

**Garantire l'accesso ai test
BRCA nella neoplasia mammaria e prostatica
e HRD nella neoplasia ovarica:
evoluzione, sostenibilità e appropriatezza
dei test genetici predittivi**

AUTORI

Carmine Pinto, Head Medical Oncology Comprehensive Cancer Centre IRCCS - AUSL di Reggio Emilia

Domenica Lorusso, Professore Associato di Ostetricia e Ginecologia - Università Cattolica del Sacro Cuore e Responsabile UOC Programmazione Ricerca Clinica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Giancarlo Pruneri, Professore Ordinario di Anatomia Patologica - Università degli Studi di Milano e Responsabile Dipartimento di Patologia Diagnostica e Laboratorio - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano

Giovanni Scambia, Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Direttore Scientifico e Direttore UOC di Ginecologia Oncologica - Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Laura Cortesi, Professore Associato di Oncologia Medica e Direttore SSD di Genetica Oncologica - AOU Policlinico di Modena

Massimo Barberis, Direttore Unità Diagnostica Istopatologica e Molecolare - Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

Nicola Normanno, Direttore Dipartimento Ricerca Traslazionale a supporto dei percorsi oncologici - Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

Orazio Caffo, Direttore Dipartimento Oncologia Medica - Ospedale Santa Chiara, Trento

Paolo Pronzato, Direttore Oncologia Medica - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Sabino de Placido, Professore di Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia - Università degli Studi di Napoli Federico II

Sandro Pignata, Direttore Divisione Oncologia Medica, Dipartimento di Uro-Ginecologia - Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione G. Pascale, Napoli

Valentina Guarneri, Professore Ordinario di Oncologia Medica - Università di Padova e Direttore UOC Oncologia 2 - Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova

Disclosure: Il presente Documento è il risultato degli incontri del Gruppo di Lavoro, coordinato da Carmine Pinto, supportato da un "unrestricted grant" di AstraZeneca.

PREMESSE INTRODUTTIVE

Questo documento nasce a seguito di un confronto tra clinici e patologi molecolari in merito all'evoluzione, alla sostenibilità e all'appropriatezza nell'utilizzo dei test predittivi BRCA e HRD per i pazienti con carcinoma della mammella, dell'ovaio e della prostata. In Italia, nel 2021 le nuove diagnosi ed i decessi per queste tre patologie oncologiche sono stati stimati rispettivamente in 55.000 e 12.500 per il tumore della mammella, 5.200 e 3.200 per il tumore dell'ovaio, e 36.000 e 7.200 per il tumore della prostata (AIOM-AIRTUM, I numeri del cancro in Italia 2021).

Negli ultimi anni, si sono verificati progressi sostanziali nella ricerca scientifica e nella pratica clinica per queste neoplasie. In particolare, l'uso di *test* molecolari predittivi per terapie mirate ha permesso di adattare la cura personalizzandola alle caratteristiche individuali di ciascun paziente (oncologia di precisione). Questo approccio consente una maggior efficacia della terapia e minori eventi avversi per i pazienti, e quindi un minore impatto per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) rispetto all'evoluzione sintomatico/clinica e alle ospedalizzazioni.

CONTESTO DI RIFERIMENTO

Il rapido sviluppo di nuove tecnologie ha consentito un notevole ampliamento delle conoscenze sugli aspetti genetici correlati ai geni BRCA e al loro ruolo nell'ambito del meccanismo di riparazione del DNA secondo ricombinazione omologa (*Homologous Recombination, HR*). In particolare, oggi è noto che eventi di tipo genetico ed epigenetico possono provocare l'inattivazione di altri componenti del *pathway HR*, oltre ai noti geni BRCA1 e BRCA2, causando un deficit di tali meccanismi di riparazione (*Homologous Recombination Deficiency, HRD*) anche nei tumori senza familiarità.

La presenza di una variante patogenetica costituzionale nei geni BRCA1/BRCA2 è associata ad un incremento del rischio di sviluppare tumori della mammella, dell'ovaio e della prostata. L'identificazione di tali varianti, mediante uno specifico *test* di laboratorio, il *test* BRCA (germinale o somatico), ha una doppia applicazione:

1. **prevenzione della patologia neoplastica**, in quanto il *test* consente l'identificazione di soggetti portatori di varianti patogenetiche costituzionali al fine di intraprendere percorsi di prevenzione oncologica personale e familiare;
2. scelta della terapia personalizzata, dal momento che lo stesso *test*, in soggetti che hanno già sviluppato la neoplasia, è uno **strumento predittivo di efficacia** delle terapie con PARP inibitori (PARPi);
3. **migliore caratterizzazione della prognosi di malattia** in quanto i tumori legati al deficit della ricombinazione omologa hanno una prognosi significativamente migliore.

Allo stato attuale, il *test*, prescritto dall'oncologo prevalentemente ai fini di predittività di terapia, può essere erogato dal Sistema Sanitario Nazionale, con criteri di accesso dei pazienti e regimi di rimborsabilità e tariffazione molto diversi, a seconda del centro che ha in carico il paziente e della regione di residenza.

