

Implementare le potenzialità della Medicina di Precisione in Italia

*Migliorare la cura dei tumori garantendo il più ampio accesso a test di qualità
per la ricerca dei biomarcatori*

Sintesi dei risultati e delle raccomandazioni strategiche per l'Italia

Ottobre 2021



Indice

A. Introduzione e obiettivi	3
b. Metodi.....	4
c. Riscontri a livello europeo	5
d. Riscontri specifici per l'Italia	7
Accesso ai farmaci.....	7
Accesso ai test per la ricerca di un singolo marcatore	9
Accesso ai test multimarcatore	13
La qualità dei test per la ricerca di un marcatore	15
Sintesi.....	18
e. Raccomandazioni strategiche	19
f. Bibliografia	21

Questa iniziativa è stata realizzata con il supporto non condizionato di Astrazeneca, Novartis e Roche

A. INTRODUZIONE E OBIETTIVI

Disparità di accesso ai test per la ricerca dei biomarcatori: un ostacolo alla implementazione clinica della medicina di precisione

I progressi nella conoscenza della biologia dei tumori raggiunti negli ultimi vent'anni sono stati fondamentali. La ricerca ha, di fatti, evidenziato la notevole variabilità genetico-molecolare da paziente a paziente pur in presenza dello stesso tipo di neoplasia, ribadendo la necessità di cure oncologiche personalizzate in funzione delle caratteristiche del singolo paziente. Per medicina di precisione s'intende un approccio medico che utilizza i dati del paziente per compiere scelte terapeutiche personalizzate e che vuole quindi trasformare in maniera radicale l'approccio alle malattie neoplastiche, con lo scopo di migliorare la prognosi per tutti i pazienti oncologici. La medicina di precisione è oggi possibile anche grazie ai significativi progressi nei test per la ricerca dei biomarcatori¹, con particolare riguardo alla tecnologia NGS (*next generation sequencing*, sequenziamento di nuova generazione)² che consente di rilevare le alterazioni genomiche che sono alla base dello sviluppo delle cellule tumorali e che fornisce informazioni importanti sulla probabile risposta al trattamento del singolo paziente. Tuttavia, la promessa della medicina di precisione non può essere mantenuta se il paziente non ha accesso ai test per la ricerca dei biomarcatori necessari per stabilire se è idoneo a ricevere terapie personalizzate.

L'accesso ai test per la ricerca dei biomarcatori tumorali condotti con elevati standard di qualità³ non è equo tra i vari paesi europei e ciò incide sulla parità del diritto di salute, creando un divario tra regioni dello stesso stato o tra stati differenti. In Italia, la carenza di finanziamenti pubblici, soprattutto al Sud, costituisce la principale barriera all'accesso ai test per la ricerca dei biomarcatori, in particolare a quelli basati sull'impiego della tecnologia NGS. Senza un'azione sinergica tempestiva volta ad assicurare la disponibilità di test adeguati nei vari paesi, è impossibile sfruttare al meglio i vantaggi offerti dalla medicina di precisione.

Si riportano di seguito i risultati specifici per l'Italia, unitamente a una sintesi di quelli europei, ottenuti dall'iniziativa congiunta intrapresa dalle associazioni IQN Path, ECPC ed EFPIA al fine di "migliorare la cura dei tumori garantendo un accesso più ampio a test di elevata qualità per la ricerca dei biomarcatori". Quest'iniziativa è stata progettata con l'obiettivo di identificare le barriere all'accesso ai test per la ricerca dei biomarcatori in tutti gli stati membri dell'UE27, tra cui l'Italia, e nel Regno Unito, come anche di elaborare le raccomandazioni strategiche per assicurare che tutti i pazienti oncologici idonei abbiano accesso al modello paradigmatico ideale di esami diagnostici: test di alta qualità per la ricerca dei biomarcatori che siano facilmente disponibili per tutti i pazienti oncologici, garantendo al contempo la rapida integrazione dei nuovi test nella diagnostica convenzionale.

Le raccomandazioni strategiche a breve termine proposte dal presente rapporto mirano a ottenere un equo accesso ai test per la ricerca dei biomarcatori per consentire il migliore trattamento: tutti i pazienti oncologici eleggibili a una terapia elaborata in funzione della determinazione dei biomarcatori devono essere sottoposti a test per la ricerca di tutti i biomarcatori clinicamente rilevanti indicati per la medicina di precisione, con l'impiego, se del caso, di pannelli

¹ Si definisce biomarcatore (o marcatore biologico) una caratteristica biologica che viene misurata e valutata oggettivamente come indicatore di processi biologici; si riferisce a qualunque molecola del corpo umano che può essere misurata per valutare lo stato di salute. Tali molecole possono essere ottenute dal sangue, da fluidi o tessuti dell'organismo. Un test per la ricerca di un marcatore è un'analisi biochimica che quantifica uno o più biomarcatori a fini di screening, diagnosi e/o prognosi dei malati oncologici. I test possono essere di tre tipi: cromosomici (per identificare anomalie a livello dei cromosomi), genetici (per analizzare un gene o un frammento di DNA e identificare la presenza di eventuali anomalie quali copie supplementari di un gene, mancanza di geni e mutazioni) e biochimici (per accertare la presenza di proteine anomale o di possibili effetti del tumore attraverso la rilevazione nel sangue di specifiche sostanze chimiche) [7, 38].

² *Next generation sequencing* (NGS): tecnologia di sequenziamento del DNA su larga scala, consistente nella decifrazione simultanea di milioni di sequenze nucleotidiche. Consente di interrogare tutto il genoma (intero genoma), gli esoni di tutti i geni noti (intero esoma) o solamente gli esoni di geni selezionati (pannello target).

³ Utilizzo efficace dei test per la ricerca di un marcatore e applicazione di rigorosi standard di qualità per i test sono fondamentali per la medicina di precisione. L'uso nella pratica clinica di test affidabili per la ricerca di biomarcatori ai fini di scegliere le terapie più idonee per il singolo paziente dipende da molti processi in relazione tra loro. Si deve tenere conto di diversi processi prima e dopo i test di laboratorio clinico (es. validazione analitica, validazione clinica, manipolazione dei campioni, riproducibilità, infrastruttura IT), che possono compromettere la accuratezza e l'affidabilità dei risultati del test, come anche la sicurezza del paziente. Ciò è ancor più importante per le tecnologie diagnostiche avanzate, quali NGS o patologia digitale, che traggono vantaggio da una bioinformatica estesa e/o da algoritmi basati sull'Intelligenza artificiale. Oltre a ciò, i programmi di valutazione esterna della qualità (EQA) sono fondamentali per mantenere standard elevati a livello dei test e assicurare che i pazienti possano trarre beneficio dalla medicina di precisione [44-49].

NGS estesi. Nel lungo periodo, l'obiettivo è più ambizioso, ponendo l'accento sull'uso di test molecolari per la profilazione genomica complessiva allo scopo di consentire di migliorare costantemente la cura dei pazienti. L'auspicio è che tutti i pazienti con diagnosi di tumore abbiano equità di accesso ai test per la profilazione genomica complessiva in tutte le fasi dell'iter diagnostico-terapeutico.

Mediante la formulazione di raccomandazioni chiare per ottimizzare l'accesso dei pazienti al modello paradigmatico ideale di test per la ricerca dei biomarcatori, il presente rapporto vuole contribuire a raggiungere la visione di un accesso universale alla medicina di precisione per tutti i pazienti oncologici italiani.

Il progetto è stato avviato e finanziato da IQN Path, ECPC ed EFPIA in collaborazione con un consorzio di partner provenienti dai settori industriale e accademico. La presente sintesi per l'Italia, con dati specifici per paese, è stata avviata e finanziata da FAVO, la Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia. Il progetto si è avvalso delle ricerche e analisi condotte da L.E.K. Consulting.

B. METODI

Il presente rapporto si basa su una ricerca condotta nel 2020 su una serie di biomarcatori⁴, sia riconosciuti che di più recente introduzione, allo scopo di fornire un quadro preciso con riferimento all'uso dei test per la ricerca dei biomarcatori per i vari tipi di neoplasia e le differenti tecnologie di analisi.

Figura 1: Test per biomarcatori valutati nel contesto di questo progetto

Test per la ricerca di un singolo marcatore	Tecnologie per analisi di marcatori multipli
Immunoistochimica (IHC⁵) / Ibridazione fluorescente in situ (FISH⁶)	Firme genomiche complesse
PD-L1	NGS su pannello hotspot (max. 50 geni)/mirato
HER2	NGS su pannello ampio
ALK	Altro
MMR/MSI	Biopsia liquida (ctDNA/plasma)
Diagnostica molecolare (MDx⁷; include reazione a catena della polimerasi (PCR⁸) e NGS su singolo marcatore	
BRCA	
EGFR	
NTRK	
BRAF	
KRAS / NRAS	

Questi test sono stati valutati in funzione dei parametri fondamentali relativi all'accesso e alla qualità per verificare

⁴ I test per la ricerca di un marcatore e le relative tecnologie considerate nel presente rapporto sono stati selezionati sulla base dei riscontri provenienti da IQN Path, ECPC, EFPIA e da un consorzio di partner provenienti dai settori industriale e accademico. I marcatori scelti rappresentano solo una selezione dei biomarcatori correlati ai farmaci attualmente autorizzati. Oltre a questi marcatori e alle corrispondenti terapie farmacologiche, è in via di sviluppo un numero crescente di farmaci, molti dei quali seguono un approccio agnostico rispetto al tumore.

