come l'HRD per HGSOC è possibile – con tre pannelli (per due dei quali l'incremento dei costi di struttura varia dal 10% al 16%, anziché il 20% come da letteratura, comunque in un range accettabile) – **con una tariffa di 1.350 euro** (tabella 6).

Per quanto riguarda la profilazione NGS HRD CGP (Comprehensive Genomic Profiling) dell'Ovaio questa consente di valutare il profilo genomico completo (inclusi il carico mutazionale tumorale - TMB e l'instabilità dei microsatelliti - MSI) e di ottenere quindi informazioni, oltre a quelle specifiche relative all'HRD, anche sui biomarcatori predittivi valutati in studi clinici sperimentali.
L'utilizzo della profilazione NGS CGP è indicato nei centri di ricerca e nell'ambito della valutazione dei Molecular Tumor Board (MTB).
La presente analisi economica con i pannelli NGS CGP Oncomine (con moduli DNA+RNA, che analizza 517 geni) e TruSight Oncology 500 HRD (che analizza 523 geni) ha stimato costi complessivi (diagnostica+struttura) pari rispettivamente a 1.814 e 1.802 euro.
Viene quindi confermata la valutazione economica della profilazione NGS CGP pari a circa 1.850 euro (Pinto et al - GMI, Economia Sanitaria 2021, effettuata con pannello da 324 geni) **e la tendenza** (già sottolineata in altre pubblicazioni GMI) **che caratterizza lo sviluppo tecnologico NGS con l'incremento progressivo delle mutazioni testate ad invarianza di costo.**

La presente analisi ha evidenziato che è possibile la profilazione NGS HRD dell'HGSOC nella pratica clinica con costi pari a 1.350 euro con l'obiettivo di garantire – prima con un Fondo dedicato e poi con l'inserimento nei LEA – **a tutte le pazienti sul territorio nazionale accesso a questo test genomico e conseguente cura con terapia appropriata.**

740 Pazienti affette da HGSOC (il 37% dei 2.000 casi stimati, utilizzando la tariffa di 1.350 euro) potrebbero effettuare da subito il test di profilazione NGS HRD utilizzando le risorse già disponibili previste dal Fondo di 1 milione di euro (Legge 213/23).

Il Documento è stato redatto dal Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI) con il coordinamento di Economia Sanitaria srl

Provenienza: non commissionato, non sottoposto a peer-review.
1a Edizione giugno 2024; 2a Edizione maggio 2025
Copyright: © 2024 Economia Sanitaria srl, Monza (Italy)
E-mail: g.ravasio@economiasanitaria.it
Testata: "Economia & Politica del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie"
Registrazione: Tribunale di Milano n° 201 del 05/04/1997
Direttore Responsabile: Giovanni Ravasio
Editore: Economia Sanitaria srl - Via Medici, 39 - 20900 Monza (MB)

BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia, 2024 AIOM-AIRTUM
   https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2024/12/2024_NDC-def.pdf

2. Mosele MF, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with advanced cancer in 2024: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group
   Ann Oncol. 2024 Jul;35(7):588-606
   https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(24)00111-X/fulltext

3. Mangogna A, et al. Homologous Recombination Deficiency in Ovarian Cancer: from the Biological Rationale to Current Diagnostic Approaches
   J. Pers. Med. 2023, 13, 284.
   https://doi.org/10.3390/jpm13020284

4. Gruppo Roma C et al, Harmonization of homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer: Results from the MITO16A/MaNGO-OV2 trial.
   Eur. J. Cancer 2024 Jul; (206) 114127
   https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114127

5. Fumagalli C et al. In-House Testing for Homologous Recombination Repair Deficiency (HRD) Testing in Ovarian Carcinoma: A Feasibility Study Comparing AmoyDx HRD Focus Panel with Myriad MyChoiceCDx Assay.
   Pathologica 2022, 114, 288-294.
   https://doi.org/10.32074/1591-951X-791

6. Pepe F et al,In-house homologous recombination deficiency testing in ovarian cancer: a multi-institutional Italian pilot study.
   J Clin Pathol. 2023; 0:1-8
   https://doi.org/10.1136/jcp-2023-208852

7. Pinto C, et al. Economia Sanitaria 2021. Profilazione genomica del NSCLC: confronto costi tra metodiche standard e test NGS. (Gruppo Multidisciplinare Innovatività - GMI)
   http://www.economiasanitaria.it/_primopiano/GMI-Profilazione_Genomica_NSCLC.pdf

8. Decreto Ministero Salute 30.09.22 (GU n. 253 del 28.10.2022). Riparto del fondo per il potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza.
   https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/10/28/253/sg/pdf

9. Decreto Ministero Salute 30.12.21 (GU n. 50 del 01.03.2022). Ripartizione dell'incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del Servizio sanitario nazionale.
   https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2022/03/01/50/sg/pdf

10. Decreto Ministero Salute 30.05.23 (GU n. 190 del 16.08.2023). Istituzione dei Molecular Tumor Board (MTB) e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa NGS
    https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2023/08/16/190/sg/pdf

11. Decreto Ministero Salute 25.11.24 (GU n. 302 del 27.12.24). Definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica.
    https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2024&codLeg=104476&parte=1%20&serie=null