

ALLEGATO A

Modalità per indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test Next Generation Sequencing (NGS) nell'ambito del percorso di cura oncologico con garanzia di appropriatezza d'uso

I. Premessa

Il numero di biomarcatori da valutare nella pratica clinica in oncologia per i trattamenti a bersaglio molecolare sta progressivamente aumentando. Questa evoluzione della medicina di precisione richiede una attenta selezione delle tecnologie di analisi per garantire che esse vengano eseguite secondo criteri di appropriatezza, in tempi adeguati alle necessità cliniche e con le quantità spesso limitate di materiale biologico a disposizione.

L'introduzione nella diagnostica molecolare di una tecnologia di sequenziamento genomico esteso, meglio conosciuta come Next Generation Sequencing (NGS), rappresenta un importante contributo tecnologico per far fronte alle nuove esigenze cliniche. Le tecniche di NGS nella pratica clinica devono essere applicate in neoplasie selezionate in fase avanzata, in funzione del numero di target molecolari da rilevare, della loro complessità e della percentuale di pazienti con biomarcatori approvati dagli Enti regolatori e da linee guida nazionali ed internazionali.

Al riguardo, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS) – con parere della Sezione I, Sessione LII, del 15 Febbraio 2022, su richiesta della Direzione generale della ricerca e dell'innovazione in sanità del Ministero della salute, afferma in merito ai test NGS che: "Sono disponibili test riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati (anche commerciali) per tutte le patologie oncologiche associate ad alterazioni genetiche actionable" e identifica i laboratori idonei per l'esecuzione di questi test come "Le strutture che hanno oggi una consolidata esperienza (>2 anni) nella esecuzione di test NGS".

II. NGS per la scelta della terapia nel carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone

In Italia nel 2020 sono state stimate 41.650 nuove diagnosi di tumori del polmone. Di questi, il 40- 50% sono rappresentati da adenocarcinomi. Il tumore del polmone rappresenta la seconda neoplasia più frequente nei maschi (15%) e la terza nelle donne (6%), con 34.000 decessi nel 2020 (maschi = 23.400; femmine = 10.600) (Fonte AIRTUM).

In Regione Friuli Venezia Giulia sono stati stimati 950 casi di tumore al polmone, di cui 380 metastatici.

Sulla base degli elementi epidemiologici, in considerazione dei livelli di evidenza clinica dei target molecolari e delle Raccomandazioni della European Society For Medical Oncology (ESMO) per l'impiego di tecnologia NGS nei pazienti con tumori metastatici (Mateo et al, Ann Oncol 2018; Mosele et al, Ann Oncol 2020), è individuato il carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone come la neoplasia per la quale ci si può avvalere nell'immediato di test in NGS per analisi multigeniche con ricadute terapeutiche.

In questa neoplasia l'utilizzo della tecnologia NGS consente:

1) l'ottimizzazione dell'impiego del campione biologico disponibile che si è dimostrato rappresentare, in particolare per le biopsie, un limite importante per determinazioni effettuate mediante singoli test eseguiti in tempi successivi;

2) l'individuazione di alterazioni molecolari actionable, che potrebbero anche non essere rilevate con altre metodiche di analisi, per le quali sono disponibili farmaci attivi rimborsati dal SSN o comunque accessibili con diverse procedure.

I risultati di uno studio condotto in realtà ospedaliere italiane e riferito all'uso di NGS per la profilazione in pazienti affetti da tumore al polmone non a piccole cellule evidenziano un costo per i test NGS di €1.150,00 allo stato attuale delle alterazioni genomiche investigate, contro un costo di €1.780,00 per le metodiche standard (Pinto et al, Economia Sanitaria 2021).

In Friuli Venezia Giulia, il finanziamento previsto dal DM 30 settembre 202 verrà trasferito alle tre aziende identificate.

III. Indicazione

La prescrizione di test NGS è indicata nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone suscettibili di trattamento antitumorale e tenuto conto delle preferenze espresse dal paziente, opportunamente informato al momento della scelta della prima linea di terapia, e può essere ripetuta nei pazienti con alterazioni molecolari "actionable" sottoposti a terapie a target molecolare in caso di progressione di malattia.

Si prevede di analizzare almeno le seguenti alterazioni molecolari al fine di identificare alterazioni geniche che consentano un intervento terapeutico o che comunque possano avere un ruolo per la definizione di scelte terapeutiche, con beneficio clinico della terapia prescritta sulla base della profilazione molecolare in termini di efficacia, tossicità ed impatto sulla qualità di vita del paziente.

I test NGS utilizzati devono identificare almeno le seguenti alterazioni molecolari:

KRAS mutazione G12C	EGFR mutazioni	BRAF mutazioni	ALK riarrangiamenti	ROS1 riarrangiamenti
NTRK riarrangiamenti	RET riarrangiamenti	MET mutazioni con perdita dell'esone 14 (exon skipping)	HER2 mutazioni	

I test genomici non sono indicati nei casi in cui:

- il paziente, correttamente informato, abbia negato il consenso al trattamento;
- le caratteristiche e le condizioni cliniche del paziente, a giudizio clinico dell'oncologo, facciano escludere la possibilità di ulteriori interventi terapeutici indicati dai risultati del test.

È necessario richiedere un ulteriore consenso qualora il risultato del test abbia implicazioni oncogenetiche.