⁵ IHC: immunoistochimica; tecnica per identificare la presenza di antigeni specifici nelle sezioni tissutali attraverso l'impiego di un anticorpo antigene-specifico. La rilevazione delle interazioni antigene-anticorpo a livello di microscopio ottico si può ottenere marcando l'anticorpo con una sostanza che può essere visualizzata per coniugazione del marcatore fluorescente o dell'enzima, a cui segue la rilevazione colorimetrica.

⁶ FISH: ibridazione fluorescente in situ; tecnica che impiega sonde fluorescenti per visualizzare e mappare il materiale genetico presente nelle cellule di un individuo, inclusi specifici geni o porzioni di geni; si può usare per verificare la presenza di diverse aberrazioni cromosomiche e altre mutazioni genetiche.

⁷ MDx: diagnostica molecolare; serie di tecniche utilizzate per analizzare i marcatori biologici presenti nel genoma e nel proteoma al fine di diagnosticare e monitorare una malattia, rilevare il rischio e contribuire all'individuazione delle terapie; ne sono esempi PCR (v. sotto), DNA microarray e NGS (v. sotto).

⁸ PCR: reazione a catena della polimerasi; tecnica utilizzata per amplificare piccoli segmenti di DNA. Una volta amplificato, il DNA prodotto dalla PCR può essere utilizzato in molte procedure di laboratorio, tra cui DNA fingerprinting, rilevazione di patogeni e diagnosi di malattie genetiche.

l'attuale disponibilità nell'ambito della medicina di precisione dei test per i biomarcatori e per individuare le principali barriere che ne impediscono la diffusione.

Figura 2: Parametri utilizzati per verificare l'accesso e la qualità dei test per la ricerca dei biomarcatori

Parametri relativi all'accesso ai test		Parametri relativi alla qualità dei test	
Driver	Fattori considerati	Driver	Fattori considerati
Accesso a un laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Risorse e penetrazione del laboratorio • Infrastruttura a sostegno del flusso dei campioni (es., provenienza del campione) 	Partecipazione a programmi di controllo di qualità	<ul style="list-style-type: none"> • Partecipazione a schemi di verifica esterna di qualità (VEQ)
Disponibilità dei test	<ul style="list-style-type: none"> • % di laboratori dotati di risorse interne o che inviano i campioni a laboratori partner per l'analisi • Tempo complessivo in cui il test è stato disponibile 	Tempo di risposta	<ul style="list-style-type: none"> • Intervallo intercorrente dalla richiesta del test al ricevimento dei risultati
Rimborsabilità dei test	<ul style="list-style-type: none"> • Livello di rimborso riconosciuto dal sistema pubblico 		
Percentuale di richieste dei test	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti sottoposti a test/pazienti candidabili 		

Il rapporto prende spunto da varie fonti secondarie, tra cui un studio su 18 direttori di laboratorio in Italia (141 direttori di laboratorio in Europa), un studio su 208 pazienti in Italia (1.665 pazienti in Europa) e 3 interviste approfondite con direttori di laboratorio, medici e autorità sanitarie italiani (58 interviste in Europa).

C. RISCONTRI A LIVELLO EUROPEO

Dal punto di vista clinico ed economico, i vantaggi offerti dai test per la ricerca dei biomarcatori sono evidenti. Ciononostante, vi sono ancora carenze significative con riferimento alla disponibilità dei test in Europa. Secondo il nostro studio condotto nel periodo giugno-luglio 2020 su 141 direttori di laboratorio e mirante a raccogliere dati per il presente rapporto, in 15 su 28 paesi intercorre almeno un anno tra il lancio di una terapia a bersaglio molecolare rimborsata e il momento effettivo in cui il corrispondente test per la ricerca del biomarcatore diventa effettivamente disponibile. In 13 su 28 paesi, i test per la ricerca di un singolo marcatore sono effettuati in meno del 75% dei campioni biotipici prelevati da pazienti teoricamente idonei al test. Anche la variabilità è significativa: ad esempio, la percentuale di richieste per la ricerca del PD-L1 su biopsie di carcinoma polmonare non a piccole cellule va da circa il 10% in Ungheria a circa il 95% nel Regno Unito⁹ [8]. Perfino nei paesi con possibilità di accesso ai test per la ricerca dei biomarcatori abbastanza elevata si riscontrano ancora alcune problematiche a livello di autorizzazione di questi test. Ad esempio, in Germania, benché i test siano rimborsati dal sistema pubblico, le fonti di finanziamento possono variare in funzione del marcatore (es., variazioni legate alla modalità di trattamento, alle percentuali di prevalenza e

⁹ Come riferito nello studio sui direttori di laboratori condotto per questo rapporto; misurato come quota percentuale di tutte le biopsie eseguite su campioni di carcinoma polmonare a piccole cellule con pattern unico di espressione delle metastasi, già sottoposti a test per la ricerca di PD-L1 sul totale di biopsie eseguite su campioni di carcinoma polmonare a piccole cellule con pattern unico di espressione delle metastasi.

alla novità del test, mentre i raggruppamenti omogenei di diagnosi (DRG) in ambito ospedaliero non tengono conto dell'introduzione di nuove tecnologie) [8].

La ricerca condotta per il presente rapporto ha identificato una serie di ostacoli che devono essere eliminati al fine di consentire a pazienti, medici e sistemi sanitari di tutti gli stati membri dell'UE27 e del Regno Unito di sfruttare i vantaggi offerti dai test per la ricerca dei biomarcatori e per affermare la equità di diritto alla salute in tutti i paesi europei.



Barriere all'accesso a test di elevata qualità per la ricerca dei biomarcatori



Limitata disponibilità di terapie farmacologiche correlate ai biomarcatori

La disponibilità di terapie mirate correlate ai biomarcatori è un prerequisito per questi test molecolari, giacché la maggior parte dei medici non richiederà questi esami a meno che i risultati possano essere utilizzati per compiere le scelte terapeutiche. In molti paesi ci sono forti ritardi prima che farmaci approvati dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) siano immessi in commercio e inseriti negli elenchi dei farmaci rimborsabili a livello nazionale o regionale. Lo studio 'Patients W.A.I.T. Indicator Survey' condotto dall'EFPIA allo scopo di valutare gli indicatori relativi al tempo di attesa dei pazienti prima di avere accesso alle terapie innovative dimostra che in Europa e all'interno dello Spazio Economico Europeo (SEE) il tempo medio per accedere ai trattamenti è 504 giorni, passando però da 127 giorni in Germania a oltre 823 giorni in Polonia [10]. A ciò si aggiunga che in alcuni paesi i fondi pubblici non sono sufficienti a sostenere la prescrizione delle terapie farmacologiche. Come rilevato da uno studio commissionato dall'EFPIA ("*Every day counts*"), le cause fondamentali del ritardo con cui i pazienti hanno accesso ai farmaci in Europa sono legate alla procedura di rimborso (avvio tardivo, tempistiche indefinite, iter decisionale ripartito in più livelli); differenze nei criteri di rimborsabilità e mancanza di chiarezza al riguardo tra i vari stati europei, come pure mancanza di prove e disallineamento relativamente a valore e prezzo tra decisori in materia di rimborsabilità e aziende farmaceutiche, e limiti della velocità di risposta del sistema sanitario (vincoli di budget, linee guida cliniche obsolete, infrastruttura sanitaria non ottimale) [39]. Trovare una soluzione a questo problema è una delle principali priorità della Strategia Farmaceutica per l'Europa lanciata dalla Commissione Europea il 25 novembre 2020 [37]¹⁰.



Approcci poco chiari di valutazione del valore dei test diagnostici

Nonostante tutti i paesi europei e il Regno Unito dispongano di procedure per l'approvazione della rimborsabilità dei farmaci, la valutazione del valore dei nuovi test diagnostici è poco chiara e inefficiente, con conseguenti, frequenti ritardi nell'integrazione nella pratica clinica. In alcuni paesi (es., Germania, Francia, Belgio) ai nuovi test vengono assegnati codici di rimborso predefiniti, che, però, si basano di solito sul costo o sulla tecnologia, mentre non vi è alcuna valutazione del valore o dell'HTA che consenta di assegnare a una nuova applicazione diagnostica un codice basato sul valore. Di conseguenza, il valore ai fini della rimborsabilità è spesso insufficiente a coprire il costo del test oppure non vi è un codice per specifici biomarcatori (es., PD-L1 in Belgio). In altri paesi, i test sono inseriti nella tariffa DRG e i laboratori sono finanziati sulla base di un principio di bilancio globale, ma spesso i budget non sono adattati in modo da coprire il lancio di nuovi test. Inoltre, l'approvazione ai fini del rimborso dei test per la ricerca dei biomarcatori non è di solito associata (né coincide temporalmente) con il rimborso dei farmaci nella maggioranza dei paesi europei. Alcuni, come ad esempio il Belgio, hanno invece introdotto percorsi congiunti di approvazione del farmaco e del test ad esso collegato, per ovviare a questo problema.

