

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

Carmine Pinto,¹ Nicola Normanno,² Claudio Jommi,³ Mattia Altini,⁴ Giovanni Ravasio⁵

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

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

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

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

⁵ Direttore Editoriale Economia Sanitaria

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

Patrizia Popoli (Dir. Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci - Istituto Superiore Sanità)

Mauro Biffoni (Dir. Dipartimento Oncologia e medicina molecolare - Istituto Superiore Sanità)

Anna Maria Marata (Coord. Commissione Regionale Farmaco, Regione Emilia-Romagna)

Maria Teresa Montella (Dir. Sanitario - IRCCS IRST Istituto Romagnolo Studio dei Tumori "Dino Amadori", Meldola - FC)

Claudia Rengucci (Resp. Processi tecnico-operativi diagnostica - IRCCS IRST Istituto Romagnolo Studio dei Tumori "Dino Amadori", Meldola - FC)

Anna Maria Rachiglio (Cell Biology and Biotherapy Unit - Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale, Napoli)

Cristin Roma (Cell Biology and Biotherapy Unit - Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale, Napoli)

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

La profilazione genomica fornisce informazioni ampie sulle alterazioni molecolari coinvolte nello sviluppo delle neoplasie, permettendo di tracciare il profilo genetico-molecolare delle varie forme tumorali, al fine di trattare i pazienti con terapie personalizzate.

In questo scenario di grande sviluppo della medicina di precisione, un Gruppo di Lavoro Multidisciplinare, anche attraverso il confronto con interlocutori pubblici e privati del nostro SSN, ha approntato un'analisi sugli aspetti clinici ed economici della profilazione genomica del NSCLC (non-small-cell lung cancer) – carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone – tumore paradigmatico anche per la limitata disponibilità di campioni tissutali per l'esecuzione di diversi test di patologia molecolare predittiva. Neoplasia nella quale le tecnologie NGS (Next-Generation Sequencing) possono consentire la valutazione contemporanea di diverse alterazioni, individuandone alcune recentemente caratterizzate che non potrebbero essere rilevate con altri test.

L'analisi – impostata secondo le più recenti Linee Guida di AIOM per le neoplasie del polmone e Raccomandazioni per NGS di ESMO – ha raggruppato (in raccomandate, consigliate e indicate) le alterazioni molecolari relative al NSCLC in relazione alla loro rilevanza scientifica quali biomarcatori. A queste sono correlati, in uno scenario terapeutico in costante aggiornamento: farmaci con indicazioni rimborsate, medicinali con modalità diverse di accesso, farmaci disponibili in trial clinici. In riferimento a questo schema, sono stati confrontati i costi tra metodiche standard e test NGS per la profilazione genomica del NSCLC in 1a linea di trattamento (riconducibile a uno scenario di pratica clinica, nel quale vengono valutate alterazioni raccomandate e consigliate).

I costi dell'attività diagnostica, rilevati per 774 pazienti in ospedali italiani, sono stati incrementati dei costi di struttura (overheads), secondo indicazioni riportate nella letteratura scientifica.

Tale confronto ha evidenziato che la profilazione mediante NGS del NSCLC su biopsia tissutale determina un'importante riduzione della spesa per paziente testato, con un costo compreso overheads pari a € 1.146 per NGS rispetto a € 1.781 per standard. E' stato valutato anche il costo della profilazione estesa (Comprehensive Genomic Profiling-CGP) del NSCLC con tecnologia NGS, in uno scenario riconducibile a casistiche più complesse, un'estensione dei test fino all'analisi del TMB (Tumor Mutational Burden) carico mutazionale del tumore, con un costo compreso overheads pari a € 1.863.

La presente analisi ha permesso quindi di colmare un gap informativo sui costi della profilazione genomica nel nostro Paese, contribuendo a fornire indicazioni per la determinazione di tariffe relative al sequenziamento genico di nuova generazione.