IV. Prescrizione

La prescrizione del test NGS deve essere effettuata dalle U.O. di oncologia pubbliche del SSR, come identificate, che hanno in carico il paziente, in seguito a valutazione multidisciplinare e nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) ove esistente, attraverso la necessaria compilazione di una scheda cartacea e/o richiesta informatizzata che riporti:

- l'anagrafica;
- i parametri che individuino il livello di rischio del paziente;
- il risultato del test;

- il percorso terapeutico intrapreso;
- i dati del follow-up annuale.

Alla U.O. di oncologia, che ha prescritto il test, compete altresì la verifica della disponibilità di un campione biologico adeguato da indirizzare al laboratorio anatomia patologica/patologia molecolare tra quelli identificati a livello regionale, come previsto nell'allegato 2 del D. M. 30 settembre 2022, tra quelli con esperienza consolidata, superiore ai 2 anni, di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida.

A tal fine, la Direzione Centrale Salute, ha acquisito i volumi dei Test NGS eseguiti, fino ad oggi, a livello regionale sui casi di carcinoma non a piccole cellule (adenocarcinoma) non squamoso metastatico del polmone.

Rispondono ai requisiti richiesti, i laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare afferenti all'ASUFC, all'ASUGI e al CRO.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i centri di oncologia prescrittori sono tenuti al rispetto delle disposizioni europee e nazionali in materia di protezione dei dati relativi alla salute e dei dati genetici, quali dati personali appartenenti alle categorie particolari di cui all'art. 9 del regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.

V. Esecuzione

L'esecuzione e la conseguente interpretazione del test non devono comportare un ritardo nell'inizio della terapia tale da compromettere l'efficacia potenziale del trattamento.

All'anatomo-patologo compete la valutazione della idoneità del campione tessutale (tumore primitivo o metastasi) sul quale dovrà essere eseguito il test, nonché della dissezione del tessuto necessaria per ottimizzare i risultati del test.

Nei casi in cui non sia possibile disporre di un campione tessutale, il test potrà essere eseguito su campione ematico (biopsia liquida). La biopsia liquida può avere dei limiti di sensibilità legati alla quantità di DNA tumorale circolante (ctDNA), e, pertanto, va limitata ai casi in cui non vi sia tessuto idoneo disponibile e/o la biopsia non possa essere ripetuta. Il paziente deve essere informato dei limiti del test eseguito su campione ematico, nel caso in cui sia necessario farvi ricorso.

L'unità operativa di anatomia patologica/laboratorio di patologia molecolare il test NGS utilizza la dicitura identificativa «

Per quanto concerne i pannelli genici, sono disponibili test commerciali riconosciuti per evidenza e appropriatezza, utilizzati per patologie oncologiche associate ad alterazioni geniche actionable.

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.

Nelle procedure ad evidenza pubblica per l'acquisto dei test NGS, si devono utilizzare criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate e tecnologie validate per l'utilizzo clinico.

Il finanziamento sarà utilizzato per il rimborso delle prestazioni, attribuendo una quota per test non superiore a €1.150,00.

VI. Utilizzo

L'utilizzo dei risultati del test NGS è garantito dal centro di oncologia che ha in carico il paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow-up delle eventuali terapie indicate.

Qualora il test NGS individui alterazioni genomiche non suscettibili di trattamento con farmaci a target molecolare già riconosciuti e disponibili, l'interpretazione del risultato deve essere affidata a un gruppo multidisciplinare che includa, oltre l'oncologo, almeno un patologo/biologo molecolare e un genetista.

Per la custodia e la sicurezza dei dati e dei campioni biologici sono adottate le cautele dettate nel provvedimento n. 146 del 2019 dal Garante per la protezione dei dati personali, ai sensi dell'articolo 5 21, comma 1, del decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101, anche relativamente alle informazioni da fornire agli interessati, all'acquisizione del consenso e alla consulenza genetica.

VII. Monitoraggio

Gli Enti del SSR dovranno provvedere, avvalendosi dei dati comunicati dalle UO di oncologia prescrittici dei test, a rendicontare l'utilizzo del fondo nell'ambito e con le modalità degli usuali rendiconti e con cadenza annuale.

Inoltre, trasmettono al Direzione Centrale Salute della Regione Friuli Venezia Giulia, una relazione dettagliata, in forma aggregata e anonima, riguardo al numero di test NGS effettuati, all'uso appropriato, agli esiti clinici e alle variazioni di utilizzo delle risorse ottenuti con l'impiego dei test NGS in aggiunta ai parametri clinico-patologici.

Nella suddetta relazione annuale devono essere riportati:

- il numero dei test NGS effettuati;
- il momento dell'esecuzione del test (prima determinazione eseguita per la definizione della prima linea di terapia; seconda determinazione eseguita a progressione di malattia in paziente già sottoposto a terapia a target molecolare);
- il campione utilizzato per l'esecuzione del test (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto di metastasi; biopsia liquida);
- il tipo di pannello utilizzato ed il numero di geni valutati;
- le alterazioni molecolari "actionable" identificate;
- la terapia a *target* molecolare prescritta e praticata dal paziente sulla base dei risultati del test NGS;
- la durata di trattamento della terapia a *target* molecolare;
- gli esiti della terapia in termini di risposta obiettiva ottenuta, tempo a fallimento della terapia ed eventi avversi;
- la sopravvivenza globale;
- il numero di accessi in regime di ricovero/ambulatoriale.

Tali relazioni, a seguito di verifiche di completezza/congruità effettuate a livello regionale, verranno successivamente trasmesse al Ministero.

IL SEGRETARIO GENERALE SOSTITUTO

IL VICEPRESIDENTE