



REGIONE CALABRIA

Dipartimento Tutela della Salute e Servizi Socio-Sanitari

Settore n. 6 - Programmazione dell'offerta Ospedaliera e Sistema delle Emergenze-Urgenze

Allegato A

1. Identificazione dei Centri di oncologia medica per la prescrizione dei test NGS

I centri di oncologia medica individuati dalla Regione Calabria per la prescrizione dei test NGS sono i seguenti:

- AOU Dulbecco: UOC Oncologia Medica Mater Domini; UOC Oncologia Medica Pugliese-Ciaccio
- AO GOM di Reggio Calabria: UOC Oncologia Medica
- AO Annunziata di Cosenza: UOC Oncologia Medica

2. Identificazione dei Laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare per lo svolgimento dei test in NGS

La Regione Calabria ha provveduto ad effettuare una ricognizione finalizzata all'identificazione dei laboratori regionali idonei per l'esecuzione di test oncologici in NGS per il colangiocarcinoma.

I criteri adottati per l'identificazione dei Laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare per lo svolgimento dei test in NGS hanno tenuto conto di una consolidata esperienza (superiore a due anni), nel campo della profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida, come riportato nel parere espresso dal CSS in data 15 febbraio 2022.

Sulla base della mappatura effettuata per l'esecuzione dei test molecolari di profilazione genomica estesa sono stati identificati i seguenti Centri specialistici presenti in Regione Calabria:

1. Genetica Medica GOM Reggio Calabria - UOSD referente dott. Corrado Mammi.
2. Genomica e Patologia Molecolare/Biochimica Clinica AOU Dulbecco (ex Mater Domini) Catanzaro, referente Prof. Giuseppe Viglietto;

3. Indicazioni per l'accesso ai test NGS

La prescrizione di un test NGS è indicata nei pazienti con colangiocarcinoma non operabile o recidivato suscettibile di un trattamento antitumorale e tenuto conto delle preferenze espresse dal paziente opportunamente informato al momento della scelta della terapia.

Al fine di identificare le alterazioni che consentano un intervento terapeutico o che comunque possano avere un ruolo per la definizione di scelte terapeutiche sulla base della profilazione molecolare in termini di efficacia, di tossicità e di impatto sulla qualità di vita del paziente, si prevede l'utilizzo di pannelli che siano in grado di analizzare almeno le seguenti alterazioni molecolari per le quali sono disponibili farmaci:

1. riarrangiamenti FGFR2
2. mutazioni IDH1
3. riarrangiamenti NTRK
4. mutazione BRAF V600
5. mutazioni geni MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)

Inoltre, potranno essere inclusi ulteriori geni con alterazioni molecolari attivabili classificati secondo la *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)* come 1 e 2, e per i quali è disponibile l'accesso a farmaci, così come indicato nell'*Allegato tecnico al Decreto del Ministro della Salute 30 maggio 2023 "Istituzione del Molecular tumor board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next generation sequencing (NGS)"*. La scala ESCAT è un modello che classifica le alterazioni molecolari in base alla loro utilità clinica sulla base dei livelli di evidenza clinici per i trattamenti disponibili e pertanto rappresentano un *framework* idoneo a guidare le scelte cliniche e di politica sanitaria.

I test genomici non sono prescrivibili nei casi in cui il paziente correttamente informato abbia negato il consenso al trattamento e in quelli in cui, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche del paziente facciano escludere la possibilità di ulteriori interventi terapeutici eventualmente indicati dai risultati del test. In ogni caso è necessario richiedere un ulteriore consenso qualora il risultato del test evidenzia alterazioni genetiche con potenziali implicazioni eredo-familiari.

4. Prescrizione del test NGS

La prescrizione del Test NGS per colangiocarcinoma inoperabile o recidivato diagnosticato citologicamente o istologicamente viene effettuata dai centri di oncologia medica individuati dalla Regione Calabria al punto 1) che hanno in carico i pazienti, in seguito a valutazione multidisciplinare ed eventualmente nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) aziendali.

La prescrizione del Test NGS deve consentire la rendicontazione sia ai fini del monitoraggio della spesa sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test NGS in aggiunta ai parametri clinico-patologici.

