

## Incremento del Fondo Test NGS nell'ambito di un uso razionale delle risorse nell'Oncologia di Precisione

Carmine Pinto,<sup>1,6</sup> Nicola Normanno,<sup>2,6</sup>

Claudio Jommi,<sup>3,6</sup> Giancarlo Pruneri,<sup>4,6</sup> Giovanni Ravasio<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Presidente FICOG - Federation of Italian Cooperative Oncology Groups e  
Direttore Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio-Emilia

<sup>2</sup>Direttore Dipartimento Ricerca Traslazionale - Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

<sup>3</sup>Professore di Economia Aziendale, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale, Novara

<sup>4</sup>Direttore Dipartimento Patologia Diagnostica e Laboratorio - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

<sup>5</sup>Direttore Economia Sanitaria

<sup>6</sup>Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI)

Gli Autori ringraziano per il contributo contribuito all'analisi e al confronto sui temi:

Patrizia Popoli (Dir. Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica Farmaci - Istituto Superiore Sanità, Presidente CTS-AIFA)

Mauro Biffoni (Dir. Dipartimento Oncologia e Medicina Molecolare - Istituto Superiore Sanità, Componente CTS-AIFA e CPR-AIFA)

Anna Maria Marata (Componente CTS-AIFA)

Luigi Cavanna (Presidente CIPOMO - Collegio Italiano dei Primari Oncologi Medici Ospedalieri)

Filippo Fraggetta (Presidente Eletto SIAPEC - Società Italiana Anatomia Patologica)

Francesco De Lorenzo (Presidente F.A.V.O)

Valeria Fava (Responsabile coordinamento politiche della salute - Cittadinanzattiva)

Romano Danesi (Direttore UO Farmacologia Clinica e Farmacogenetica - AOU Pisana)

Lucia Magnano (Area Farmaco e Dispositivi Medici, Regione Emilia-Romagna)

*La Medicina di Precisione in Oncologia, con l'identificazione delle alterazioni molecolari coinvolte nello sviluppo delle neoplasie, permette di trattare i pazienti con terapie personalizzate. In questo scenario in grande evoluzione, l'utilizzo della tecnologia "Next-Generation Sequencing" (NGS) è prioritario in alcuni tumori in quanto consente, rispetto alle metodiche standard, la valutazione contemporanea di diverse alterazioni, individuandone alcune recentemente caratterizzate che difficilmente potrebbero essere rilevate con altri test.*

*Il presente Documento redatto dal Gruppo Multidisciplinare Innovatività (GMI) – a seguito di un momento di confronto e condivisione tra attori che giocano un ruolo chiave in questo percorso – partendo dall'analisi dello stato dell'arte dell'Oncologia di Precisione ne ha delineato alcune priorità di implementazione per un uso razionale delle risorse (con proposte operative) in un Evento Istituzionale, con il contributo di Parlamentari, Consiglieri Regionali, Rappresentanti Commissioni AIFA, delle Società Scientifiche e delle Associazioni Pazienti. Uso razionale delle risorse: (i) a fronte della necessità di incrementare il Fondo per valutare con NGS tutti i casi identificati dalle Linee Guida nazionali e internazionali; (ii) la possibilità di sensibili risparmi con l'approvazione del Nomenclatore Tariffario nazionale in valutazione con l'inserimento però di tariffe differenziate per i diversi test NGS in Oncologia (proposte GMI, coerenti con i reali costi di produzione), rispetto a quelle regionali più elevate deliberate qualche anno fa (in riferimento ai costi delle tecnologie del periodo); (iii) una più efficiente gestione economica delle Reti laboratoristiche attraverso il recepimento degli adeguati requisiti (strutturali, organizzati, professionali, tecnologici, di accreditamento), delle indicazioni della Comunità Scientifica e dei valori di soglia minima di campioni da analizzare indicati dal Decreto del Ministero della Salute "Ripartizione dell'incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del SSN", azioni tendenti a concentrare le risorse pubbliche in un numero qualificato di centri.*

*Proposte operative al fine di poter recuperare il gap esistente (in Italia soltanto il 2% di tutte le analisi di patologia molecolare viene attualmente eseguito con NGS a fronte di una media europea del 10%) e garantire a tutti i cittadini sul territorio nazionale equità e accesso ai test di profilazione e conseguente cura con la terapia appropriata.*