¹⁰ La 'Strategia farmaceutica per l'Europa' mira ad assicurare più ampio accesso e disponibilità di farmaci attraverso una revisione degli incentivi e degli obblighi di innovazione, lancio/immissione sul mercato e fornitura continua di prodotti [37].

Differenze significative a livello di infrastrutture e capacità dei laboratori, come anche di percorsi di riferimento



Vi sono significative differenze a livello regionale con riferimento alla disponibilità di laboratori diagnostici: ad esempio, alcuni paesi sono privi di infrastrutture di laboratorio sufficienti o di percorsi di riferimento consolidati che assicurino parità di accesso per tutti i pazienti. Vi sono differenze anche tra laboratori per quanto riguarda la disponibilità di tecnologie diagnostiche o la capacità di eseguire test per la ricerca di specifici marcatori, in particolare i test NGS, oppure la disponibilità di infrastrutture informatiche/bioinformatiche e relative competenze al fine di rendere utilizzabili ai fini clinici i risultati del sequenziamento. In molti casi, le differenze a livello di infrastrutture e risorse finiscono con il rallentare l'integrazione dei nuovi test nella pratica clinica.



Limitata disponibilità di finanziamenti pubblici per sostenere i test per la ricerca dei biomarcatori

L'assenza di appositi finanziamenti è un fattore chiave che ha un impatto negativo sull'accessibilità ai test per la ricerca dei biomarcatori. La limitatezza dei finanziamenti ostacola sia lo sviluppo delle competenze e delle infrastrutture diagnostiche sia la diffusione e l'uso costante di questi test diagnostici.



Limiti di consapevolezza e informazione degli stakeholder

Un ostacolo all'accesso ai test per la ricerca dei biomarcatori è rappresentato dalla scarsa consapevolezza, da parte dei medici, in merito alla disponibilità di tali strumenti diagnostici come anche dalla scarsa informazione sui percorsi di riferimento per accedere ai test. La diffusione dei nuovi test può essere ritardata anche dalla scarsa conoscenza dei medici in merito ai loro vantaggi. Parimenti, anche la consapevolezza da parte dei pazienti può mancare, come dimostrato da uno studio condotto da ECPC [33]. Infine, in alcuni paesi, la scarsità di personale di laboratorio preparato potrebbe limitare la capacità di eseguire questi test.



Differenze nella partecipazione dei laboratori ai programmi di controllo di qualità

Attualmente, anche in caso di accesso soddisfacente ai test, si rilevano discrepanze a livello di qualità, che possono costituire un limite per l'utilità dei loro risultati. La standardizzazione delle procedure di controllo di qualità tra i laboratori è modesta, anche per la scarsa partecipazione agli schemi di valutazione esterna della qualità (VEQ), spesso a causa di vincoli imposti dai budget e l'altrettanto scarso accreditamento ISO in diversi paesi. Anche i tempi di risposta, ossia di consegna dei risultati dei test, possono prolungarsi oltre gli intervalli di utilità clinica, ossia entro i quali è possibile adottare misure terapeutiche/profilattiche, in parte per via dell'elevata percentuale di campioni inviati ad altri laboratori per l'esecuzione dei test.

D. RISCONTRI SPECIFICI PER L'ITALIA

In Italia al momento non è previsto dal regolatorio un collegamento tra tecnologie e modalità di rimborso di un test e la rimborsabilità di un farmaco per la cui prescrizione è richiesto il test, ed i processi e la quantificazione dei rimborsi dei test sono frammentarie e estremamente diversificate tra le diverse regioni del Paese.

Accesso ai farmaci

L'accesso ai farmaci è stato valutato sulla base della disponibilità (immissione in commercio) e della rimborsabilità da parte dei pagatori pubblici di 42 terapie autorizzate dall'EMA correlate ai biomarcatori oggetto del presente rapporto. In generale, il punteggio relativo all'accesso ai farmaci in Italia è stato valutato medio, nonostante gli elevati livelli di disponibilità e rimborsabilità, poiché vi sono differenze nell'accesso tra regione e regione e tra ospedale e ospedale.

L'Italia ha 41 su 42 terapie a bersaglio molecolare autorizzate dall'EMA, il che equivale a elevata disponibilità. In Italia, l'intervallo mediano tra l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte dell'EMA e l'accesso ai pazienti per la terapia oncologica è 399 giorni (vs. un intervallo mediano di 561 giorni in Europa).

Figura 3: Biomarcatori approvati dall'EMA disponibili in Italia (dati aggiornati ad agosto 2021)

	Marcatori					
Livello 1	PD-L1	EGFR	BRCA (Cx mammella)	BRCA (Cx ovaio)	NTRK	
Autorizzato dall'EMA	4	7	1	2	2	
Farmaco sperimentale	Pembro-luzimab	Afatinib	Talazo-parib	Olaparib*	Laro-trectinib	
Disponibile	4	7	-	2	2	
Rimborsato	4	6	-	2	-	
Livello 2	HER-2	ALK	MMR / MSI	KRAS / NRAS	BRAF	ROS1
Autorizzato dall'EMA	10	5	2	2	6	1
Farmaco sperimentale	Trastuzumab	Alectinib	Ipilimumab	Panitumumab	Trametinib	Crizotinib
Disponibile	10	5	2	2	6	1
Rimborsato	8	4	2	1	6	1

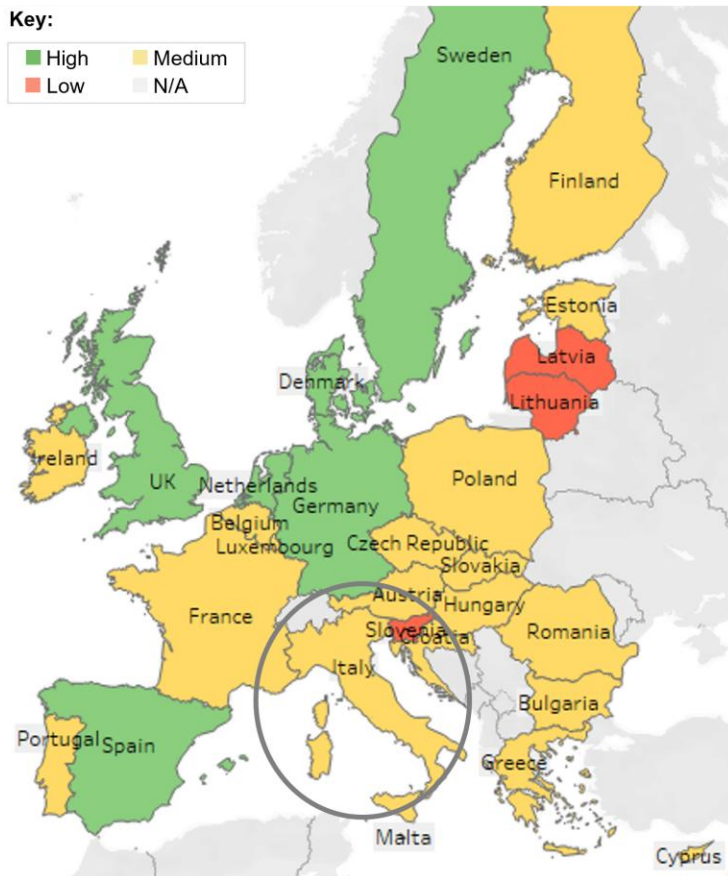
Numero di farmaci disponibili o rimborsati dal sistema pubblico per ciascun marcatore:

Tutti/la maggior parte dei farmaci,
 Almeno un farmaco,
 Nessuno

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

Su 41 terapie disponibili, 34 sono rimborsate dal SSN e almeno un farmaco correlato con ciascun biomarcatore considerato è disponibile. Tuttavia, il punteggio ai fini della rimborsabilità per l'Italia è stato declassato per via di qualche differenza segnalata a livello di regione/ospedale. Nonostante la rimborsabilità dei farmaci sia stabilita a livello nazionale, la rimborsabilità dei test diagnostici è demandata alle Regioni, con conseguenti differenze nell'accesso ai farmaci correlati a livello nazionale - giacché i test per la ricerca del biomarcatore sono un prerequisito per il rimborso. I farmaci oncologici sono in genere classificati come farmaci di classe H con elevato valore terapeutico e sono totalmente a carico del SSN; tuttavia, i farmaci sono finanziati con i fondi regionali, la qual cosa crea disparità a livello di rimborsi. Di solito, solo i grandi ospedali specialistici sono autorizzati ad acquistare e somministrare terapie oncologiche innovative. I pazienti degli ospedali più piccoli vengono, quindi, indirizzati agli ospedali più grandi per il trattamento.