I centri di Oncologia Medica preposti alla prescrizione deve compilare una scheda informatizzata che riporti, l'anagrafica, i parametri che consentono di individuare il livello di rischio del paziente, il risultato del test e il percorso terapeutico intrapreso e dovrà essere aggiornata con i dati del follow-up annuale. Nel dettaglio i dati che dovranno essere inseriti per ogni paziente sono i seguenti:

- 1) l'anagrafica completa del paziente;
- 2) il Codice identificativo univoco della richiesta con data;
- 3) i parametri che consentono di individuare il livello di rischio del paziente (stadiazione);
- 4) il momento dell'esecuzione del test (determinazione eseguita alla diagnosi di malattia inoperabile/recidivata; determinazione eseguita a progressione di malattia in paziente già sottoposto a terapia antitumorale);
- 5) il tipo di materiale inviato all'analisi NGS (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto di metastasi; biopsia liquida);
- 6) risultato del test NGS;
- 7) le alterazioni molecolari *actionable* identificate;
- 8) la terapia a target molecolare prescritta e praticata dal paziente sulla base dei risultati del test NGS;
- 9) la durata di trattamento della terapia a target molecolare;
- 10) gli esiti della terapia in termini di risposta obiettiva ottenuta, tempo a fallimento della terapia ed eventi avversi;
- 11) i dati del *follow-up* annuale;
- 12) la sopravvivenza globale;
- 13) il numero di accessi in regime di ricovero/ambulatoriale;
- 14) gli esiti di test genomici se effettuati prima della presa in carico del paziente da parte della struttura prescrittrice;
- 15) Il tipo di trattamento prescritto al momento della progressione alla terapia a target molecolare.

Il centro di oncologia dovrà altresì verificare la disponibilità di un campione biologico adeguato da indirizzare a un laboratorio anatomia patologica/patologia molecolare tra quelli identificati a livello regionale.

I centri di oncologia prescrittori dovranno rispettare le 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 n. 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.

5. Esecuzione del test NGS

Ai fini dell'attuazione del D.M. 6 marzo 2023 i Test NGS saranno eseguiti nei laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare presso le seguenti Aziende:

1. Genetica Medica GOM Reggio Calabria - UOSD referente dott. Corrado Mammì.
2. Genomica e Patologia Molecolare/Biochimica Clinica AOU Dulbecco (ex Mater Domini) Catanzaro, referente Prof. Giuseppe Viglietto;

Ai fini della tracciabilità, l'unità operativa di anatomia patologica/laboratorio di patologia molecolare che invia il campione per l'esecuzione del test in altra sede registra l'invio con la voce «Invio di campione per analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massivo parallelo per colangiocarcinoma/carcinoma delle vie biliari avanzato, cito/istologicamente diagnosticato, suscettibile di trattamento sistemico». Parimenti, il laboratorio in cui sarà eseguito il test NGS utilizza la dicitura identificativa «Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massivo parallelo per colangiocarcinoma/carcinoma delle vie biliari avanzato, cito/istologicamente diagnosticato, suscettibile di trattamento sistemico»

All'anatomo-patologo delle strutture identificate 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. Nel caso in cui non sia possibile disporre di un campione tessutale, il test potrà essere eseguito su campione ematico (biopsia liquida), il cui utilizzo, tuttavia, va limitato, a causa dei limiti di sensibilità legati alla quantità di DNA tumorale circolante, ai casi in cui non vi sia tessuto idoneo disponibile. In tali casi il paziente deve essere informato dei limiti del test eseguito su campione ematico nel caso in cui sia necessario farvi ricorso. In ogni caso, 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 e il referto dovrà essere disponibile nei termini di quattordici giorni lavorativi dalla data di accettazione da parte del centro esecutore.

6. Caratteristiche dei Pannelli genici da utilizzare nei test in NGS

Sono disponibili numerosi test commerciali per l'identificazione di alterazioni geniche *actionable* riconosciuti per evidenza e appropriatezza, e che sono largamente utilizzati per diverse patologie oncologiche. Tuttavia, è necessario, ai fini dei test NGS, 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. In particolare, in accordo con il D.M. 6 marzo 2023 si suggerisce alle amministrazioni coinvolte nelle procedure di acquisto dei test NGS di utilizzare criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate e tecnologie validate per l'utilizzo clinico.