Tabella di ripartizione fondi

| Regioni               | Popolazione 2021  | Numero casi stimati di Tumore al Polmone | Numero casi stimati di adenocarcinoma | Numero casi stimati M+ | Casi trattabili in base ai fondi disponibili | Ripartizione annuale fondi (euro) |
|-----------------------|-------------------|--|---------------------------------------|------------------------|--|-----------------------------------|
| Piemonte              | 4.274.945         | 3.450                                    | 1.380                                 | 828                    | 365  | 419.198                           |
| Valle d'Aosta         | 124.089           | 100                                      | 40                                    | 24                     | 11   | 12.152                            |
| Lombardia             | 9.981.554         | 7.350                                    | 2.940                                 | 1.764                  | 777  | 893.074                           |
| Veneto                | 4.869.830         | 3.250                                    | 1.300                                 | 780                    | 343  | 394.897                           |
| Friuli-Venezia Giulia | 1.201.510         | 950                                      | 380                                   | 228                    | 100  | 115.431                           |
| Liguria               | 1.518.495         | 1.350                                    | 540                                   | 324                    | 143  | 164.034                           |
| Emilia-Romagna        | 4.438.937         | 3.500                                    | 1.400                                 | 840                    | 370  | 425.273                           |
| Toscana               | 3.692.865         | 2.900                                    | 1.160                                 | 696                    | 306  | 352.369                           |
| Umbria                | 865.452           | 700                                      | 280                                   | 168                    | 74   | 85.055                            |
| Marche                | 1.498.236         | 1.200                                    | 480                                   | 288                    | 127  | 145.808                           |
| Lazio                 | 5.730.399         | 4.150                                    | 1.660                                 | 996                    | 438  | 504.253                           |
| Abruzzo               | 1.281.012         | 850                                      | 340                                   | 204                    | 90   | 103.281                           |
| Molise                | 294.294           | 200                                      | 80                                    | 48                     | 21   | 24.301                            |
| Campania              | 5.624.260         | 3.500                                    | 1.400                                 | 840                    | 370  | 425.273                           |
| Puglia                | 3.933.777         | 2.450                                    | 980                                   | 588                    | 259  | 297.691                           |
| Basilicata            | 545.130           | 300                                      | 120                                   | 72                     | 32   | 36.452                            |
| Calabria              | 1.860.601         | 1.000                                    | 400                                   | 240                    | 106  | 121.507                           |
| Sicilia               | 4.833.705         | 2.900                                    | 1.160                                 | 696                    | 306  | 352.369                           |
| Sardegna              | 1.590.044         | 1.050                                    | 420                                   | 252                    | 111  | 127.582                           |
| <b>Totale</b>         | <b>58.159.135</b> | <b>41.150</b>                            | <b>16.460</b>                         | <b>9.876</b>           | <b>4.348</b>                                 | <b>5.000.000</b>                  |

Per la popolazione italiana la fonte è ISTAT

Per la stima dei casi di tumore la fonte è: Rapporto AIOM-AIRTUM: "I numeri del cancro in Italia 2021".

Tabella 1

**1. INCREMENTO FONDO TEST NGS.** È stato pubblicato nella GU n. 253 del 28.10.2022 il Decreto Ministero della Salute di riparto del "Fondo per test NGS con una dotazione pari a 5 milioni di euro per ciascuno degli anni 2022 e 2023" (riferimento art. 1, commi 684, 685, 686 legge 30 dicembre 2021, n.234) recentemente recepito dalla Conferenza Stato-Regioni.<sup>1</sup>

Si tratta di un primo importante passo. **Il Fondo attuale permette però di valutare solo 4.348 pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone rispetto ai 16.460 casi stimati per questa neoplasia<sup>2,3</sup>** (tabella 1), con un costo per la profilazione con NGS (indicato nel Decreto di riparto, *Pinto et al, Economia Sanitaria 2021<sup>4</sup>*) di € 1.150 rispetto a € 1.780 per le metodiche standard. Secondo le raccomandazioni 2020 di impiego NGS nella pratica clinica di ESMO (European Society for Medical Oncology)<sup>5</sup> si devono aggiungere i 136 casi di colangiocarcinoma avanzato stimati nel nostro Paese.

Inoltre, si dovrebbero testare (come indicato da NGS-ESMO 2020<sup>5</sup> e Documento ISS-FICOG "Test molecolari e Terapie target in Oncologia" 2021<sup>6</sup>) anche i 10.000 casi circa di tumore avanzato di altre sedi non suscettibili di trattamenti efficaci oltre la terza linea di terapia e dei carcinomi di origine ignota (Cancer of Unknown Primary - CUP), per i quali è necessaria una profilazione estesa NGS (Comprehensive Genomic Profiling-CGP) con un costo di 1.850 euro per test (*Pinto et al, Economia Sanitaria 2021<sup>4</sup>*), inferiore alle due sole tariffe pubblicate dalle Regioni per NGS (voce C, tabella 3 a pag. 4).

**Per valutare quindi annualmente con NGS i 26.600 pazienti identificati è necessario un finanziamento complessivo del Fondo di circa 37,5 milioni di euro con un incremento di 32,5 milioni di euro dell'attuale dotazione** (proposta incremento Fondo test NGS, tabella 2 a pag. 3).

**Un adeguato Fondo NGS è condizione importante per poter recuperare il gap evidenziato da ricerche a livello europeo, come quella condotta da IQN Path, ECPC ed EFPIA (2021)<sup>7</sup>: in Italia soltanto il 2% di tutte le analisi di patologia molecolare viene attualmente eseguito con NGS a fronte di una media europea del 10%, con forti disparità di accesso tra le diverse Regioni, con quelle meridionali che presentano maggiori criticità.**

| <b>Proposta Fondo Test NGS in Oncologia (dal 2023)</b>                 |               |                     |                      |
|--|---------------|---------------------|----------------------|
| <b>Neoplasia</b>   | <b>Casi</b>   | <b>Costo Test *</b> | <b>Finanziamento</b> |
| <b>Adenocarcinoma (Polmone)</b><br>(Pazienti con profilazione NGS) (a) | 16.460        | 1.150 €             | 18.929.000 €         |
| <b>Colangiocarcinoma</b><br>(Pazienti con profilazione NGS) (a)        | 136           | 1.150 €             | 156.400 €            |
| <b>Totale Pazienti</b><br>(con profilazione NGS) (a)                   | <b>16.596</b> |                     | <b>19.085.400 €</b>  |
| <b>Altri Tumori</b><br>(Pazienti con profilazione NGS-estesa) (b)      | 10.000        | 1.850 €             | 18.500.000 €         |
| <b>Totale Pazienti</b>   | <b>26.596</b> |                     | <b>37.585.400 €</b>  |

