

Allegato Tecnico

“Modalità operative per l'attuazione nel territorio regionale di quanto previsto nell'Allegato 2 al Decreto del Ministero della Salute del 30/09/2022”

I. Indicazioni per l'accesso ai test di sequenziamento massivo parallelo (Next Generation Sequencing -NGS) per la profilazione genomica somatica nel carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato

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 = 23.100; femmine = 10.900) (Fonte AIOM-AIRTUM 2021).

In Italia nel 2020 sono state stimate 41.650 nuove diagnosi di tumori del polmone. Di questi, il 40-50% sono rappresentati da adenocarcinomi.

Per Regione Lombardia sono stimati 2.940 casi di carcinoma non a piccole cellule non squamoso del polmone, di cui 1764/anno in stadio avanzato/metastatico.

In questa neoplasia, l'utilizzo della tecnologia di sequenziamento massivo parallelo ossia “Next Generation Sequencing” (NGS) consente:

- 1) l'ottimizzazione dell'impiego del campione biologico disponibile, rappresentato comunemente da materiale istologico derivato da procedura di agobiopsia oppure campione citologico proveniente da prelievo con ago sottile, la cui ridotta quantità può rappresentare un limite nell'approccio con determinazioni 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 e per le quali, invece, sono disponibili farmaci attivi rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) o comunque accessibili con diverse procedure.

La prescrizione del test di profilazione genomica somatica con NGS è indicata al momento della diagnosi nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) del polmone in stadio avanzato/metastatico, suscettibili di un 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 alla progressione di malattia. Si precisa che i test genomici non sono indicati nei casi in cui il/la paziente, correttamente informato/a, abbia negato il consenso al trattamento, o quando a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche del paziente escludano la possibilità di ulteriori interventi terapeutici indicati dai risultati del test. È necessario richiedere un ulteriore consenso qualora il risultato del test abbia implicazioni genetiche in accordo alla DGR n. XI/7044/2022.

Al fine di identificare alterazioni geniche che consentano un intervento terapeutico, o che comunque possano avere un ruolo nella definizione di determinate scelte terapeutiche volte all'ottenimento di un reale beneficio clinico della terapia prescritta in termini di efficacia, di minore tossicità e di migliore impatto sulla qualità di vita del paziente, per la profilazione genomica somatica della neoplasia si prevede l'utilizzo di pannelli genici NGS che siano in grado di analizzare almeno le alterazioni molecolari sotto riportate:

- 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;

Nel Nomenclatore e Tariffario Regionale (NTR) è introdotta la prestazione per la profilazione genomica somatica del carcinoma del polmone con la seguente descrizione “Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato”, con i vincoli prescrittivi di appropriatezza indicati nel presente documento. Di seguito è indicato il dettaglio della prestazione.

Codice	Descrizione Breve	Descrizione estesa	Tariffa	CODICE SISS	
91.30.7	Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato	“Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato” Almeno il seguente pannello di geni: 1. KRAS mutazione G12C, 2. EGFR mutazioni, 3. BRAF mutazioni, 4. ALK riarrangimenti, 5. ROS1 riarrangimenti, 6. NTRK riarrangimenti, 7. RET riarrangimenti, 8. MET mutazioni con perdita dell'esone 14 (exon skipping), 9. HER2 mutazioni. Incluso: 91.36.5 ESTRAZIONE DI DNA O DI RNA (nucleare o mitocondriale) da sangue periferico, tessuti, colture cellulari, villi coriali; 91.30.3 ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (blocchi di circa 400 bp).	€1.150,00	91.30.7A	NGS Adenocarcinoma Metastatico Polmone Cito/Ist. Diagn. su tumore o metastasi
				91.30.7B	NGS Adenocarcinoma Metastatico Polmone Cito/Ist. Diagn. su biopsia liquida

II. Prescrizione del test “Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato”

Al fine di favorire l'accesso appropriato ed equo alla prestazione per i pazienti oncologici, tutti i Centri Oncologici pubblici e privati accreditati ossia le Unità di Oncologia o di Medicina Generale ad indirizzo Oncologico possono prescrivere la prestazione: “Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato” purché siano rispettati i vincoli di appropriatezza nel presente documento e in seguito a valutazione multidisciplinare del caso e nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA), ove esistente.

La prescrizione al test in argomento può essere effettuata dallo specialista:

- in Oncologia che opera nei Centri Oncologici sia pubblici che privati accreditati a contratto o che hanno in carico la gestione del paziente;
- in Chirurgia o Pneumologia, in funzione del modello organizzativo multidisciplinare adottato dal Centro Oncologico.