La presente analisi relativa al NSCLC (non-small-cell lung cancer) – carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone – è stata impostata dal punto di vista clinico, in relazione alle alterazioni genomiche da testare per questo tumore, secondo le Linee Guida Polmone AIOM 2020¹ e le Raccomandazioni NGS ESMO 2020², al fine di consentire la selezione dei pazienti da trattare con terapie a bersaglio molecolare.

Tali alterazioni (riportate in tabella 1) sono state quindi raggruppate in riferimento alla rilevanza delle evidenze scientifiche quali biomarcatori, in alterazioni: (i) raccomandate; (ii) consigliate; (iii) indicate. A queste corrispondono, per quanto riguarda le terapie correlate: (i) farmaci con indicazioni rimborsate da AIFA; (ii) medicinali con modalità diverse di accesso (“uso compassionevole” D.M. 7 settembre 2017, nelle modalità uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica oppure uso terapeutico nominale); (iii) farmaci disponibili in trial clinici.

Secondo questa prospettiva sono stati messi a confronto due diversi scenari relativi a:

- **Profilazione genomica del NSCLC in 1a linea di trattamento: scenario di pratica clinica corrente**, che prevede la valutazione delle alterazioni “raccomandate” e “consigliate”, confrontando i costi delle metodiche standard (STD) con i test NGS.
- **Profilazione genomica estesa (Comprehensive Genomic Profiling-CGP) del NSCLC con tecnologia NGS:** scenario riconducibile a casistiche più complesse, quali ad esempio, 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) con valutazione fino all’analisi del TMB (Tumor Mutational Burden) carico mutazionale del tumore.

L’analisi ha valutato per tali scenari 774 pazienti nelle seguenti realtà ospedaliere:

- Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione Pascale” (Napoli);
 - IRCCS IRST - Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori “Dino Amadori” di Meldola (Forlì-Cesena).
- Pur essendo esiguo il numero di centri interessati, **il numero di pazienti coinvolti è risultato significativo (5% circa dei casi stimati in Italia per questa neoplasia)**, con costi leggermente inferiori ad un studio recentemente pubblicato su 684 pazienti con NSCLC, con medesima metodologia.³

I dati di costo per la profilazione genomica del NSCLC sono stati rilevati con la seguente metodologia:

1. Per ogni alterazione molecolare testata sono stati valutati i costi del test principale e quelli per eventuali test di conferma e/o fallimento.
2. Per ogni mutazione analizzata sono stati stimati i costi specifici per eseguire i test: (i) i costi del Personale (a partire dalla Retribuzione Annuale) per il tempo dedicato; (ii) i materiali di consumo utilizzati; (iii) l’acquisto e manutenzione dei macchinari necessari.
3. Al fine di fornire indicazioni per la determinazione di una tariffa, sono stati inclusi anche i costi di struttura (overheads) a integrazione di quelli direttamente attribuibili all’attività diagnostica. Si è fatto riferimento alla letteratura scientifica disponibile (Schwarze et al. 2020)⁴ che prevede l’incremento del 20% dei costi specifici per eseguire i test (punto 2), non essendo disponibili dati specifici dei centri e non essendovi un dato italiano validato, a causa, tra gli altri aspetti, della variabilità dei sistemi di contabilità analitica.
4. I dati di input sono stati raccolti tramite interviste basate su questionario strutturato, somministrato a oncologi, anatomopatologi, biologi e/o biologi molecolari, tecnici di laboratorio.