(a) Raccomandazioni impiego NGS Esmo (European Society for Medical Oncology) 2020, casi per i quali è necessaria una profilazione secondo criteri Decreto Ministero della Salute (GU n. 253 del 28.10.2022).

(b) Tumori avanzati di altre sedi non suscettibili di trattamenti efficaci oltre la terza linea di terapia e carcinomi di origine ignota (CUP): secondo le Raccomandazioni impiego NGS Esmo (European Society for Medical Oncology) 2020 si tratta di casi per i quali è necessaria una profilazione estesa (Comprehensive Genomic Profiling-CGP). Profilazione di competenza dei MTB (Molecular Tumor Board) la cui norma di istituzione è al vaglio della Conferenza Stato-Regioni

\* Pinto et al, Economia Sanitaria 2021

Tabella 2

Non è nota l'entità attuale di forme di finanziamento diretto o indiretto dei test NGS a livello regionale e quanto quindi il fondo vada effettivamente a sostituire risorse già impiegate: situazione questa che ridurrebbe di fatto l'impatto economico della presente richiesta che assicura però, con la codifica per i test di biologia molecolare in Oncologia (attualmente non previsti dai LEA), l'identificazione delle risorse destinate ai pazienti oncologi.

**2. AGGIORNAMENTO TARIFFARIO LEA.** Risale a quasi 10 anni fa il Nomenclatore nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale attualmente in vigore (GU n. 8 del 28.01.2013), che non indica tariffe specifiche per le singole alterazioni ma prestazioni riconducibili alla profilazione genomica, quali: (i) Analisi di mutazione del DNA; (ii) Analisi di segmenti di DNA mediante sequenziamento; (iii) Estrazione di DNA o di RNA; (iv) Conservazione di campioni di DNA o di RNA.

**In questi anni, nelle Regioni sono state differentemente considerate tali prestazioni, moltiplicando in modo diverso le tariffe correlate (mediante attribuzione diversa di pesi), dando così origine a una sorta di "giungla tariffaria"** con forti variazioni: ad esempio, da € 272,65 a € 1.051,68 per la valutazione delle mutazioni EGFR; da € 196,74 a € 739,74 per la valutazione delle mutazioni del gene KRAS (voci A-B, tabella 3 a pag. 4).

Un altro caso emblematico della necessità di un approccio coordinato e razionale nella tariffazione della profilazione genomica in Oncologia è quello per i test NGS relativi alle mutazioni di **BRCA1 e BRCA2**. **Per tali alterazioni (che sono generalmente analizzate con piccoli pannelli dedicati) sono state deliberate qualche anno fa (in riferimento ai costi delle tecnologie del periodo) delle tariffe regionali molto elevate, attualmente non coerenti con i costi di produzione di tali test: da € 1.800 a € 2.438** (voce D, tabella 3 a pag. 4).

Quanto sopra riportato rende quindi urgente l'approvazione di un Nomenclatore nazionale al fine di uniformare tali tariffe, garantendo conseguentemente a tutti i cittadini equità e accesso ai test di profilazione genomica e ai farmaci interessati dalle alterazioni identificate.

La proposta del nuovo Tariffario Nazionale (All. 4 DPCM LEA 12.03.2017)<sup>8</sup>, datata 29 dicembre 2021, espunta nella riunione del 28.09.22 dalla Conferenza Stato-Regioni per ulteriori approfondimenti, pur comprendendo tariffe specifiche per le singole alterazioni genomiche, necessita di alcuni aggiustamenti (proposta aggiornamento nella tabella 4 a pag.5):

- **l'inserimento di tariffe differenziate per i diversi test NGS in Oncologia (coerenti con i costi di produzione), poiché nell'attuale versione sono previsti codici di riferimento esclusivamente per la Genetica medica;**
- **l'introduzione di alcuni test già di impiego clinico (relativi a farmaci rimborsati dal SSN o disponibili con altri accessi).**

**L'inserimento di codici specifici per i test di biologia molecolare in Oncologia permetterebbe di quantificarne la specifica spesa sostenuta dal SSN e di attivare azioni di corretta programmazione, pianificazione e controllo.** Inoltre, in riferimento alle tempistiche non adeguate di aggiornamento del tariffario, deve essere attivato un "percorso virtuoso con un approccio dinamico di aggiornamento" (automatico o con cadenza massima trimestrale), che coinvolga AIFA-Ministero della Salute e Regioni.