Il Centro Oncologico che ha in carico la gestione del paziente deve predisporre una scheda paziente dedicata in cui tracciare:

- 1) l'anagrafica completa del paziente;
- 2) codice identificativo univoco del paziente e della richiesta;
- 3) i parametri che consentono di individuare il livello di rischio del paziente (stadiazione);
- 4) 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
- 5) tipo di materiale inviato all'analisi NGS (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto metastatico; 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 del Centro Oncologico.
- 15) La tipo di trattamento prescritta al momento della progressione alla terapia a target molecolare.

In merito alla scelta del tipo di campione su cui eseguire l'analisi si precisa che, nei casi in cui non sia possibile disporre di un campione tissutale, il test potrà essere eseguito mediante procedura in 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 in biopsia liquida nel caso in cui sia necessario farvi ricorso.

La scelta del tipo di campione da analizzare è una valutazione a carico del Centro Oncologico, previa valutazione del caso da parte del gruppo multidisciplinare o in funzione di quanto previsto nel PDTA specifico, ove presente.

La scelta si basa sui seguenti criteri:

- la facilità di esecuzione della biopsia, così da ridurre le potenziali complicanze al paziente;
- la quantità di materiale tumorale minimo necessario per l'esecuzione del test.

Nel caso di progressione di malattia, se tecnicamente fattibile, la scelta su quale lesione tumorale eseguire la rebiopsia deve tener conto oltre che dei due punti sopra indicati anche della comparsa di nuove lesioni o della crescita di una lesione nota.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i Centri Oncologici 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.

Il Centro Oncologico che ha in carico la gestione del paziente nel momento in cui viene prescritto il test diagnostico, deve fornire al Laboratorio tutte le informazioni sopra previste dal punto 1 a 5 ed inoltre deve indicare l'anagrafica completa del Centro Oncologico e il nome e cognome dello specialista richiedente inclusi i relativi recapiti telefonici.

Ai sensi del DECRETO 30 settembre 2022 *“Riparto del fondo per il potenziamento dei test di Next Generation Sequencing di profilazione genomica dei tumori dei quali sono riconosciute evidenza e appropriatezza”*, sono autorizzati ad eseguire la prestazione NGS solo i laboratori indicati nel sub allegato A.

Pertanto, qualora nella Struttura Sanitaria, in cui è collocato il Centro Oncologico che ha in carico la gestione del paziente, il Laboratorio di Anatomia Patologica non sia autorizzato all'esecuzione del test, il laboratorio ha la responsabilità: di gestire la richiesta e il campione, e di garantire l'erogazione della prestazione nei tempi previsti attraverso l'attivazione del “service”, ai sensi della DGR n. XI/7044/2022, con un laboratorio specialistico di Anatomia Patologica autorizzato all'esecuzione del test, come specificato al paragrafo III e sub allegato A.

III. Laboratori di Anatomia Patologica autorizzati all'esecuzione della prestazione “Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato”

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, pertanto, considerata la numerosità dei casi attesi ed al fine di garantire un tempo di refertazione di 10 giorni lavorativi conteggiati dal momento della presa in carico della richiesta da parte del Laboratorio, in accordo alla DGR XI/7044/2022, nella fase di avvio del percorso sono ritenuti necessari non meno di 6

Laboratori specialistici di Anatomia Patologica con documentata competenza in ambito della diagnostica molecolare con NGS.

Il numero dei laboratori coinvolti nel percorso sarà eventualmente incrementato nel tempo in funzione dei fabbisogni e dell'acquisizione delle necessarie competenze.

I laboratori di Anatomia Patologica autorizzati ad eseguire il test NGS, sono individuati in funzione dei seguenti criteri:

- tipo di laboratorio: di base con sezione specialistica in Anatomia Patologica o specialistico di Anatomia patologica in accordo alla DGR n. XI/772/2018 e a partire dal 01/03/2023 specialistico di Anatomia Patologica con Area di Diagnostica Molecolare Somatica in conformità ai requisiti specificati nella DGR n. XI/7044/2022;
- collocazione del Laboratorio in una Struttura di Ricovero e Cura in cui sia presente un Centro Oncologico, al fine di favorire un approccio multidisciplinare al caso;
- documentata esperienza di almeno due anni (anno 2021 e 2022) nell'ambito della applicazione della metodologia NGS per prestazioni di diagnostica molecolare oncologica complesse rendicontate con codice 91.29.7 «ANALISI DI SEQUENZA GENICHE MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) e tecniche assimilabili». In funzione delle esigenze territoriali potranno essere inclusi anche i laboratori di Anatomia Patologica o con sezione di Anatomia Patologica che nel primo semestre dell'anno 2022 abbiano eseguito prestazioni con codice 91.29.7 "ANALISI DI SEQUENZA GENICHE MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS) e tecniche assimilabili" in ambito della diagnostica molecolare oncologica;
- collocazione del Laboratorio nelle Strutture Sanitarie HUB per "NGS Facility" identificate con DGR n. XI/6989/2022, per i laboratori di Anatomia Patologica pubblici;
- criterio logistico/territoriale;
- dimensione del bacino di utenza (almeno 1.000.000 abitanti);

In sub allegato A sono indicati i Laboratori identificati per la fase di avvio del percorso.