Nell'ambito delle patologie ovariche, oltre alla valutazione delle varianti patogenetiche di BRCA1/2, è oggi necessaria anche la valutazione dell'HRD, deficit delle cellule tumorali nel riparare i danni subiti dal DNA. Tale

valutazione, effettuata con il *test* molecolare HRD, è di fondamentale importanza per la scelta dei farmaci (PARPi) che hanno una capacità specifica di contrastare i tumori con difetto nel processo di ricombinazione omologa (HRD).

Il *test* HRD rappresenta un'evoluzione molto importante del *test* BRCA, in quanto include anche la valutazione di BRCA1/2, e permette di definire in maniera più appropriata la terapia per il singolo paziente. Tuttavia, ad oggi, in Italia ci sono ancora pochi laboratori che eseguono il *test*, ed il percorso di rimborso e tariffazione non è ancora definito nell'ambito del nostro SSN.

L'accesso dei pazienti al *test* BRCA e HRD rappresenta oggi una diseguità per il SSN, non essendo garantito in maniera omogenea in tutto il nostro Paese, con le relative ricadute sulle possibilità e potenzialità di accesso alle terapie.

INDICAZIONI E APPROPRIATEZZA

Le decisioni terapeutiche per i pazienti con carcinoma mammario, ovarico e prostatico richiedono di conoscere lo stato mutazionale dei biomarcatori predittivi. Pertanto è necessario che i *test* genetici siano disponibili in tempi rapidi, al fine di conoscere se il paziente è portatore o meno di un deficit della ricombinazione omologa, e di conseguenza informare adeguatamente il paziente sulle possibili implicazioni terapeutiche. Per garantire quindi al paziente la maggior efficacia nella decisione clinica e per assicurare al sistema nel suo complesso l'efficienza allocativa delle risorse, è necessario che la prescrizione del *test*:

- sia in linea con percorsi di cura consolidati e riconosciuti a livello nazionale dalle linee guida e raccomandazioni delle società scientifiche di riferimento (*Linee Guida e Raccomandazioni AIOM*);
- sia appropriata e disponibile per i *setting di patologia* nei quali la prescrizione dei farmaci è legata all'esecuzione del *test*, secondo le indicazioni di rimborsabilità previste dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Nel **tumore ovarico**, il *test* BRCA e, più recentemente il *test* HRD, è raccomandato sia dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non *borderline*, a prescindere dall'età della paziente e dalla storia familiare dello stesso.

La presenza di queste alterazioni (BRCA 1-2 e HRD) consente:

- la prescrizione dei PARP inibitori, da soli o in combinazione agli antiangiogenetici, come terapia di mantenimento in prima linea nelle pazienti con tumore ovarico in stadio III-IV di alto grado che hanno una risposta completa o parziale alla terapia a base di platino;
- lo studio della famiglia nelle pazienti portatrici della mutazione BRCA con lo scopo di identificare le portatrici sane della mutazione cui proporre strategie di sorveglianza o di riduzione del rischio che rimangono l'unica possibilità di prevenzione primaria in una patologia come il tumore ovarico che non ha screening e diagnosi precoce.

Nel **tumore prostatico**, il *test* BRCA è indicato per i pazienti con malattia metastatica, al fine di pianificare un percorso terapeutico adeguato. Inoltre, l'identificazione di una variante patogenetica germinale nei geni

BRCA1-BRCA2 in un paziente con carcinoma prostatico permette strategie finalizzate al controllo dei familiari e alla riduzione del rischio.

La presenza di mutazioni di BRCA 1-2 (mutazioni nella linea germinale e/o somatica) consente:

- la prescrizione di un PARP inibitore come terapia nei pazienti con tumore prostatico metastatico resistente alla castrazione in progressione dopo una precedente terapia con un nuovo agente ormonale
- l'adozione un percorso di consulenza oncogenetica nei familiari, al fine di identificare i portatori ad alto rischio a cui proporre programmi mirati di diagnosi precoce dei tumori associati alle sindromi a trasmissione eredo-familiare BRCA-correlati, così come strategie finalizzate alla riduzione del rischio.

Nel **tumore della mammella**, l'individuazione di una variante patogenetica di BRCA 1-2 ha implicazioni terapeutiche per i pazienti che hanno già una diagnosi di neoplasia mammaria e preventive per i familiari consentendo strategie di controllo del rischio eredo-familiare, e di conseguenza:

- per i pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in fase non metastatica può influire nella scelta sia del trattamento loco-regionale (intervento chirurgico radicale vs. conservativo con radioterapia complementare; mastectomia mono- o bi-laterale) che della terapia sistemica neoadiuvante/adiuvante (terapia di mantenimento con PARP inibitori in pazienti ad alto rischio);
- per i pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in fase metastatica, la variante patogenica può avere un impatto sulla scelta del trattamento antineoplastico (terapia con PARP inibitori)
- per i familiari dei pazienti portatori di mutazioni di BRCA può permettere di identificare i portatori sani delle mutazioni cui proporre strategie di sorveglianza o di riduzione del rischio

