



# Regione Molise

Allegato A)

## **DOCUMENTO TECNICO RELATIVO AL CARCINOMA NON A PICCOLE CELLULE NON SQUAMOSO (ADENOCARCINOMA) METASTATICO DEL POLMONE: POTENZIAMENTO DEI TEST DI NEXT – GENERATION SEQUENCING (NGS) LEGGE 234/2021.**

### **PREMESSA**

La legge 30 dicembre 2021, n. 234, ha istituito il Fondo per i test di *Next-Generation Sequencing*, destinato al potenziamento dei test NGS di profilazione genomica dei tumori, dei quali siano riconosciute evidenza ed appropriatezza.

A seguito di Intesa sancita in Conferenza Stato – Regioni – Rep. Atti n. 207/CSR del 28 settembre 2022 è stato adottato il DM 30 settembre 2022 con il quale sono stati stabiliti:

- il riparto delle risorse tra le regioni, effettuato per gli anni 2022 e 2023 sulla base del numero dei pazienti eleggibili, fino a concorrenza delle disponibilità annuali;
- le modalità ed i requisiti per l'accesso ai test NGS, ovvero indicazione al test, modalità di prescrizione, esecuzione, utilizzo e, infine, sistema di monitoraggio del fondo.

Inoltre, il suindicato decreto ha precisato:

- la forma tumorale oggetto di indagine, ovvero il carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone;
- i requisiti delle strutture che possono eseguire i test, ovvero i laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare aventi esperienza consolidata superiore ai due anni di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida.

Con DCA n. 37 del 9 dicembre 2022 la Regione ha assunto l'impegno ad adottare tutti gli atti e le misure necessarie al fine di dare attuazione alle indicazioni relative alle modalità organizzative per le prescrizioni, l'esecuzione, l'utilizzo, il monitoraggio, nonché l'esecuzione e la valutazione dei risultati dei test NGS, previste nell'allegato al DM 30 settembre 2022.

Pertanto, in attuazione dell'impegno assunto, con il presente documento si stabiliscono le ulteriori modalità di attuazione della normativa sopra richiamata per il perseguimento delle finalità alla medesima sottese nell'ambito del SSR molisano.

Si fanno proprie quindi, quale fondamentale premessa e presupposto, le indicazioni ministeriali, integrandole con le indicazioni organizzative e procedurali di competenza regionale.

### **STRUTTURE COINVOLTE E COMPITI**

Il centro prescrittore è individuato nella UOC di Oncologia del P.O. "Cardarelli" di Campobasso, con il supporto clinico dell'UOC Laboratorio Analisi del medesimo nosocomio.

La struttura deputata alla esecuzione dei test NGS (profilazione molecolare) è individuata nel Laboratorio di Diagnostica Molecolare dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale" di Napoli.

La Direzione Generale per la Salute della Regione Molise è deputata al monitoraggio delle attività correlate all'applicazione del presente documento, secondo la procedura descritta nello specifico paragrafo, e alla trasmissione dei relativi dati al Ministero della Salute.

## **INDICAZIONE**

La prescrizione di un test NGS è indicata nei pazienti con carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone 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 quando viene evidenziata una progressione di malattia.

È necessario l'utilizzo di pannelli che siano in grado di analizzare almeno le alterazioni molecolari sotto riportate, 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, di tossicità e di impatto sulla qualità di vita del paziente.

I test NGS utilizzati devono identificare almeno le seguenti alterazioni molecolari per le quali sono già accessibili farmaci: 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 eseguibili nei casi in cui il paziente correttamente informato abbia negato il consenso al trattamento, o quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche del paziente 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.

## **PRESCRIZIONE**

La prescrizione del test NGS viene effettuata dall'UOC di Oncologia del P.O. "Cardarelli" di Campobasso, in seguito a valutazione multidisciplinare e nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale regionale vigente.