Le afferenze territoriali dei Laboratori indicate nel sub allegato A per l'erogazione delle prestazioni potranno essere rimodulate in funzione di eventuali accordi o convenzioni già in essere.

Si precisa che, i Laboratori di Anatomia Patologica di Strutture pubbliche che al momento non sono autorizzati all'esecuzione della prestazione, devono avviare l'erogazione della prestazione con il "service" attivato con Laboratori specialistici di Anatomia Patologica pubblici.

I Laboratori specialistici di Anatomia Patologica collocati in Struttura di Ricovero e cura con Centro Oncologico non indicati nel sub allegato A, con formale richiesta alla Agenzia di Tutela della Salute (ATS) di afferenza, possono candidarsi all'erogazione della prestazione.

Nella richiesta il Laboratorio deve specificare quanto segue:

- Il possesso delle necessarie competenze ossia la documentata esperienza di almeno due anni nelle tecniche di sequenziamento massivo parallelo (*next generation sequencing* -NGS) a scopo diagnostico in ambito oncologico;
- il nome del Referente per le analisi NGS e relativi recapiti telefonici;
- l'orario e i giorni di accettazione dei campioni;
- il tempo di refertazione, con l'impegno a fornire referto entro 10 giorni lavorativi;
- la capacità analitica iniziale e a regime;
- la data di inizio dell'attività;
- la disponibilità di accettazione di campioni da analizzare da altre Strutture Sanitarie, nei limiti di quanto sopra specificato.

L'ATS, esperite le necessarie verifiche sui requisiti previsti, comunica tempestivamente alla Direzione Generale Welfare (DG Welfare) e al Centro Regionale per il Coordinamento della Medicina di Laboratorio la richiesta di attivazione dei Laboratori,

La Direzione Generale (DG) Welfare provvede, a seguito di nulla osta, ad aggiornare il sub allegato A e a pubblicarlo nel sito di Regione Lombardia.

IV Responsabilità e modalità di esecuzione del test “Analisi di Sequenze Geniche Mediante Sequenziamento Massivo Parallelo per Carcinoma non a piccole cellule non squamoso (Adenocarcinoma) metastatico del Polmone cito/istologicamente diagnosticato”

La valutazione della idoneità del campione tissutale (tumore primitivo o metastasi) sul quale dovrà essere eseguito il test, e la preparazione del tessuto necessaria per ottimizzare i risultati del test competono al Laboratorio di Anatomia Patologica a cui afferisce il Centro di Oncologia.

I criteri di gestione della fase preanalitica del campione sono definiti dal laboratorio di Anatomia Patologica che esegue l'analisi e che definisce:

- caratteristiche del campione (tissutale proveniente dal tumore primitivo o da metastasi, campione ematico oppure altri liquidi biologici per la biopsia liquida);
- modalità di identificazione del campione biologico;
- modalità di conservazione e trasporto del campione biologico;
- ogni altra indicazione necessaria a garantire la correttezza dell'esito del test NGS.

Nel caso in cui l'erogazione della prestazione avvenga attraverso il “service”, la stessa deve avvenire ai sensi della DGR n. XI/7044/2022, e il laboratorio che invia il campione e quello che esegue l'analisi devono concorrere, ciascuno per le proprie competenze.

Il Laboratorio che esegue l'analisi NGS sul campione deve disporre dei seguenti dati:

- l'anagrafica de paziente;
- l'anagrafica completa del Centro Oncologico richiedente;
- il nome e cognome dello specialista prescrittore incluso il contatto telefonico;
- 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 metastatico; biopsia liquida);
- copia della diagnosi istologica nel caso il campione provenga da altro centro;

- ogni altra informazione ritenuta utile dal laboratorio che esegue la prestazione.

Per quanto concerne i pannelli genici NGS, possono essere utilizzati test commerciali riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati per molte patologie oncologiche associate ad alterazioni geniche “actionable”, purché includano tutti i target genici sopra indicati.