Figura 4: Confronto tra stati con riferimento all'accesso ai farmaci¹¹



All'Italia è stato assegnato un punteggio medio per l'accesso ai farmaci, mentre la Germania ha ricevuto il punteggio più alto. L'alto punteggio della Germania si deve al fatto che l'autorizzazione dei farmaci da parte dell'EMA rende automaticamente rimborsabili i farmaci da parte dell'assicurazione sanitaria prescritta per legge, con dispensazione gratuita nel primo anno. Varie sono le motivazioni che hanno fatto assegnare un punteggio medio-basso ad altri paesi: in Francia, ad esempio, intercorre un certo periodo tra l'inserimento dei farmaci negli elenchi delle specialità rimborsabili e l'inserimento nelle linee guida, la qual cosa ritarda, a sua volta, la diffusione dei farmaci nella pratica clinica. In Svezia, le decisioni in materia di rimborsabilità sono prese rapidamente a livello nazionale, ma la disponibilità dei farmaci è moderata, con 36 su 42 terapie a bersaglio molecolare autorizzate dall'EMA disponibili e a carico del sistema pubblico [8]. Diversi paesi dell'Europa Orientale e del Baltico hanno un modesto accesso ai farmaci (es., la Lettonia ha

17/42 farmaci autorizzati dall'EMA e a carico del sistema pubblico) [8,9]). Questi paesi sono caratterizzati da lunghi ritardi tra l'autorizzazione dell'EMA e l'approvazione della rimborsabilità, con limitata disponibilità di fondi pubblici [10].

Accesso ai test per la ricerca di un singolo biomarcatore

L'accesso ai test per la ricerca di un singolo biomarcatore è stato analizzato tenendo conto della media dei punteggi ottenuti in tutti i parametri riguardanti l'accesso ai test¹².

Questi includono:

- Accesso ai laboratori: disponibilità a livello regionale di laboratori diagnostici ed efficienza dei percorsi di riferimento
- Disponibilità dei test per la ricerca di un singolo biomarcatore: punteggio complessivo derivante dalla percentuale media di laboratori che offrono tali test, sia direttamente sia tramite laboratori partner, e intervallo medio intercorrente tra la disponibilità del farmaco e la disponibilità del test
- Rimborsabilità dei test per la ricerca di un singolo marcatore: percentuale media di test segnalati come rimborsabili dal SSN
- Percentuale di richiesta dei test per la ricerca di un singolo marcatore: percentuale media di richiesta rispetto

¹¹ Il colour grading è una funzione di disponibilità dei farmaci (es., lancio sul mercato di un farmaco) e rimborso da parte del sistema pubblico. Es., in Grecia, dove 39 sui 42 farmaci presi in considerazione nel presente rapporto sono disponibili, ma di questi 39 solamente 19 sono rimborsati, per cui l'accesso ai farmaci ha ottenuto un punteggio di "medio". Per la disponibilità dei farmaci le soglie sono: >35 (punteggio alto), 29-35 (punteggio medio), <29 (punteggio basso). Per il rimborso dei farmaci le soglie sono: >35 (punteggio alto), 18-35 (punteggio medio), <18 (punteggio basso).

¹² Il test per la ricerca di un singolo marcatore è una funzione dei singoli punteggi di valutatori compositi. Il punteggio relativo all'accesso ai laboratori è stato basato sulla disponibilità di laboratori diagnostici (es., numero di laboratori pro capite) e sull'efficienza dei percorsi di riferimento. Il punteggio relativo alla disponibilità di test per la ricerca di un singolo marcatore è stato basato sulla percentuale media di laboratori che offrono ciascun test internamente o tramite laboratori partner [>75% (punteggio alto), 50-75% (punteggio medio), <50% (punteggio basso)] e sull'intervallo intercorrente tra la disponibilità del farmaco e la disponibilità del test [ritardo <1 anno (punteggio alto), ritardo >1 anno (punteggio basso)]. Il rimborso per un test per la ricerca di un singolo marcatore è stato calcolato sulla base della percentuale media di test indicati come rimborsati dal sistema pubblico [>90% (punteggio alto), 75-90% (punteggio medio), <75% (punteggio basso)]. La percentuale di richieste di test per la ricerca di un singolo marcatore è stata basata sulle percentuali medie di richieste per tutti i biomarcatori oggetto del presente rapporto [>75% (punteggio alto), 50-75% (punteggio medio), <50% (punteggio basso)].

ai biomarcatori considerati

Tenuto conto dell'importanza vitale della rimborsabilità dal SSN per un accesso sostenibile ai test diagnostici, l'accesso ai test per la ricerca di un singolo biomarcatore è stato considerato non superiore alla media dei paesi in cui >25% di tali test è finanziato dalle aziende farmaceutiche.

Nel complesso, l'accesso ai test per la ricerca di un singolo biomarcatore in Italia è stato valutato assegnando un punteggio medio per via di differenze a livello regionale (Nord vs. Sud) con riferimento a possibilità di esecuzione del test e finanziamenti disponibili.

Accesso ai laboratori in Italia: punteggio medio

Sono oltre 100 i laboratori in grado di eseguire attività di diagnostica istopatologica e molecolare con test per la ricerca di un singolo marcatore, nonostante notevoli differenze tra regione e regione con riferimento all'accesso ai test diagnostici, che vede una maggiore concentrazione di laboratori al Nord rispetto al Sud. I test molecolari per la ricerca di un singolo marcatore sono disponibili presso i grandi ospedali o centri di cura specializzati, mentre i pannelli genici sono testati presso alcuni grandi istituti per la cura dei tumori prevalentemente ubicati nel Nord Italia. I pazienti vengono inviati all'attenzione di oncologi specializzati per la successiva diagnosi ed esecuzione dei test. I campioni vengono di solito trasferiti dall'ospedale al laboratorio senza la necessità di trasporto da parte del paziente.

Disponibilità dei test sui singoli biomarcatori in Italia: punteggio medio

In Italia, il 75% dei laboratori fornisce i test per la ricerca di un singolo marcatore direttamente oppure tramite partner esterni (vs. media europea 66%); i test diventano disponibili più o meno al momento dell'immissione in commercio dei farmaci. I test che utilizzano le tecnologie IHC, FISH e PCR sono ampiamente diffusi, con il 90% circa dei laboratori in grado di eseguirli direttamente al proprio interno. Tuttavia, nonostante l'elevata capacità, l'effettiva "disponibilità" dei test per la ricerca di un singolo marcatore è più bassa, poiché non tutti i laboratori idonei eseguono tutti i test per la ricerca dei biomarcatori oggetto del presente rapporto, per cui in alcuni casi ci si rivolge a strutture più grandi e specializzate. Anche la disponibilità delle tecnologie diagnostiche varia su base regionale: ancora una volta, la situazione è migliore al Nord rispetto al Sud e tale divario tenderà presumibilmente ad aumentare. In generale, vi è una crescente tendenza alla centralizzazione dei test per la ricerca dei biomarcatori presso i laboratori più grandi specializzati nella prospettiva di potenziali risparmi col raggiungimento di economie di scala. La maggior parte dei test molecolari è focalizzata sulla ricerca di un singolo marcatore e la loro disponibilità dipende dall'autorizzazione delle terapie farmacologiche, per cui l'accesso al test è tempestivo dopo l'autorizzazione del farmaco. Attualmente, il test somatico BRCA (mammella) si esegue raramente per la mancanza di esperienza, nonostante le percentuali relative alla sua esecuzione sembrano destinate ad aumentare ora che è stata riconosciuta la rimborsabilità di olaparib per il tumore della mammella. Il test germinale BRCA è più comune e viene eseguito dai genetisti più che dagli anatomo-patologi.

Figura 5: Disponibilità dei test per la ricerca di un singolo marcatore in Italia

Tecnologia	Test per ricerca marcatore	Intervallo fino a disponibilità (anni, n=18)	
		Farmaco	Test
IHC	PD-L1	3-5	3-5
PCR	EGFR	> 5	> 5
PCR	BRCA	3-5	< 3
NGS-RNA	NTRK	<3	< 3
IHC	HER-2	> 5	> 5
IHC	ALK	> 5	> 5
IHC	MMR / MSI	> 5	3-5
PCR	KRAS / NRAS	> 5	> 5
PCR	BRAF	> 5	> 5
IHC	ROS1	> 5	3-5

Punteggio: ■ Tempestiva ■ Tardiva
Disponibilità del test

Figura 6: Rimborso dei test per singoli biomarcatori in Italia

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

Fonte di finanziamento: Pubblica Farma. Contributo del paziente

Punteggio: % finanziamento pubblico: Alto 90+% Medio 75-90% Basso <75%

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

Rimborsabilità dei test per la ricerca di un singolo marcatore in Italia: punteggio medio

Mediamente l'84% dei test è a carico del SSN tramite i budget a disposizione delle Regioni per la sanità. Tuttavia, il rimborso dei test per la ricerca dei biomarcatori non è uniforme tra le Regioni, per via delle discrepanze a livello di procedure che regolano l'autorizzazione e la rimborsabilità, come anche a livello di finanziamenti. Di conseguenza, i pazienti devono contribuire alla spesa e/o le aziende farmaceutiche possono sponsorizzare i test in alcune regioni.