#### TARIFE REGIONALI/OSPEDALIERE PER LA PROFILAZIONE GENOMICA IN ONCOLOGIA

| TARIFFA  |                    | METODOLOGIA DI CALCOLO |                     |                   |                           |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
|--|--------------------|------------------------|---------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|------|---------------------|--------------------|--------------------|------|---------------------|--------------------|
| (A) TARIFFE EGFR   | TOTALE PRESTAZIONI | CODICE REGIONALE       | CODICE PRESTAZIONE  | PESO              | TARIFFA PRESTAZIONE       | TOTALE PRESTAZIONE | CODICE PRESTAZIONE | PESO | TARIFFA PRESTAZIONE | TOTALE PRESTAZIONE | CODICE PRESTAZIONE | PESO | TARIFFA PRESTAZIONE | TOTALE PRESTAZIONE |
| Tariffa Osp. 1 - Regione A   | 272,65 €           |                        | 91.29.3             | 4                 | 56,80 €                   | 227,20 €           | 91.36.5            | 1    | 45,45 € (c)         | 45,45 €            |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Osp. 2 - Regione A   | 513,36 €           |                        | 91.30.3             | 3                 | 155,97 €                  | 467,91 €           | 91.36.5            | 1    | 45,45 € (c)         | 45,45 €            |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Regione B  | 688,00 €           | EGFR                   | 91.30.3_2           | 5                 | 137,60 € (a)              | 688,00 €           |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Osp. - Regione C   | 820,39 €           |                        | 91.30.3_2           | 5                 | 155,97 €                  | 779,85 €           | 91.36.1            | 1    | 40,54 €             | 40,54 €            |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Regione D  | 830,74 €           | 91.2A.6                |                     |                   |                           |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Osp. - Regione E   | 1.051,67 €         |                        | 91.30.3_2           | 6                 | 155,97 €                  | 935,82 €           | 91.36.5            | 1    | 59,05 €             | 59,05 €            | 91.29.3            | 1    | 56,80 €             | 56,80 €            |
| (B) TARIFFE KRAS   | TOTALE PRESTAZIONI | CODICE REGIONALE       | CODICE PRESTAZIONE  | PESO              | TARIFFA PRESTAZIONE       | TOTALE PRESTAZIONE | CODICE PRESTAZIONE | PESO | TARIFFA PRESTAZIONE | TOTALE PRESTAZIONE | CODICE PRESTAZIONE | PESO | TARIFFA PRESTAZIONE | TOTALE PRESTAZIONE |
| Tariffa Regione D  | 196,74 €           | 91.2A.1                |                     |                   |                           |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Osp. 1 - Regione A   | 272,65 €           |                        | 91.29.3             | 4                 | 56,80 €                   | 227,20 €           | 91.36.5            | 1    | 45,45 € (c)         | 45,45 €            |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Osp. 2 - Regione A   | 357,39 €           |                        | 91.30.3             | 2                 | 155,97 €                  | 311,94 €           | 91.36.5            | 1    | 45,45 € (c)         | 45,45 €            |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Regione B  | 550,40 €           | KRAS                   | 91.30.3_2           | 4                 | 137,60 € (a)              | 550,40 €           |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Osp. - Regione C   | 664,42 €           |                        | 91.30.3_2           | 4                 | 155,97 €                  | 623,88 €           | 91.36.1            | 1    | 40,54 €             | 40,54 €            |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Osp. - Regione E   | 739,73 €           |                        | 91.30.3_2           | 4                 | 155,97 €                  | 623,88 €           | 91.36.5            | 1    | 59,05 €             | 59,05 €            | 91.29.3            | 1    | 56,80 €             | 56,80 €            |
| (C) TARIFFE NGS  | TOTALE PRESTAZIONI | CODICE REGIONALE       | CODICE PRESTAZIONE  | PESO              | TARIFFA PRESTAZIONE       | TOTALE PRESTAZIONE | CODICE PRESTAZIONE | PESO | TARIFFA PRESTAZIONE | TOTALE PRESTAZIONE |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Regione B  | 2.014,00 €         | SEQGEN                 | 91.29.4_0           | 19                | 106,00 € (d)              | 2.014,00 €         |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Regione D  | 2.072,74 €         | 91.29.7                |                     |                   |                           |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| (D) TARIFFE NGS BRCA 1-2   | TOTALE PRESTAZIONI | CODICE REGIONALE       | CODICE PRESTAZIONE  | PESO              | TARIFFA PRESTAZIONE       | TOTALE PRESTAZIONE | CODICE PRESTAZIONE | PESO | TARIFFA PRESTAZIONE | TOTALE PRESTAZIONE |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Regione B  | 2.438,00 €         | BRCA1/2                | 91.30.3_2           | 23                | 106,00 € (b)              | 2.438,00 €         |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| Tariffa Regione D  | 1.800,00 €         | 91.29.1                |                     |                   |                           |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| TARIFFARIO NAZIONALE 2013: DESCRIZIONE PRESTAZIONI   |                    |                        | CODICE PRESTAZIONI  | TARIFFE NAZIONALI | TARIFFE REGIONALI RIDOTTE |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| ANALISI DI MUTAZIONE DEL DNA<br>Con reazione polimerasica a catena e elettroforesi                                       |                    |                        | 91.29.3             | 56,80 €           |                           |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| ANALISI DI MUTAZIONE DEL DNA<br>Con reazione polimerasica a catena e ibridazione con sonde non radiomarcate              |                    |                        | 91.29.4_0           | 120,08 €          | (d)                       |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO<br>(Blocchi di circa 400 bp)  |                    |                        | 91.30.3 = 91.30.3_2 | 155,97 €          | (a)(b)                    |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| CONSERVAZIONE DI CAMPIONI DI DNA O DI RNA  |                    |                        | 91.36.1             | 40,54 €           |                           |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |
| ESTRAZIONE DI DNA O DI RNA (nucleare o mitocondriale)<br>Da sangue periferico, tessuti, colture cellulari, villi coriali |                    |                        | 91.36.5             | 59,05 €           | (c)                       |                    |                    |      |                     |                    |                    |      |                     |                    |