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

BIOMARCATORI/ ALTERAZIONI DA VALUTARE	ESCAT ESMO ⁵	OSP 1	OSP 2	OSP 1	OSP 2	OSP 1	OSP 2
		288 Pz	486 Pz	288 Pz	486 Pz	288 Pz	486 Pz
		Profilazione genomica NSCLC 1a linea trattamento STANDARD		Profilazione genomica NSCLC 1a linea trattamento NGS		Profilazione genomica NSCLC Estesa-CGP NGS	
EGFR	I-A	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ALK	I-A	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ROS1	I-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
BRAF	I-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NTRK	I-C	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PD-L1 (1)		IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%	IHC 100%
MET exon 14 skip	I-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
KRAS	II-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
RET	I-C	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ERBB2 Mutazioni	II-B	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MET Amplificazioni		✓	✓	✓	✓	✓	✓
ERBB2 Amplificazioni		---	---	---	---	✓	---
ERBB2 Espressione (1)		IHC (solo Trials)	---	IHC (solo Trials)	---	IHC 100%	---
FGFR 1-2-3		✓	---	✓	---	✓	---
ALTRE MUTAZIONI		✓	---	✓	---	✓	---
ULTERIORI MUTAZIONI		✓	---	✓	---	✓	---
MSI		---	---	---	---	✓	✓
HRD		---	---	---	---	✓	---
TMB		---	---	---	---	✓	✓

✓ =100%

Totale COSTI con Overheads (2)	euro	euro	euro	Totale COSTI con Overheads (2)	euro	euro	euro	Totale COSTI con Overheads (2)	euro	euro	euro
Profilazione genomica NSCLC 1a linea trattamento Metodiche STANDARD	1.696	1.866	1.781	Profilazione genomica NSCLC 1a linea trattamento NGS (pannello 52 geni + pannello fusioni)	1.125	1.166	1.146	Profilazione genomica NSCLC Estesa - CGP NGS (pannello 300 geni-TMB)	1.680	2.046	1.863
	OSP 1	OSP 2	MEDIA		OSP 1	OSP 2	MEDIA		OSP 1	OSP 2	MEDIA

Biomarcatori RACCOMANDATI per NSCLC secondo LG POLMONE AIOM 2020¹ e Raccomandazioni NGS ESMO 2020² e TERAPIE CON INDICAZIONI RIMBORSATE (agg. 07-09-21)

Biomarcatori CONSIGLIATI per NSCLC secondo LG POLMONE AIOM 2020¹ e Raccomandazioni NGS ESMO 2020² e TERAPIE con MODALITÀ DIVERSE DI ACCESSO: "uso compassionevole" D.M. 7 settembre 2017 (modalità uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica oppure uso terapeutico nominale)

Alterazioni INDICATE da valutare per NSCLC secondo LG POLMONE AIOM 2020¹ e Raccomandazioni NGS ESMO 2020² + ALTRE alterazioni (descrizione in tabella 1) e TERAPIE con FARMACI DISPONIBILI IN TRIALS CLINICI

ULTERIORI ALTERAZIONI, MSI, HRD e TMB

ESCAT-ESMO⁵: Classificazione alterazioni molecolari a seconda della rilevanza come biomarcatori

(1) PD-L1 e ERBB2 Espressione: non valutabili con test NGS, ma con immunistoichimica (metodica STD)

(2) Totale COSTI Percorso Testing con Overheads: questa voce comprende, oltre ai costi specifici per eseguire i test – (i) i costi del personale per il tempo dedicato; (ii) i materiali di consumo utilizzati; (iii) l'acquisto e manutenzione dei macchinari necessari – anche una stima dei costi di struttura (overheads). Per tale stima si è fatto riferimento alla letteratura scientifica⁴ che prevede l'incremento del 20% dei costi direttamente attribuibili all'attività diagnostica, non essendo disponibili dati specifici dei centri e non essendovi un dato italiano validato, a causa, tra gli altri aspetti, della variabilità dei sistemi di contabilità analitica.

CONFRONTO COSTI: RISULTATI

Dal confronto dei costi tra metodiche standard e test NGS per la profilazione genomica del NSCLC (tabella 1), si evidenzia che la profilazione genomica del NSCLC in 1a linea di trattamento mediante NGS (con pannello 52 geni più pannello fusioni) genera un'importante riduzione dei costi per paziente testato: con un costo medio compreso overheads pari a € 1.146 per NGS rispetto a € 1.781 per STD.