Percentuale di richieste dei test per la ricerca sui singoli biomarcatori in Italia: punteggio elevato

In Italia, il 78% dei pazienti viene sottoposto a test per la ricerca dei biomarcatori oggetto di studio (vs. media europea 67%), nonostante disparità a livello regionale dovute a differenze a livello di finanziamenti, linee guida e formazione dei medici. Il test BRCA (mammella) è di solito meno richiesto per via della mancanza di esperienza nell'interpretazione dei risultati e accesso variabile agli inibitori di PARP per il carcinoma mammario. Il test NTRK è di recente introduzione, per cui le richieste sono ancora molto poche, anche se sono destinate ad aumentare.

Gli operatori sanitari dell'Italia meridionale sono spesso meno a conoscenza dei test per la ricerca dei biomarcatori per disparità a livello di formazione e accesso alle cure. Non è raro, infatti, che i pazienti oncologici si spostino dal Sud al Nord per essere sottoposti a esami diagnostici/trattamenti. Anche se i pazienti possono essere sottoposti a trattamento in qualunque regione perché le cure sono rimborsate a livello nazionale, gli ospedali hanno delle quote per i pazienti provenienti da un'altra regione.

Figura 7: Percentuale di richieste dei test per la ricerca di un singolo marcatore in Italia

Test per ricerca marcatore	Percentuale di richieste dei test (n=18)	
	89%	87%
PD-L1	89%	87%
EGFR	77%	83%
BRCA (Cx mammella)	46%	70%
BRCA (Cx ovaio)	51%	75%
NTRK	32%	14%
HER-2	94%	97%
ALK	83%	84%
MMR / MSI	85%	85%
KRAS / NRAS	84%	95%
BRAF	89%	90%
ROS1	81%	73%

Punteggio – Percentuale di richieste dei test per la ricerca di un singolo marcatore,

75+% 50-75% <50%



Figura 8: Confronto tra stati con riferimento all'accesso ai test sui singoli biomarcatori

Nel complesso, l'accesso ai test per la ricerca di un singolo marcatore in Italia è stato valutato assegnando un punteggio medio per via di differenze a livello regionale (Nord vs. Sud) con riferimento a numero di laboratori e finanziamenti disponibili.

Nei paesi europei agli ultimi posti per l'accesso ai test per la ricerca di un singolo marcatore (tra cui Slovacchia, Romania, Bulgaria), l'infrastruttura dei laboratori diagnostici rimane sottosviluppata o scarsamente organizzata, il che comporta un'insufficiente disponibilità di laboratori e limiti all'accesso per i pazienti. Per quanto concerne la disponibilità dei test per la ricerca di un singolo marcatore, vi sono differenze significative tra i paesi con riferimento alla percentuale di laboratori con le capacità richieste, come anche all'intervallo intercorrente fino all'introduzione di nuovi test molecolari, con conseguente disparità di accesso.

In generale, nei paesi dell'Europa occidentale e settentrionale i test vengono integrati rapidamente e diffusamente nella pratica clinica, mentre questo processo è più lento e più limitato nell'Europa dell'Est, a fronte dei più bassi livelli di investimento e della maggiore frammentazione delle procedure per il rimborso dei farmaci e dei test.

L'accesso ai test per la ricerca di un singolo marcatore è limitato anche negli stati dell'Europa meridionale e orientale per via dei livelli più bassi di rimborso dal sistema pubblico per la diagnostica, il che significa che i pazienti devono sostenere i costi direttamente (es., in Slovacchia) o sperare nel finanziamento delle aziende farmaceutiche (es., in Bulgaria, Spagna, Ungheria, Romania) [43].

I paesi con migliore accesso ai test per la ricerca di un singolo biomarcatore (es., Belgio, Francia) sono caratterizzati dalla disponibilità di linee guida e da percorsi di riferimento efficienti. Ad esempio, in Belgio le linee guida sui test sono soggette a revisione periodica per favorire l'integrazione di nuovi test nella pratica clinica e i laboratori si sono organizzati in reti sostenute da percorsi di riferimento consolidati. Parimenti, in Francia e Danimarca vi sono percorsi di riferimento chiari e consolidati per assicurare ai pazienti l'accesso a centri aventi le capacità diagnostiche di cui hanno bisogno.

Accesso ai test NGS

L'accesso ai test NGS è stato analizzato tenendo conto della media dei punteggi ottenuti in tutti i parametri riguardanti l'accesso ai test¹³.

Questi includono:

- Accesso ai laboratori: disponibilità a livello regionale di laboratori diagnostici ed efficienza dei percorsi di riferimento
- Disponibilità della tecnologia di NGS: punteggio complessivo derivante dalla disponibilità di differenti modalità di sequenziamento NGS (hotspot, pannello, massivo) all'interno di uno specifico paese e numero di laboratori che offrono qualunque modalità di tecnologia di NGS, sia direttamente sia tramite laboratori partner
- Integrazione dei test nella pratica clinica: punteggio medio sulla base dell'intervallo dal momento in cui la tecnologia di NGS diventa disponibile (periodo successivo all'introduzione di qualunque modalità di sequenziamento NGS) e la sua integrazione nella pratica clinica (% media di tutte le biopsie analizzate con la tecnologia di sequenziamento NGS)
- Rimborsabilità dei test con sequenziamento NGS: percentuale media di test segnalati come rimborsabili dal SSN
- Percentuale di richieste di test con sequenziamento NGS: quota % di biopsie polmonari complessive per le quali è stato eseguito uno specifico test con sequenziamento NGS (il carcinoma polmonare non a piccole cellule usato come riferimento)

Come già citato per l'accesso ai test per la ricerca di un singolo marcatore, l'accesso ai test multimarcatore è stato considerato non superiore alla media dei paesi in cui >25% dei test è finanziato dalle aziende farmaceutiche.

Nel complesso, l'accesso ai test NGS in Italia è stato valutato assegnando un punteggio medio per via di differenze a livello regionale (Nord vs. Sud) con riferimento a numero di laboratori e finanziamenti disponibili.

Accesso ai laboratori in Italia: punteggio medio

Le tecnologie diagnostiche IHC, FISH e PCR sono largamente diffuse, mentre il test con sequenziamento NGS viene utilizzato con minore frequenza per impossibilità di accedere a strutture specializzate, carenza di personale specializzato e non rimborsabilità. Vi sono pochi laboratori/centri in grado di effettuare test con sequenziamento NGS, per lo più concentrati nell'Italia settentrionale, e ciò rappresenta un ostacolo fondamentale per la diffusione dei test multimarcatore. Per di più, alcuni oncologi non li conoscono nemmeno.

¹³ Il test multimarcatore è una funzione dei singoli punteggi di valutatori compositi. Il punteggio **relativo** all'accesso ai laboratori è stato basato sulla disponibilità a livello regionale di laboratori diagnostici e sull'efficienza dei percorsi di riferimento. La disponibilità di tecnologie di NGS è stata basata sulla capacità di eseguire differenti test NGS [tutte e 3 le tecnologie (**punteggio alto**), 2/3 tecnologie (**punteggio medio**) o 1 o 0 tecnologie (**punteggio basso**)] e la disponibilità di differenti metodiche di NGS direttamente o tramite laboratori partner [>90% (**punteggio alto**), 75-90% (**punteggio medio**), <75% (**punteggio basso**)]. L'integrazione dei test è stata valutata sulla base dell'intervallo intercorrente dopo l'introduzione sul mercato [>5 years (**punteggio alto**), 3-5 anni (**punteggio medio**), <3 anni (**punteggio basso**)] e del livello di utilizzo, calcolato a sua volta come % su tutti i campioni biotipici analizzati.

Disponibilità e integrazione nella pratica clinica dei test multimarcatore in Italia: punteggio medio-alto

Nonostante l'Italia abbia buone capacità di applicazione della tecnologia di NGS, disponendo di tutte e tre le modalità di test (hotspot/pannello/massivo), una percentuale abbastanza bassa (67% vs. 83% della media europea) di laboratori, situati per lo più nel Settentrione, fornisce in genere i test NGS direttamente oppure tramite laboratori partner. Per quanto concerne i tempi per l'integrazione nella pratica clinica, l'Italia è da elogiare, avendo introdotto la maggior parte delle tecnologie di NGS già più di 5 anni fa, ma la loro diffusione è ancora modesta, per cui soltanto il 2% di tutte le analisi viene attualmente eseguito con questa tecnologia. La spinta al passaggio ai pannelli multimarcatore utilizzando la tecnologia di NGS sembra limitata per disinformazione da parte dei medici, non rimborsabilità e mancanza di infrastrutture. Nella pratica clinica, il maggior costo percepito dei pannelli NGS è indicato come il principale ostacolo a una più ampia diffusione.