Nelle diverse Regioni (Ospedali) sono state differentemente considerate le prestazioni indicate nel Nomenclatore 2013, moltiplicando in modo diverso le tariffe correlate (mediante attribuzione diversa di pesi), talvolta riducendo il valore di riferimento delle tariffe nazionali specifiche.

Tabella 3

### Proposta Aggiornamento TARIFFE PROFILAZIONE GENOMICA in Oncologia

Proposta formulata in relazione ai test per alterazioni molecolari correlati a farmaci rimborsati dal SSN o disponibili con altri accessi nell'ambito del Tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale (ALLEGATO 4 DPCM LEA 12.03.2017) espunto nella riunione del 28.09.22 dalla Conferenza Stato-Regioni per ulteriori approfondimenti

| NEOPLASIA   | ALTERAZIONI MOLECOLARI                   | Farmaci rimborsati dal SSN  | Farmaci altri accessi (1) | CODICE   | TARIFFA    |
|---|--|---|---------------------------|--|------------|
| CARCINOMA POLMONE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC)   | PD-L1                                    | Pembrolizumab, Nivolumab, Atezolizumab, Cemiplimab, Durvalumab              |                           | 91.41.B  | 61,25 €    |
|   | EGFR                                     | Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Osimertinib                                 |                           | NGS<br>Tariffa Fondo<br>(GU n. 253 del 28.10.22)                     | 1.150,00 € |
|   | ALK                                      | Crizotinib, Ceritinib, Alectinib  |                           |  |            |
|   | ROS1                                     | Crizotinib, Entrectinib   |                           |  |            |
|   | BRAF                                     | Dabrafenib+Trametinib   |                           |  |            |
|   | NTRK                                     | Larotrectinib, Entrectinib  |                           |  |            |
|   | RET                                      | Selpercatinib, Pralsetinib  |                           |  |            |
|   | MET ex14                                 |   | Tepotinib, Capmatinib     |  |            |
| KRAS G12C   |  | Sotorasib, Adagrasib  |                           |  |            |
|   | HER2 Mutazioni                           |   | Trastuzumab deruxtecan    |  |            |
| COLANGIO-CARCINOMA  | FGFR2                                    | Pemigatinib   |                           | NGS Tariffa Fondo<br>(GU n. 253 del 28.10.22)                        | 1.150,00 € |
|   | BRAF                                     |   | Dabrafenib+Trametinib     |  |            |
|   | PD-L1                                    |   | CDD/GEM+Durvalumab        | 91.41.B  | 61,25 €    |
| CARCINOMA MAMMARIO  | HER2 Ampl.                               | Trastuzumab, Pertuzumab, TDM1, Lapatinib, Tucatinib                         | Trastuzumab deruxtecan    | 91.60.A  | 151,30 €   |
|   | PI3KCA                                   | Alpelisib   |                           | Metodica non NGS   | 151,60 €   |
|   | BRCA 1-2                                 | Olaparib<br>Talazoparib   |                           | NGS BRCA   | 830,00 €   |
| CARCINOMA STOMACO   | HER2 Ampl.                               | Trastuzumab   |                           | 91.60.A  | 151,30 €   |
|   | PD-L1                                    | FOLFOX+Nivolumab  |                           | 91.41.B  | 61,25 €    |
| CARCINOMA COLON-RETTO   | RAS                                      | K-RAS   |                           | 91.60.3  | 98,95 €    |
|   |  | N-RAS   | Cetuximab, Panitumumab    | 91.60.3  | 98,95 €    |
|   |  | H-RAS   |                           | 91.60.4  | 151,30 €   |
|   | BRAF                                     | Encorafenib+Cetuximab   |                           | 91.60.6  | 151,30 €   |
|   | HER2 Ampl.                               |   | Trastuzumab+Lapatinib     | 91.60.A  | 151,30 €   |
|   | MSI                                      | Pembrolizumab, Nivolumab+Ipilimumab   |                           | 91.60.7  | 151,60 €   |
| MELANOMA  | PD-L1                                    | Nivolumab+Ipilimumab  |                           | 91.41.B  | 61,25 €    |
|   | BRAF                                     | Dabrafenib+Trametinib<br>Vemurafenib+Cobimetinib<br>Encorafenib+Binimetinib |                           | 91.60.6  | 151,30 €   |
|   | cKit                                     |   | Imatinib                  | 91.60.8  | 151,30 €   |
| CARCINOMA OVAIO   | BRCA 1-2                                 | Olaparib,<br>Olaparib+Bevacizumab   |                           | NGS BRCA   | 830,00 €   |
|   | BRCA 1-2 e HRD                           | Olaparib,<br>Olaparib+Bevacizumab   |                           | NGS Profilazione Estesa (2)<br>(Comprehensive Genomic Profiling-CGP) | 1.850,00 € |
| CARCINOMA PROSTATA  | BRCA 1-2                                 | Olaparib  |                           | NGS BRCA   | 830,00 €   |
| CARCINOMA TIROIDE   | RET                                      | Selpercatinib   |                           | 91.60.E  | 151,30 €   |
|   | BRAF                                     | Dabrafenib+Trametinib   |                           | 91.60.6  | 151,30 €   |
| GIST  | cKit                                     |   | Imatinib                  | 91.60.8  | 151,30 €   |
|   | PDGFRA                                   |   | Avapritinib               | 91.60.9  | 151,60 €   |
| NTRK  | Tumori ad elevata frequenza NTRK (3)     | Larotrectinib, Entrectinib  |                           | Metodica non NGS   | 151,60 €   |
|   | Tumori NON ad elevata frequenza NTRK (4) | Larotrectinib, Entrectinib  |                           | NGS Tariffa Fondo<br>(GU n. 253 del 28.10.22)                        | 1.150,00 € |
| Tumori avanzati di altre sedi non suscettibili di trattamenti efficaci oltre la terza linea di terapia e carcinomi di origine ignota (CUP), competenza MTB (vedere proposta Incremento Fondo NGS, tab. 2) |  |   |                           | NGS Profilazione Estesa<br>(Comprehensive Genomic Profiling-CGP)     | 1.850,00 € |