7. Utilizzo dei risultati del test NGS

L'utilizzo dei risultati del test NGS per tutte le alterazioni molecolari già identificate come suscettibili a terapie con farmaci a bersaglio molecolare disponibili sarà garantito dal Centro di Oncologia Medica che ha in carico il paziente. Tale Centro dovrà esprimersi relativamente all'indicazione, l'esecuzione e il follow-up delle eventuali terapie indicate.

Qualora il test NGS individui alterazioni genomiche che non risultino suscettibili di trattamento con i farmaci a target molecolare già riconosciuti e disponibili, l'interpretazione del risultato dovrà essere affidata a un gruppo multidisciplinare includente, oltre l'oncologo, almeno un patologo/biologo molecolare e un genetista, con eventuale coinvolgimento del Molecular Tumor Board regionale (MTBR-CAL).

Per quel che riguarda la custodia e la sicurezza dei dati e dei campioni biologici la Regione Calabria adotterà le linee guida previste nel provvedimento n. 146 del 2019, adottato dal Garante per la protezione dei dati personali, ai sensi dell'art. 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.

8. Risorse economiche utilizzate

Il finanziamento di cui al D.M. in oggetto sarà utilizzato per il rimborso delle prestazioni, attribuendo una quota non superiore a € 1.150,00 per test. Per la Regione Calabria il D.M. ha previsto, sulla base del numero dei casi calcolati per l'anno 2021, un finanziamento complessivo pari a € 6.900,00, da utilizzare per il rimborso delle prestazioni, corrispondente a n. 6 casi trattabili, per ogni anno di vigenza del fondo. I Centri di Genetica che eseguono i test NGS trimestralmente invieranno i dati al Dirigente del Settore Ospedaliero del Dipartimento tutela della Salute della Regione Calabria, che effettuerà il monitoraggio ai fini dell'appropriatezza e della rendicontazione. Giacché il Ministero su 63 casi stimati ne finanzia solo 6, la copertura del delta stimato sarà a totale carico dell'Azienda di appartenenza del paziente.

9. Monitoraggio dei risultati dei test NGS.

La Regione Calabria provvederà a rendicontare l'utilizzo del fondo con cadenza annuale, inviando al Ministero una relazione dettagliata riguardo al numero dei 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 avvalendosi dei dati comunicati dai centri oncologici prescrittori dei test, nonché di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, in forma aggregata e anonima.

La relazione sarà coordinata **dal Coordinamento scientifico della ROC**, sulla base dei dati forniti dai Centri di Oncologia Medica che hanno prescritto i test NGS e/o dai laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare delle Aziende sopra indicate che hanno eseguito i test.

Per i pazienti afferenti a centri di cura posti al di fuori della Regione di residenza la prestazione, preventivamente autorizzata dalla Regione di residenza, viene considerata a carico della stessa e si applica la compensazione economica tra Regione erogante e Regione di residenza.

La rendicontazione dell'utilizzo del fondo avviene nell'ambito e con le modalità degli usuali rendiconti e con cadenza annuale.

Ai sensi dell'art. 2 del D.M. Salute 6 marzo 2023, per gli anni 2024,2025, entro il 30 ottobre di ogni anno, la Regione invia al Ministero una relazione sulle attività svolte con i contenuti previsti nell'allegato 2 del citato decreto, ivi incluso il numero di test effettivamente erogati, secondo i criteri stabiliti nel summenzionato allegato 2.

Nella rendicontazione annuale saranno riportati:

1. il numero dei test NGS effettuati;
2. il momento dell'esecuzione del test (determinazione eseguita alla diagnosi di malattia inoperabile/recidivata; determinazione eseguita a progressione di malattia in paziente già sottoposto a terapia antitumorale);
3. il campione utilizzato per l'esecuzione del test (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto di metastasi; biopsia liquida);
4. il tipo di pannello utilizzato ed il numero di geni valutati;
5. le alterazioni molecolari *actionable* identificate;
6. la terapia a target molecolare prescritta e praticata dal paziente sulla base dei risultati del test NGS.

Saranno inoltre raccolte altre informazioni, quali:

1. la durata della terapia a target molecolare;
2. gli esiti della terapia in termini di risposta obiettiva ottenuta, tempo a fallimento della terapia ed eventi avversi;
3. la sopravvivenza globale;
4. il numero di accessi in regime di ricovero/ambulatoriale.