Rimborsabilità dei test multimarcatore in Italia: punteggio medio

In Italia, il 75-90% dei pannelli è rimborsato tramite il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e fondi accademici/di ricerca. Tuttavia, la rimborsabilità tramite fondi pubblici è in genere limitata ai soli pannelli hotspot. I test NGS con pannelli più ampi o massivi possono richiedere il contributo da parte del paziente e/o il finanziamento da parte delle aziende farmaceutiche o altri soggetti privati. Anche se utilizzata raramente, la biopsia liquida è rimborsata per il test per la ricerca di mutazioni a carico del gene EGFR in pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule.

Percentuale di richieste dei test in Italia: punteggio medio

Considerando nello specifico le biopsie per carcinoma polmonare non a piccole cellule per le quali il test multimarcatore è più diffuso, le percentuali delle richieste rappresentano circa il 50-75% (rispetto alla media europea del 60%) per i pannelli hotspot, mentre i pannelli NGS massivi sono limitati dalla scarsità dei finanziamenti pubblici.

Figura 9: Confronto tra stati con riferimento all'accesso ai test multimarcatore

In Europa, l'accesso ai test NGS è in genere più limitato e più diversificato rispetto all'accesso ai test per la ricerca di un singolo marcatore, dato che la tecnologia di NGS è più recente e richiede capitali di investimento più elevati. Inoltre, test multimarcatore non sono richiesti per la selezione dei trattamenti nella maggior parte delle forme neoplastiche. Tuttavia, lo scenario è in evoluzione, in conseguenza dell'autorizzazione di altri biomarcatori e dei

vantaggi della tecnologia NGS che consente di analizzare pannelli più ampi di biomarcatori su campioni di volume limitato. A ciò si aggiunge la crescente diffusione di programmi di ricerca clinica guidati dalla diagnostica molecolare. Da questo punto di vista, il carcinoma polmonare non a piccole cellule è all'avanguardia, considerato che sono disponibili diversi biomarcatori (es., PD-L1, EGFR, NTRK, BRAF etc) dai quali ricavare opzioni terapeutiche.

L'uso dei test multimarcatore tende a essere più diffuso nei paesi con sistemi centralizzati, giacché le economie di scala giustificano l'iniziale investimento in infrastrutture. Esempi di modello centralizzato sono costituiti da Danimarca, Portogallo, Francia e Regno Unito, in cui la capacità di effettuare i test NGS è stata sviluppata in hub di riferimento regionali



supportati da efficienti percorsi di riferimento¹⁴. Tuttavia, anche nei paesi con infrastruttura NGS sviluppata, la rimborsabilità dei test NGS non è assicurata: vi sono, di fatti, alcuni paesi in cui il rimborso è previsto tramite il sistema pubblico (es., Germania), altri in cui è possibile richiedere il finanziamento da parte delle aziende farmaceutiche (es., Spagna).

La mancanza di un quadro chiaro per dimostrare il valore dei test multimarcatore rappresenta la principale barriera all'accesso, poiché produce incertezza su quello che costituisce la prova convincente per ottenere il rimborso. Inoltre, la disinformazione dei medici con riferimento ai vantaggi dei test multimarcatore influisce negativamente sulla percentuale delle richieste, a prescindere dalla disponibilità di infrastrutture e di schemi di rimborso.

In alcuni paesi dell'Europa meridionale (es., Spagna) l'accesso alla tecnologia di NGS cambia da regione a regione. Ciò si deve alla combinazione di infrastrutture limitate e alla variabilità dei fondi pubblici per regione. Nell'Europa orientale e nei Paesi Baltici, il fattore che impedisce l'utilizzo della tecnologia NGS è la mancanza di strutture pubbliche o l'assenza di un rimborso da parte del sistema pubblico. Ad esempio, vi sono limiti all'importo rimborsato dai pagatori pubblici in Ungheria, con la conseguente necessità di integrazione dei fondi da parte delle aziende farmaceutiche [8]. In Bulgaria non vi sono fondi pubblici per la tecnologia NGS. Gli incentivi per migliorare l'accesso ai test NGS mancano, perché questi test non sono integrati nell'attuale standard di cura e la pressione politica per incrementarne l'utilizzo è limitata. Nel complesso, la mancanza di un rimborso sufficiente da parte del sistema pubblico per i test multimarcatore rappresenta il limite principale al loro accesso in gran parte degli stati europei.

La qualità dei test per la ricerca dei biomarcatori¹⁵

La qualità dei test è stata analizzata tenendo conto della media dei punteggi ottenuti in tutti i parametri riguardanti questa variabile.

Questi includono:

- Partecipazione a schemi di valutazione esterna della qualità (VEQ): percentuale di laboratori che aderiscono ad almeno uno schema VEQ
- Accredimento ISO: percentuale di laboratori accreditati ISO
- Tempi di risposta: intervallo medio intercorrente tra la richiesta del test e il ricevimento del risultato da parte del medico per il biomarcatore oggetto di studio

Nel complesso, la qualità dei test per la ricerca di un marcatore in Italia è stata valutata assegnando un punteggio medio, data la disponibilità di programmi di controllo qualità presso la maggior parte dei laboratori e tempi di risposta efficienti, ma un limitato numero di laboratori accreditati ISO e tempi di risposta lunghi per i test NGS.

Figura 10: Adesione a schemi di VEQ e accreditamento ISO

¹⁴ Il Regno Unito ha assegnato un "punteggio medio" per l'accesso ai test multimarcatore nonostante la creazione di hub laboratori di genomica, considerato che sono ancora nella fase di espansione [42]. Il rimborso per i test multimarcatore ha ottenuto risposte positive nello studio sui laboratori condotto per questo rapporto; pertanto, sono da considerare in prospettiva futura, quando i suddetti hub saranno pienamente operativi.

¹⁵ Punteggio composito; adesione a schemi di VEQ: **punteggio alto** = >90% dei laboratori aderisce ad almeno uno schema di VEQ; **punteggio medio** = 75-90%; **punteggio basso** = <75%; accreditamento ISO: sulla base della percentuale di laboratori accreditati ISO in ciascun paese; tempi di risposta, ossia di ricevimento dei risultati del test: **punteggio alto** = <2 settimane; **punteggio medio** = 2-3 settimane; **punteggio basso** = 3+ settimane.

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

Partecipazione a schemi di VEQ in Italia: punteggio medio

In Italia, circa il 78% dei laboratori aderisce ad almeno uno schema di VEQ (vs. media europea dell'82%), i cui costi sono coperti attraverso i budget ospedalieri oppure tramite finanziamenti erogati dalle aziende farmaceutiche. Fatta eccezione per il test PD-L1, le percentuali di successo degli schemi di VEQ sono elevate (risultato favorevole nel 70-90% dei casi). I laboratori riferiscono di disporre di altre pratiche di validazione interna per assicurare una qualità coerente (es., controlli positivi e negativi oppure standard di Horizon Discovery).

Accreditamento ISO in Italia: punteggio medio

I laboratori accreditati ISO sono circa 5-10 su oltre 100 laboratori per mancanza di incentivi, ad esempio requisiti in materia di finanziamento o accreditamento per partecipare agli studi clinici o ricevere fondi pubblici.

Tempi di risposta in Italia: punteggio da alto (singolo marcatore) a basso (multimarcatore)

I tempi di risposta, intesi come disponibilità dei risultati dei test, per i singoli biomarcatori rientrano in genere entro le tempistiche consigliate di circa 1-2 settimane (media 10 giorni vs. 12 giorni in tutta Europa) per IHC, FISH e PCR, anche se i pazienti riferiscono ritardi frequenti. I ritardi nel tempo di risposta sono in genere equamente distribuiti tra il tempo necessario per elaborare il risultato una volta pervenuta la richiesta e la successiva comunicazione al medico che ha richiesto il test. Il tempo di risposta necessario per il test BRCA è di 2-3 settimane per via dell'elevato numero di mutazioni che devono essere verificate e per la mancanza della competenza tecnica necessaria per l'interpretazione dei risultati.

Al contrario, un test NGS può richiedere fino a 6 settimane per via dello scarso impiego di questi pannelli e del limitato numero di strutture centralizzate in grado di eseguirlo. L'intervallo medio per avere i risultati di un test NGS hotspot è nella media (15 giorni vs. media europea 24 giorni) e quello per i risultati di un NGS massivo è valutato molto scarso (40 giorni vs. media europea 22 giorni).

Figura 11: Tempo di risposta per i test in Italia

Tecnologia	Test per ricerca marcatore	Tempo di risposta per test (giorni, n=18)	
IHC	PD-L1	6	5
NGS	EGFR	11	12
PCR	BRCA (Cx mammella)	15	16
NGS - DNA	NTRK	11	16
IHC	HER-2	8	9
IHC	ALK	13	7
IHC	MMR / MSI	10	8
PCR	KRAS / NRAS	13	10
PCR	BRAF	11	8
IHC	ROS1	14	14
Pannelli NGS multimarcatore	NGS hotspot	24	15
	NGS pannello	14	n/a
	NGS massivo	22	40

Singolo: <2 sett. 2-3 sett. 3+ sett.
 NGS: <2 sett. 2-3 sett. 3+ sett.