CODICI e TARIFFE già presenti nel tariffario (ALLEGATO 4 DPCM LEA 12.03.2017) NGS/METODICHE e TARIFFE da inserire nel tariffario.

(1) "Uso compassionevole" D.M. 07.07.2017 (modalità uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica oppure uso terapeutico nominale)

(2) La valutazione di HRD (Homologous Recombination Deficiency) può essere richiesta dall'Oncologo

(3) Tumore delle ghiandole salivari, Fibrosarcoma infantile, Nefroma mesoblastico congenito, Carcinoma mammella secretorio (Raccomandazioni 2020 sui Farmaci Agnostici, Gruppo di Lavoro AIOM – SIAPEC-IAP – SIBIOC – SIF)

(4) Test NGS confermativo per tumore NON ad elevata frequenza di NTRK (Schede Registro AIFA farmaci Larotrectinib, Entrectinib)

Tabella 4

**3. LE RETI DEI LABORATORI DI PATOLOGIA MOLECOLARE NEGLI AMBITI 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 Regionali (ROR).

I laboratori della rete – come indicato nel Documento ISS-FICOG Test molecolari e Terapie target in Oncologia (2021)<sup>6</sup> – devono possedere adeguati livelli di: (i) struttura (ambienti dedicati con locali idonei alle diverse fasi di estrazione, allestimento, sequenziamento, analisi e *storage* dei dati); (ii) organizzazione e procedure operative (gestione campioni, dati e tracciabilità); (iii) competenze professionali (patologi, biologi molecolari, bioinformatici); (iv) dotazione tecnologica (strumentazioni di ultima generazione e di tecnologie per la validazione ortogonale); (v) accreditamento ISO (almeno ISO9001 e auspicabilmente ISO15189) e adesione agli schemi di verifica esterna di qualità (VEQ) di enti accreditati che coprano tutti i test/tecnologie diagnostiche sui biomarcatori predittivi.

**Gli adeguati requisiti sopraindicati, i modelli internazionali, la soglia minima di campioni da analizzare previsti dal Decreto Ministero della Salute del 30.12.2021** "Ripartizione dell'incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del Servizio Sanitario Nazionale"<sup>9</sup> – il quale stabilisce che le Regioni favoriscono il completamento di tale processo 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 – **tendono a concentrare le risorse pubbliche in un numero qualificato di centri, per accelerare i tempi di risposta ai pazienti, gestire con maggiore efficienza i costi, promuovere lo sviluppo delle competenze tecniche. La Comunità Scientifica oggi ritiene appropriato un centro di biologia molecolare per 1.000.000-1.500.000 abitanti da considerare sulla base delle realtà esistenti e delle logistiche dei territori.**

Tale orientamento è stato recepito da Regione Lombardia, che con la Deliberazione N° XI/6989 (19.09.2022)<sup>10</sup> ha individuato i 10 principali ospedali regionali per la costituzione di adeguate infrastrutture/servizi "NGS Facility", al fine di potenziare e consolidare le attività analitiche di sequenziamento di nuova generazione (NGS). **Fondamentale, a completamento delle reti dei laboratori regionali, è la standardizzazione di un referto strutturato di NGS valido in tutte le Regioni da inserire nel fascicolo sanitario e l'istituzione di 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.**

**4. MOLECULAR TUMOR BOARD (MTB) E ACCESSO AI FARMACI OFF-LABEL.** Il modello organizzativo dell'Oncologia di Precisione prevede a supporto dell'attività dell'Oncologo un "I livello", rappresentato dai Gruppi Oncologici Multidisciplinari - GOM, per definire e attuare il percorso diagnostico, terapeutico e riabilitativo dei pazienti oncologici per singola neoplasia.