Per la profilazione genomica estesa del NSCLC mediante NGS (con pannello 300 geni-TMB), che consente di valutare/studiare centinaia di alterazioni geniche in una singola analisi, per casistiche più complesse, si è riscontrato un costo medio compreso overheads pari a € 1.863.

CONCLUSIONI

- La profilazione genica – con la progressiva diffusione dei test NGS – unitamente allo sviluppo di terapie a bersaglio molecolare, rappresenta un fenomeno rilevante nello sviluppo della medicina di precisione e nella cura dei pazienti oncologici.
- **L'analisi di confronto tra metodiche standard e NGS per la profilazione genomica del NSCLC ha evidenziato che l'impiego del sequenziamento genico di nuova generazione è:**
 - ✓ **Consigliabile dal punto di vista clinico** rispetto all'utilizzo di STD, data la limitata disponibilità di campioni tissutali per l'esecuzione di diversi test di patologia molecolare predittiva e la possibilità di analizzare simultaneamente più alterazioni (LG Polmone AIOM¹ e Raccomandazioni NGS ESMO²).
 - ✓ **Vantaggioso dal punto di vista economico** in quanto il pannello NGS per la profilazione in 1a linea di trattamento genera un'importante riduzione dei costi per paziente testato rispetto alle metodiche STD; mentre il pannello NGS per la profilazione estesa mostra un incremento di costo gestibile.
- Il costo compreso overheads per la profilazione estesa del NSCLC con NGS pari a € 1.863, permettendo di testare 300 alterazioni geniche, non necessiterà di ulteriori aggiustamenti nel breve/medio periodo, in riferimento al fatto che trattasi di tecnologia in continuo sviluppo con ampliamento progressivo delle mutazioni testate ad invarianza di costo.
- Inoltre il costo compreso overheads per la profilazione estesa NSCLC con NGS è inferiore alle sole due tariffe regionali Next-Generation Sequencing attualmente pubblicate
 - ✓ "Analisi di sequenza genica mediante NGS e tecniche assimilabili" (codice regionale 91.29.7) Regione Lombardia, pari a € 2.072,74
 - ✓ "Analisi mutazionale mediante Next-Generation Sequencing (NGS)" (codice regionale SEQGEN) Regione Veneto, pari a € 2.014,00

BIBLIOGRAFIA

1. Linee Guida "Neoplasie del polmone" AIOM 2020
https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_LG_AIOM_Polmone.pdf
(Ultimo accesso: 6 ottobre 2021)
2. Mosele F, Remon 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 Nov;31(11):1491-1505
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>
(Ultimo accesso: 6 ottobre 2021)
3. Pruneri G, De Braud F, et al. Next-Generation Sequencing in Clinical Practice: Is It a Cost-Saving Alternative to a Single-Gene Testing Approach?
<https://doi.org/10.1007/s41669-020-00249-0>
(Ultimo accesso: 6 ottobre 2021)
4. Schwarze K, Buchanan J, et al. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. *Genet Med* 2020. 22(1):85-94.
<https://www.nature.com/articles/s41436-019-0618-7>
(Ultimo accesso: 6 ottobre 2021)
5. Mateo J, Chakravarty D, 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.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>
(Ultimo accesso: 6 ottobre 2021)

Disclosure: Il presente lavoro è il risultato degli incontri del Gruppo di Lavoro Multidisciplinare con il coordinamento di Economia Sanitaria srl

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

Copyright: © 2021 Economia Sanitaria srl, Monza (Italy)

E-mail: g.ravasio@economiasanitaria.it

Registrazione: Tribunale di Milano n° 201 del 05/04/1997

Direttore Responsabile: Giovanni Ravasio

Editore: Economia Sanitaria srl

Via Medici, 39 - 20900 Monza (MB) - Tel 039/6790867