Il Laboratorio deve utilizzare test marcati CE-IVD o CE-IVDR o, in alternativa, deve effettuare e documentare la procedura di validazione interna del test per finalità di diagnosi clinica ai sensi del «REGOLAMENTO (UE) 2017/746 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medico-diagnostici in vitro e che abroga la direttiva 98/79/CE e la decisione 2010/227/UE della Commissione».

L'approvvigionamento del materiale/kit diagnostici deve avvenire in accordo a criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate e tecnologie validate per l'utilizzo clinico.

Si precisa che per le Strutture Sanitarie pubbliche, in attesa delle convenzioni sottoscrivibili a completamento delle procedure centralizzate ad evidenza pubblica per l'acquisto dei test, possono approvvigionarsi in autonomia per i fabbisogni necessari, ove possibile in aggregazione, con clausola di risoluzione in caso di aggiudicazione della procedura regionale.

V. Gestione dell'esito del test NGS e ricadute nel percorso diagnostico terapeutico assistenziale

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 che non risultino suscettibili di trattamento con i farmaci a bersaglio molecolare già riconosciuti e disponibili, l'interpretazione del risultato deve essere affidata a un gruppo multidisciplinare includente, oltre l'oncologo, almeno un patologo/biologo molecolare e un genetista e, ove presente al “*Molecular Tumor Board*”.

Per la custodia e la sicurezza dei dati e dei campioni biologici sono adottate le cautele dettate nel provvedimento n. 146 del 2019, adottato dal Garante per la protezione dei dati personali, ai sensi dell'articolo 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 qualora necessaria.

VI. Monitoraggio

La rendicontazione, sia ai fini del monitoraggio dell'utilizzo del fondo sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test NGS, in aggiunta ai parametri clinico-patologici, è assicurata in parte da ciascun Laboratorio di Anatomia Patologica coinvolto e dai Centri Oncologici, ciascuno per i propri ambiti di responsabilità, come di seguito specificato.

A) Il laboratorio di Anatomia Patologica autorizzato all'esecuzione del test garantisce la rendicontazione dei dati di competenza con periodicità semestrale, attraverso il portale del Centro Regionale di Coordinamento della Medicina di Laboratorio secondo le modalità che saranno specificate. La rendicontazione dei dati deve essere validata con autocertificazione periodica annuale (o su richiesta) di conformità da parte del Direttore Generale o del Legale Rappresentante dell'Ente.

Nella rendicontazione periodica oltre al numero di test NGS eseguiti, dovranno essere indicati i seguenti dati per ciascun test:

- 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 metastatico; biopsia liquida);
- il tipo di pannello utilizzato ed il numero di geni valutati;
- le alterazioni molecolari “actionable” identificate;

B) Il Centro di Oncologia che ha in carico la gestione del paziente, con periodicità semestrale, deve dare evidenza delle attività svolta attraverso la produzione di un report che contenga i seguenti dati anonimizzati per ciascun paziente:

- numero di test NGS eseguiti;
- momento dell'esecuzione del/dei 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);
- campione utilizzato per l'esecuzione del test (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto metastatico; biopsia liquida);
- tipo di pannello utilizzato e numero di geni valutati;
- alterazioni molecolari "actionable" identificate;
- terapia a target molecolare prescritta e praticata dal paziente sulla base dei risultati del test NGS.
- durata di trattamento della terapia a target molecolare;
- esiti della terapia in termini di risposta obiettiva ottenuta, tempo a fallimento della terapia ed eventi avversi;
- inserimento del paziente in trials clinici;
- sopravvivenza globale;
- numero di accessi in regime di ricovero/ambulatoriale;
- Eventuali successivi trattamenti ricevuti dal paziente.

Per i pazienti afferenti a Centri di cura posti al di fuori della regione di residenza, la prestazione viene considerata a carico della regione di appartenenza, mediante compensazione economica tra regione erogante e regione di residenza, che avviene tramite fatturazione diretta.

C) Direzione Generale Welfare per Regione Lombardia provvede annualmente:

- a rendicontare l'utilizzo del fondo nell'ambito e con le modalità degli usuali rendiconti;
- a inviare al Ministero della Salute 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.

Per tale relazione, la DG Welfare si avvale dei dati comunicati dai Laboratori di Anatomia Patologica autorizzati all'esecuzione e dai Centri Oncologici prescrittori dei test, nonché di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, in forma aggregata e anonima quando possibile.

Nella rendicontazione annuale saranno riportati i seguenti dati:

- 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 bersaglio molecolare);
- il campione utilizzato per l'esecuzione del test (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto metastatico; 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.

Nel report annuale saranno inoltre incluse, quando disponibili le seguenti informazioni:

- 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.