TECNOLOGIE

L'utilizzo delle tecnologie NGS applicate ai test BRCA e HRD è in continua evoluzione. Tuttavia, la capacità di erogazione di test NGS in Italia è ancora limitata a causa di risorse, infrastrutture e know-how non sufficienti, di una imperfetta programmazione della governance dei laboratori di biologia molecolare su base nazionale e regionale, e di interventi normativi non ancora sistematici ed esaustivi. **Ciò impatta direttamente sui pazienti, che hanno un accesso limitato a farmaci efficaci rimborsati dal SSN, che prevedono per la prescrizione l'esecuzione di test NGS.** Inoltre, l'assenza di una tariffa di rimborso dei test NGS per l'Oncologia, che persiste anche nell'attuale proposta di revisione del Nomenclatore Nazionale, rappresenta un limite all'implementazione dei laboratori. Inoltre, rispetto al test BRCA, la valutazione di HRD pone ulteriori sfide, quali la limitata disponibilità di strumentazione adeguata e le difficoltà di esecuzione ed interpretazione dei test.

MODELLI ORGANIZZATIVI E GOVERNANCE DEI TEST

Pur essendo ormai assodata e riconosciuta dall'AIFA e dalle principali linee guida l'associazione tra la prescrizione del farmaco e l'esecuzione del test genetico nelle aree di patologia fin qui descritte, non mancano le problematiche di governance che determinano eterogeneità di accesso ai test genetici in termini:

- temporali (non allineamento rimborso farmaco/test);
- geografiche (differenze regionali);
- di finanziamento (separazione della spesa tra *test* e farmaco).

AIFA ha competenza in merito alla rimborsabilità dei farmaci, mentre rimborso, finanziamento e tariffazione dei *test diagnostici* sono, a diverso titolo, in capo al Ministero della Salute e alle singole Regioni: pertanto, fino a quando i *test* NGS non saranno inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), finanziati adeguatamente con tariffe definite a livello nazionale, gli stessi non potranno essere erogati e rimborsati in maniera omogenea su tutto il territorio nazionale.

Alla luce di questo quadro, **risulta indispensabile e non è più procrastinabile strutturare un meccanismo istituzionale che garantisca un aggiornamento sistematico delle tariffe per i test genetici predittivi e della loro relativa rimborsabilità a livello nazionale**, in linea con quanto previsto dalle linee guida di patologia aggiornate dagli studi registrativi.

PROPOSTE

- **Definire e Identificare i laboratori per l'esecuzione dei test HRD** mediante tecnologia NGS a livello regionale, implementando logistica, dotazione tecnica e personale specializzato, in continuità con i percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali (PDTA) di patologia.
- **Per il tumore ovarico, sarebbe opportuno considerare la richiesta di test HRD con una strategia *upfront***, ossia eseguire test BRCA e HRD in un unico test NGS, evitando la sequenza di test BRCA/HRD nelle pazienti BRCA negative.
- **Regolamentare l'approccio diagnostico nell'ambito del carcinoma prostatico** uniformando l'ordine di esecuzione dei test (analisi del tessuto primitivo, della re-biopsia tissutale, *test* germinale e, biopsia liquida).
- **Assicurare l'inserimento nei LEA e la relativa tariffazione nazionale dei test genetici** per i tumori della prostata, della mammella e dell'ovaio.
- Aggiornare e riformare la governance di accesso ai **test** genetici predittivi, consentendo la **contemporanea rimborsabilità del farmaco e del test ad esso collegato**.
- Prevedere strumenti per il **finanziamento** dei *test* attraverso l'inclusione automatica nei LEA. L'ammontare del finanziamento sarà da valutare e aggiornare sulla base dei volumi di patologia.

APPENDICE

Un esempio virtuoso: la disciplina dei test NGS

In linea con quanto affermato nella ricognizione dei test BRCA1/2 e HRD, è apprezzabile lo sforzo compiuto con l'emanazione del decreto attuativo per i test NGS ([Decreto MinSal 30 settembre 2022](#)) che stabilisce i criteri per la *governance* dei laboratori, e che potrebbe essere utilizzato come riferimento valido per successivi atti normativi volti ad armonizzare le regole di contesto. I criteri stabiliti dal Decreto a cui si riferisce sono:

- **Individuazione dei laboratori affidata alle Regioni:** le regioni individuano nei rispettivi atti deliberativi i centri di oncologia e i laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che eseguiranno rispettivamente la prescrizione ed i test NGS.
- **Garanzia del timing:** l'esecuzione e la conseguente interpretazione del test non devono comportare un ritardo nell'inizio della terapia tale da compromettere potenzialmente l'efficacia del trattamento.
- **Definizione dei test:** è necessario l'utilizzo di test marcati CE-IVD o CE-IVDR o, in alternativa, l'effettuazione di procedure di validazione interna del test per finalità di diagnosi clinica da parte del laboratorio utilizzatore.
- **Identificazione di una tariffa:** il finanziamento sarà utilizzato per il rimborso delle prestazioni, attribuendo una quota per test di *comprehensive genomic profiling*.
- **Ripartizione dei fondi su base regionale per volume di patologia.**