Tempi riferiti dai pazienti: (giorni)

Tempo occorso per prenotare la biopsia

11

Intervallo fino alla consegna dei risultati

19

Intervallo intercorso tra consegna dei risultati e scelta terapeutica

11

Segnalazione di coinvolgimento dei pazienti nel trasporto dei campioni, in alcuni casi



Figura 12: Confronto fra paesi relativamente alla qualità dei test

La qualità dei test per la ricerca di un marcatore è più alta nell'Europa occidentale e settentrionale, in parte grazie ai maggiori incentivi offerti ai laboratori per partecipare a programmi di controllo di qualità. Ad esempio, nel Regno Unito, l'adesione a schemi di VEQ è obbligatoria e in Belgio, tutti i laboratori di diagnostica molecolare devono essere accreditati ISO per circa l'80% di tutte le procedure di test molecolari effettuati internamente [12].

La situazione è diversa in alcuni paesi dell'Europa orientale: ad esempio, in Slovenia non sono richiesti né l'adesione a schemi di VEQ né l'accREDITAMENTO ISO per avere accesso a fondi pubblici o per partecipare a studi clinici.

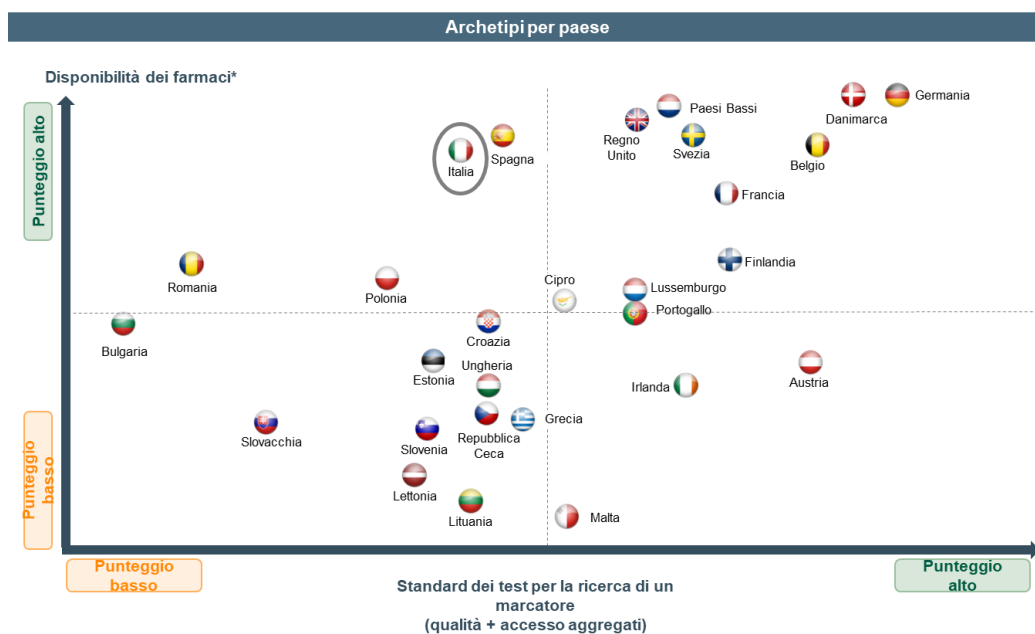
Un altro fattore chiave per la certificazione di qualità è la disponibilità di fondi dedicati per sostenere l'adesione agli schemi. Nei Paesi Bassi, ad esempio, i fondi per conformarsi agli obblighi di adesione a schemi di VEQ e di accREDITAMENTO ISO sono erogati tramite il budget per la diagnostica stanziato a livello

centrale, mentre in Finlandia e Austria, è previsto l'accantonamento di una quota di fondi pubblici da destinare specificamente a schemi di controllo di qualità. Al contrario, i direttori dei laboratori operanti in Romania, Repubblica Ceca e Ungheria hanno sottolineato che la mancata disponibilità di fondi è l'ostacolo principale all'adesione agli schemi di VEQ.

La centralizzazione dei test diagnostici può facilitare l'adesione a programmi di VEQ. Ad esempio, in Danimarca, centralizzare la maggior parte dei test presso grandi centri regionali assicura che il volume dei test sia sufficiente a giustificare i costi e l'impegno che comporta l'adesione a schemi di VEQ [8, 13, 14, 15].

Sintesi

Figura 13: Risultati aggregati sulla disponibilità di terapie farmacologiche vs. test per la ricerca dei biomarcatori per paese



Nota: * Riferito alle terapie farmacologiche; punteggio elevato definito come immesso in commercio e rimborsato dal sistema pubblico
Fonte: Ricerche e analisi condotte da L.E.K.

Nel complesso, l'Italia riporta un punteggio medio-alto con riferimento all'accesso ai farmaci e medio per quanto concerne i test per la ricerca di marcatori richiesti per la prescrizione dei farmaci. In particolare, 41 su 42 terapie oncologiche correlate ai biomarcatori oggetto di questo studio sono disponibili in Italia, ma l'accesso al farmaco può variare da una Regione all'altra in relazione alle possibilità di accesso al test. Nonostante la rimborsabilità dei farmaci sia stabilita a livello nazionale, la rimborsabilità dei test diagnostici è demandata alle Regioni, con importanti differenze inter-regionali e possibilità di accessi ai test più ampia nei centri dell'Italia settentrionale e molto più limitata al Sud. Oltre alle differenze nell'accesso ai laboratori, la rimborsabilità dei test per la ricerca dei biomarcatori varia da Regione a Regione, per cui si va da una rimborsabilità totale a una rimborsabilità parziale, sostenuta grazie all'intervento delle aziende farmaceutiche o al contributo del paziente.

La maggior parte dei laboratori italiani aderisce a schemi di VEQ, mentre pochi sono accreditati ISO, soprattutto per la mancanza di finanziamenti o specifici requisiti di legge. Infine, alla rapidità dei tempi di risposta per i test per la ricerca di un singolo marcatore rispetto alla media europea, si contrappongono tempi di risposta più lunghi della media per i test NGS.

In conclusione, dallo studio condotto per questo rapporto emergono disparità su scala regionale nell'accesso e nella qualità dei test per la ricerca dei biomarcatori tra i vari stati membri dell'UE27 e il Regno Unito: i paesi dell'Europa settentrionale e occidentale fanno registrare in generale parametri migliori nei parametri oggetto dello studio, e ciò si deve al maggior volume di investimenti in campo sanitario. Gli stati dell'Europa centro-meridionale e i Paesi Baltici tendono a una moderata disponibilità di terapie farmacologiche correlate ai test e uno standard ragionevole nei test per la ricerca di un marcatore, con limiti frequenti inclusi la variabilità a livello regionale nella disponibilità di infrastrutture e finanziamenti (es., in Italia e Spagna). Barriere più sostanziali all'uniformità di accesso e qualità sono stati identificati per i paesi dell'Europa orientale. Ne consegue che per raggiungere la parità di accesso nella medicina di precisione in Europa sono necessari cambiamenti strutturali molti significativi.

E. RACCOMANDAZIONI STRATEGICHE

Necessità di concertare azioni multidisciplinari

L'abbattimento delle barriere all'accesso ai test per i biomarcatori richiede la concertazione di azioni multidisciplinari. Basandosi sulla ricerca effettuata da IQN Path, ECPC ed EFPIA a livello europeo, FAVO, AIOM, SIAPEC, FICOG e IQN Path hanno sviluppato congiuntamente una serie di raccomandazioni strategiche per eliminare le barriere identificate con riferimento all'accesso e alla qualità dei test per la ricerca dei biomarcatori in Italia.

Le raccomandazioni mirano a raggiungere una visione di accesso equo ai test per l'analisi dei biomarcatori nella pratica clinica finalizzata alla individuazione del trattamento più efficace: ***“Tutti i pazienti oncologici candidabili alla terapia correlata ai biomarcatori devono poter accedere e essere sottoposti a test per la ricerca di tutti i biomarcatori clinicamente rilevanti per la medicina di precisione, anche attraverso l'impiego di pannelli estesi laddove appropriato.”***

Raccomandazioni a breve termine

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

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

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

2. Definire budget dedicati per i test per l'applicazione clinica dei biomarcatori: prevedere istituzionalmente budget dedicati per la diagnostica a sostegno della rimborsabilità di tutti i test sui biomarcatori con evidenze cliniche riconosciute e nel rispetto dei criteri di appropriatezza eliminando le differenze tra regioni e la disparità di accesso. A tale riguardo, la criticità principale individuata è l'individuazione di un budget per l'implementazione clinica della NGS nella diagnostica molecolare del carcinoma del polmone, neoplasia per la quale sono già disponibili diversi farmaci per bersagli molecolari.