Inoltre, è previsto un importante "Il livello", **che sarà formalizzato con "Istituzione dei MTB e dei Centri NGS da parte delle Regioni" (art. 8 commi 1-bis-1-quater Emendamento al DL 152/2021 «Disposizioni urgenti per PNRR»)**<sup>10</sup>, disposizione in attesa di approvazione da parte dalla Conferenza Stato-Regioni. Spetterà poi alle Regioni deliberare (alcune lo hanno già fatto), secondo criteri di accreditamento e di composizione definiti a livello nazionale, l'istituzione dei MTB quali strutture che funzioneranno sulla base delle richieste che vengono filtrate attraverso i GOM, nel contesto delle Reti Oncologiche Regionali (ROR). **Il MTB rappresenta l'organismo istituzionale deputato a esprimersi in merito a prescrizioni off-label di farmaci la cui indicazione è derivata dagli esiti di test NGS. I dati così prodotti sia genomici che clinici dovranno essere condivisi, attraverso una piattaforma, a livello regionale e nazionale in modo tale che, anche al fuori di studi clinici, si possano generare evidenze di real-world.** La composizione del MTB deve essere multi e interdisciplinare, comprendendo: Oncologo/Ematologo, Anatomo-Patologo, Biologo molecolare, Radiologo, Farmacologo, Farmacista ospedaliero, Infermiere

di ricerca, Genetista, Bioinformatico e altri specialisti richiesti in relazione a specificità dei singoli casi. La finalità del MTB è quindi di individuare i criteri di selezione dei soggetti per i quali già non sussistano indicazioni definite a trattamenti target e/o a profilazione genomica estesa. Si tratta di pazienti da sottoporre conseguentemente a profilazione NGS nelle reti laboratoristiche, con l'obiettivo di valutare il significato e le potenziali indicazioni cliniche derivate dalle alterazioni molecolari identificate. A questo segue, in riferimento alla discussione collegiale del MTB e al relativo formale report, un intervento sulla base di farmaci a target molecolare e delle conoscenze cliniche disponibili nella decisione in merito alla scelta di terapie target correlate. **Si tratta di terapie off-label, in quanto non approvate (ma comunque in via di sviluppo clinico) o approvate per altre indicazioni, rivolte a pazienti oncologici critici: terapie che possono implicare problematiche amministrativo-gestionali.**

**Una possibile soluzione temporanea al problema** – in attesa di un riordino della normativa, in particolare della Legge 648/96 – **proposta all'Evento Istituzionale, potrebbe essere rappresentata da un "percorso di autorizzazione nazionale da parte di AIFA", così articolato:**

- (i) l'individuazione di criteri sull'utilizzo di alcuni farmaci off-label da parte dei MTB** (istituiti con la delibera regionale di cui sopra);
- (ii) l'invio di tali criteri dalla Regione di competenza ad AIFA per un parere al riguardo;**
- (iii) in caso di parere favorevole di AIFA a tali criteri, questi possono essere "utilizzati" sul territorio nazionale.**

## **5. COMPARTECIPAZIONE DA PARTE DELLE IMPRESE CON TERAPIE TARGET INTERESSATE DALLE ALTERAZIONI IDENTIFICATE.**

Come sopra specificato, il finanziamento di prestazioni erogate nell'ambito dei LEA dovrebbe avvenire sulla base di un sistema strutturato di azioni che prevedono l'individuazione di centri accreditati, l'allocazione di risorse in modalità coerenti con le caratteristiche delle prestazioni erogate (ad esempio, tariffe per prestazioni classificabili in relazione al grado di assorbimento di risorse) e la più complessiva gestione della rete dell'offerta e del percorso del paziente.

**Per tale finanziamento, la soluzione ideale è che sia il SSN a prevedere risorse ad hoc, ma considerando le problematiche macroeconomiche, una possibile soluzione temporanea (insieme all'incremento Fondo NGS) è una compartecipazione da parte delle imprese con terapie target interessate dalle alterazioni identificate. In relazione a questa proposta il GMI sta approfondendo due possibili ipotesi: (i) compartecipazione diretta al Fondo, finanziato sulla base delle quote di mercato delle terapie target offerte grazie all'individuazione delle mutazioni; (ii) MEA (Managed Entry Agreement), nella forma di una condivisione dei costi in formato di payback.**

La prima soluzione è più semplice, ma non coerente con altre esperienze di sostegno industriale all'accesso. Si fa riferimento in particolare al "Fondo 5%", elevato al 7% ma con vincolo alla destinazione del 2%, ovvero a un contributo del 7% delle spese annuali per attività di promozione delle aziende farmaceutiche. Il 50% del 5% è destinato ai farmaci orfani per malattie rare e farmaci non ancora autorizzati che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie. Tale Fondo evidenzia un'impostazione strutturalmente diversa, caratterizzata da un contributo generalizzato, da richieste nominali e dall'esigenza di rendere accessibili le terapie prima dell'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) o della chiusura della procedura di P&R (Prezzo e Rimborso). L'ipotesi MEA prevede un payback del costo della prestazione di profilazione genomica da parte dell'azienda farmaceutica: payback correlato al primo trattamento per pazienti positivi all'alterazione sulla quale agisce il farmaco. Si tratta certamente di un meccanismo più complesso, ma che si inserisce in un sistema strutturato rappresentato dai registri farmaci e che viene gestito attraverso la compilazione della specifica scheda di richiesta di dispensazione sulla piattaforma dei registri AIFA. Inoltre, il relativo payback viene corrisposto direttamente al centro che eroga la prestazione, e non, come avviene per altri payback

su accordi finanziari (tetti di spesa complessivi, tetti di spesa per prodotto), attraverso un meccanismo di allocazione alle Regioni e di successiva eventuale allocazione ai centri.