Il centro prescrittore deve compilare una scheda/richiesta informatizzata che riporti, oltre l'anagrafica e i parametri che consentono di individuare il livello di rischio del paziente, anche il successivo risultato del test e il percorso terapeutico intrapreso. Tale scheda dovrà, inoltre, essere aggiornata con i dati del follow-up annuale.

Al suindicato centro compete altresì la verifica della disponibilità di un campione biologico adeguato da indirizzare al Laboratorio di Diagnostica Molecolare dell'Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale" di Napoli.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza il centro prescrittore è tenuto 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.

## **ESECUZIONE**

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.

All'anatomo-patologo compete la valutazione della idoneità del campione tissutale (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 tissutale, 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.

Il Laboratorio di Diagnostica Molecolare in cui viene eseguito il test NGS utilizza la dicitura identificativa *“Test NGS per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato”* per la registrazione sul sistema operativo locale (SIL). Ad esclusivi fini di 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 Test NGS per carcinoma non a piccole cellule non squamose (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato”*.

Per quanto concerne i pannelli genici sono disponibili test commerciali riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati per molte 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 devono essere utilizzati criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate e tecnologie validate per l'utilizzo clinico.

Al Laboratorio per l'espletamento di tutte le attività previste nel presente documento non potrà essere riconosciuto un corrispettivo superiore a € 1.150,00 per ciascun test eseguito.

## **UTILIZZO**

L'utilizzo dei risultati del test NGS è garantito dal centro prescrittore 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 target 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, un genetista e un farmacologo.

Per la custodia e la sicurezza dei dati e dei campioni biologici sono adottate le cautele dettate nel provvedimento del Garante per la protezione dei dati personali n. 146 del 2019, 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, nonché quelle da definire nell'accordo operativo tra ASReM e il Laboratorio di Diagnostica Molecolare.

## **MONITORAGGIO E RENDICONTAZIONE**

La rendicontazione delle attività di cui al presente documento, da produrre sia relativamente al monitoraggio dell'utilizzo del fondo, sia relativamente alla valutazione della appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test NGS, viene condotta secondo le seguenti modalità e nel rispetto dei seguenti criteri:

- il centro prescrittore è tenuto a curare e ad aggiornare costantemente i dati e le informazioni secondo tutti gli elementi sottoelencati, che costituiscono il contenuto minimo del debito informativo riguardante l'ambito di che trattasi:
  - 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, eventuali fallimenti e/o eventi avversi;
  - tempi di sopravvivenza;
  - numero di accessi in regime di ricovero ovvero in regime ambulatoriale in corso di terapia;
- per la predetta attività il centro prescrittore può coordinarsi con il Laboratorio di esecuzione dei test sopra designato che dovrà prestare la propria collaborazione per gli aspetti di specifica competenza;
- la Direzione Generale aziendale raccoglie i suddetti dati ed informazioni e provvede alla formale trasmissione alla Direzione Generale per la Salute della Regione Molise;
- la Direzione Generale per la Salute della Regione Molise provvede alla istruttoria sulla completezza e sulla qualità di quanto ricevuto, da condurre anche con il supporto di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, gestiti in forma aggregata e anonima, da cui poter rilevare l'appropriatezza e l'efficacia delle attività cliniche svolte; elabora la relazione di monitoraggio e di rendicontazione e provvede alla sua formale trasmissione al Ministero della Salute;
- la Direzione Generale per la Salute della Regione Molise provvede alla gestione delle risorse finanziarie relative al fondo NGS Legge 234/2021, nonché agli adempimenti correlati alle comunicazioni istituzionali con il Ministero della Salute per l'attuazione della normativa di che trattasi, e con l'ASReM per l'applicazione di quanto disposto nel presente documento tecnico.

Per i pazienti afferenti a centri prescrittori posti al di fuori della propria regione di residenza la prestazione viene considerata a carico della regione di appartenenza e sottoposta a fatturazione diretta tra le Aziende Sanitarie interessate, ovvero quella di residenza del paziente e quella di esecuzione del test.