A queste raccomandazioni principali, si aggiungono una serie di misure che potrebbero altresì favorire la rapida introduzione di test per nuovi biomarcatori nella pratica clinica e, più in generale, l'implementazione della medicina di precisione nella pratica clinica e l'incremento delle conoscenze:

-Autorizzazione parallela del farmaco e del test associato: Introdurre nel regolatorio un processo che consenta di autorizzare contemporaneamente il farmaco e il test associato (intesa come autorizzazione da parte degli enti regolatori e ai fini della rimborsabilità), assicurando che queste procedure siano implementate uniformemente a livello regionale in Italia. In tal modo, il test per la ricerca di un biomarcatore sarà disponibile (autorizzato e rimborsato) nel momento in cui il farmaco corrispondente viene immesso sul mercato

- Adozione di un sistema nazionale per stabilire il valore dei test per la ricerca sui biomarcatori: Sviluppare una procedura efficiente di HTA per la valutazione dell'utilità clinica e del conseguente valore di nuovi test applicati a biomarcatori, per la definizione di adeguate tariffe di rimborso:

- **Informazione e formazione degli stakeholder:** Assicurare modalità per informare gli stakeholder principali (es., medici, pagatori, associazioni di volontariato di pazienti e per pazienti, politici) in merito all'utilità dei test per i biomarcatori, ai percorsi diagnostici e alle procedure per ottenerne il rimborso, avendo sempre presente come obiettivo ultimo il miglioramento della prognosi per il paziente.

- **Acquisizione dei dati a livello centralizzato:** Istituire un sistema nazionale di raccolta dei dati centralizzato per monitorare la prevalenza dei biomarcatori e identificare pattern molecolari associati alla risposta del paziente alle terapie

Implementazione - task force a livello nazionale ed europeo

Il presente rapporto suggerisce la creazione di una task force nazionale italiana che si occupi di medicina di precisione e che includa tutti gli stakeholder che si interessano di autorizzazione e rimborsabilità dei farmaci, come anche di organizzazione dei test per i biomarcatori. Tale task force sarà preposta alla supervisione delle iniziative nazionali adottate in Italia per stabilire la più ampia rimborsabilità dei test da parte del sistema pubblico, facilitata da una ben precisa struttura di valutazione del valore dei test, nonché al monitoraggio dell'implementazione clinica della medicina di precisione attraverso una adeguata informazione agli stakeholder e la valutazione della qualità dei test effettuati.

Agire immediatamente è fondamentale: lo sviluppo dei farmaci in ambito oncologico è in rapida evoluzione, facilitato dai notevoli progressi della medicina di precisione basata sulla profilazione genomica. Si deve quindi intervenire urgentemente per fornire le necessarie infrastrutture e procedure per i test per la ricerca dei biomarcatori, in modo che i pazienti possano usufruire dei vantaggi offerti dalle più recenti scoperte nel campo delle terapie e per garantire la possibilità di adeguarsi alla velocità del progresso in questo settore.

F. BIBLIOGRAFIA

- [1] EFPIA. (2021)
- [2] Schwaederle, M. et al. Impact of precision medicine in diverse cancers: a meta-analysis of Phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 33(32), 3817-25. (2015)
- [3] CDDF, ECPC & EFPIA. Joint position paper on personalised oncology. (2019)
- [4] Nofziger, C., Papaluca, M., Terzic, A., Waldman, S. & Paulmichl, M. Policies to aid the adoption of personalized medicine. *Nat. Rev. Drug Discov.* 13, 159–160. (2014)
- [5] Draghia-Akli, R. Enabling personalized medicine in Europe: a look at the European Commission’s funding activities in the field of personalized medicine research. *Per. Med.* 9, 151–155. (2012)
- [6] L.E.K. biomarker database. (2020)
- [7] Graig L.A. Biomarker tests for molecularly targeted therapies: key to unlocking precision medicine. National Academies Press. (2016)
- [8] IQN Path & EFPIA. Biomarker test access and quality report (EU27 + UK). (2021)
- [9] Latvia Medicines Agency. www.zva.gov.lv. (2020)
- [10] EFPIA & IQVIA. EFPIA patients W.A.I.T. indicator 2020 survey. (2021)
- [11] IQN Path & EFPIA. Laboratory manager survey. (2020)
- [12] Tembuyser, L. et al. ISO 15189-accredited laboratories fulfill the JCI Hospital Accreditation Standard requirements for the use of referral laboratories: report of a consensus meeting. (2016)
- [13] Danish National Genome Centre
- [14] GenomeDenmark
- [15] OECD. Healthcare indicators. (2017)
- [16] EFPIA. The root cause of unavailability and delay to innovative medicines: Reducing the time before patients have access to innovative medicines. (2020)
- [17] Govaerts, L., Simoens, S., Van Dyck, W. & Huys, I. Shedding light on reimbursement policies of companion diagnostics in European countries. (2020)
- [18] Gaisser, S., Vignola-Gagne, E., Huesing, B., Enzing, C. & van der Valk, T. EU policies in personalized medicine-related technologies. (2009)
- [19] Payne, K. & Annemans, L. Reflections on market access for personalized medicine: recommendations for Europe. (2013)
- [20] Lejeune, S. & Lacombe, D. Towards personalized medicine in the EU: what is needed to facilitate the complex international clinical research? (2013)
- [21] Thomas, M., Vora, D. & Schmidt, H. Preparing health systems for treatment. (2019)
- [22] Bogavac-Stanojevic N, Jelic-Ivanovic Z. The cost-effective laboratory: implementation of economic evaluation of laboratory testing. *J Med Biochem.* (2017)
- [23] Institut National de Cancer
- [24] Gandos et al., Cancer surveillance using registry data: Results and recommendations for the Lithuanian national prostate cancer early detection programme. *EJC.* (2015)
- [25] Lithuania National Health Insurance Fund. www.vlk.lt. (2020)
- [26] Ciardiello, F. et al. Delivering precision medicine in oncology today and in future-the promise and challenges of personalised cancer medicine: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO). (2014)
- [27] Greek National Network of Precision Medicine. <https://www.greeknewsagenda.gr/index.php/topics/business-r-d/6651-personalized-medicine-in-society>. (2018)
- [28] Finnish National Genome Centre. <https://stm.fi/en/genome-center>. (2016)
- [29] 100,000 Genomes Project. <https://www.genomicsengland.co.uk/about-genomics-england/the-100000-genomes-project/>. (2012)
- [30] Genomic Medicine France 2025. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/genomic_medicine_france_2025.pdf
- [31] 1 million genomes initiative, European Union Commission. <https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/european-1-million-genomes-initiative>. (2018)

- [32] Howlader, N. et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality, *N Engl J Med* 383, 640–649. (2020)
- [33] IQN Path, ECPC and EFPIA. Patient survey. (2020)
- [34] National Network Genomic Medicine Lung Cancer. www.nngm.de/en/. (2021)
- [35] NCI Dictionary of Cancer Terms
- [36] WHO
- [37] European Commission: Pharmaceutical Strategy Roadmap. https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy_en. (2020)
- [38] National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/patients/resources/life_with_cancer/treatment/biomarker_testing.aspx
- [39] Vintura: Every day counts. Improving time to patient access to innovative oncology therapies in Europe. (2020)
- [40] European Commission: Europe's Beating Cancer Plan. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/non_communicable_diseases/docs/eu_cancer-plan_en.pdf. (2021)
- [41] Wurcel, V. et al. The value of diagnostic information in personalised healthcare: a comprehensive concept to facilitate bringing this technology into healthcare systems, *Public Health Genomics* 22, 8-15. (2019)
- [42] Genomeweb: Genomics England preps for NHS Genomic Medicines Service launch with new focus, tools. (January 29, 2021)
- [43] Sociedad Espanola de Oncologia Medica: Estudio SEOM sobre el acceso a farmacos y biomarcadores en oncologia. (2019)
- [44] van Casteren, K. et al. External quality assessment schemes for biomarker testing in oncology: comparison of performance between formalin-fixed, paraffin-embedded tissue and cell-free tumor DNA in plasma, *J Mol Diagn* 22(6), 736-747. (2020)
- [45] van Krieken, J.H. et al.: Guideline on the requirements of external quality assessment programs in molecular pathology, *Virchows Arch.* 462(1), 27-37. (2013)
- [46] Dufraing, K. et al. Biomarker testing in oncology – requirements for organizing external quality assessment programs to improve the performance of laboratory testing: revision of an expert opinion paper on behalf of IQNPath ABSL, *Virchows Arch.* October 13, 1-13. (2020)
- [47] Deans, S. et al. Review of the implementation of plasma ctDNA testing on behalf of IQN Path ABSL: a perspective from an EQA providers' survey, *Virchows Arch.* 471(6), 809-813. (2017)
- [48] Deans, S. et al. Integration of next-generation sequencing in clinical diagnostic molecular pathology laboratories for analysis of solid tumours; an expert opinion on behalf of IQN Path ABSL, *Virchows Arch.* 470(1), 5-20. (2017)
- [49] Cree I.A. et al. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients, *J Clin Pathol.* 67(11), 923-931. (2014)