Su tale seconda ipotesi rimangono però alcuni aspetti critici da approfondire ulteriormente: (i) i casi positivi rappresentano spesso una quota non rilevante dei casi analizzati e sarebbe quindi opportuno verificare la fattibilità di un'estensione anche ai pazienti risultati negativi alle alterazioni di riferimento, (ii) a quale struttura corrispondere il payback quando l'azienda sanitaria che utilizza la terapia target sia diversa da quella che eroga il test; (iii) l'entità del rimborso.

Si tratta di una proposta articolata sulla quale saranno effettuate ulteriori analisi e che sarà pubblicata nei primi mesi del 2023.

## BIBLIOGRAFIA

- 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. <http://www.regioni.it/news/2022/11/02/riparto-fondo-potenziamento-test-next-generation-sequencing-profilazione-genomica-tumori-decreto-30-09-2022-gazzetta-ufficiale-n-253-del-28-10-2022-651705/> (Ultimo accesso: 30 novembre 2022)
- Rapporto AIOM-AIRTUM "I Numeri del Cancro in Italia 2021" [https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021\\_NumeriCancro\\_web.pdf](https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf) (Ultimo accesso: 30 novembre 2022)
- Linee Guida AIOM "NEOPLASIE DEL POLMONE" [https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG-149\\_Polmone\\_agg2021.pdf](https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2021/11/LG-149_Polmone_agg2021.pdf) (Ultimo accesso: 30 novembre 2022)
- Pinto C, et al. - Economia Sanitaria 2021 "Profilazione genomica del NSCLC: confronto tra metodiche standard e test NGS". (Gruppo Multidisciplinare Innovatività – GMI) [http://www.economiasanitaria.it/primopiano/GMI-Profilazione\\_Genomica\\_NSCLC.pdf](http://www.economiasanitaria.it/primopiano/GMI-Profilazione_Genomica_NSCLC.pdf) (Ultimo accesso: 30 novembre 2022)
- Mosele F, 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 Nov;31(11):1491-1505 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014> (Ultimo accesso: 30 novembre 2022)
- Pinto C, et al. - Molecular tests and target therapies in oncology: recommendations from the Italian workshop. *Future Oncol.* 2021 Sep;17(26):3529-3539 <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2021-0286> (Ultimo accesso: 30 novembre 2022)
- IQN Path, ECPC ed EFPIA (2021) - Improving cancer care through broader access to quality biomarker testing. Policy recommendations <http://www.iqnpath.org/wp-content/uploads/2021/02/unlocking-the-potential-of-precision-medicine-in-europe.pdf> (Ultimo accesso: 30 novembre 2022).
- Nomenclatore delle prestazioni di specialistica ambulatoriale (Allegato 4 DPCM LEA 12.03.2017) <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=18/03/2017&redaz=17A02015&artp=4&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001> (Ultimo accesso: 30 novembre 2022)
- 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> (Ultimo accesso: 30 novembre 2022).
- Regione Lombardia Deliberazione N° XI/6989 (19.09.2022). Rete Regionale Servizi Medicina di Laboratorio: approvazione modello organizzativo per il potenziamento delle attività analitiche di Sequenziamento Nuova Generazione (Next Generation Sequencing - NGS). [file:///C:/Users/grava/Downloads/2022\\_G1\\_213%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/grava/Downloads/2022_G1_213%20(2).pdf) (Ultimo accesso: 30 novembre 2022)
- "Istituzione dei MTB e dei Centri NGS da parte delle Regioni" (art. 8 commi 1-bis-1-quater Emendamento al DL 152/2021 «Disposizioni urgenti per PNRR») [http://documenti.camera.it/leg18/dossier/pdf/D21152b.pdf?\\_1669649426779](http://documenti.camera.it/leg18/dossier/pdf/D21152b.pdf?_1669649426779) (Ultimo accesso: 30 novembre 2022)

**Ringraziamenti.** Il Gruppo Multidisciplinare Innovatività ringrazia per il loro contributo alla discussione nel corso di incontri:

Carlo De Risi (Amgen)

Antonietta Caputo, Riccardo Miglietta (Janssen-Cilag)

Raffaella Cramarossa, Riccardo Dodero, Matteo Ferrario, Giovanni Giuliani (Roche)

**Disclosure:** Il presente lavoro, risultato degli incontri del Gruppo Multidisciplinare Innovatività con il coordinamento di Economia Sanitaria srl, è stato presentato in un Evento Istituzionale, supportato da un "unrestricted grant" di Amgen, Janssen-Cilag e Roche.

**Provenienza:** non commissionato, non sottoposto a peer-review.

**Copyright:** © 2022 Economia Sanitaria srl, Monza (Italy)

**E-mail:** g.ravasio@economiasanitaria.it