



**Modalità organizzative per l'indicazione, la prescrizione, l'esecuzione, l'utilizzo e il monitoraggio dei test Next Generation Sequencing (NGS) nell'ambito del percorso di cura oncologico con garanzia di appropriatezza d'uso ai sensi del Decreto del Ministro della Salute 30 settembre 2022**

### **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.

Si prevede 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 indicati nei casi in cui il/la paziente correttamente informato abbia negato il consenso al trattamento, né 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.

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

### **Prescrizione**

Tutti i centri di oncologia, pubblici o privati accreditati, che hanno in carico il paziente, in seguito a valutazione multidisciplinare e nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale di cui al PDTA approvato con Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale del Veneto n. 88 del 5.7.2022 potranno prescrivere il prelievo, mentre i laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare procederanno agli ulteriori approfondimenti tramite l'utilizzo dei test NGS, qualora sussistano le condizioni secondo quanto riportato nei successivi paragrafi del presente documento.

La prescrizione deve riportare la prestazione 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, con nota di erogabilità "R" (prestazioni erogabili solo presso ambulatori specialistici specificatamente riconosciuti ed abilitati dalla Regione. Tali prestazioni sono erogabili direttamente all'utente presso strutture pubbliche private e accreditate specificatamente autorizzate).

Il centro di oncologia 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.



e44aca41



Al centro di oncologia compete altresì la verifica della disponibilità di un campione biologico adeguato da indirizzare a uno dei laboratori anatomia patologica/patologia molecolare tra quelli di seguito identificati.

Con riferimento all'individuazione dei laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che eseguiranno i test NGS si richiama quanto previsto dalla Deliberazione della giunta regionale n. 926 del 5 luglio 2021, secondo cui i laboratori accreditati per l'esecuzione dei test genetici dovranno essere esclusivamente istituzionali e coerenti con l'Allegato A alla DGR n. 655 del 15 maggio 2018. Specificatamente i centri di riferimento di diagnostica molecolare su cellule e tessuti sono individuati nelle strutture Hub di seguito elencate, per l'area oncologica:

- UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova;
- UOC di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona;
- UOC di Anatomia Patologica di Treviso.

Per quanto concerne la profilazione genetica di campioni di plasma (biopsia liquida) l'attività si concentra presso l'Istituto Oncologico Veneto-IRCCS.

I laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare così individuati hanno un'esperienza consolidata, superiore ai due anni, di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i 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 n. 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 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 in cui sarà 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 squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato».



e44aca41



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.

E' 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. e

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

### 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 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 dedicato, come indicato nel PDTA del Polmone approvato con decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale del Veneto n. 88 del 5.7.2022, qualora necessario può essere richiesto un ulteriore parere al Molecular Tumor Board della Regione Veneto.

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'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.

### 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 da ciascun centro di oncologia ovvero dai laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare individuati utilizzando la seguente denominazione: «Test NGS per carcinoma non a piccole cellule non squamoso (adenocarcinoma) metastatico del polmone cito/istologicamente diagnosticato».

Per i pazienti afferenti a centri di cura posti al di fuori della regione di residenza la prestazione, per la quale è necessaria l'autorizzazione preventiva all'erogazione del test rilasciata dall'Azienda sanitaria di residenza, viene considerata a carico della regione di appartenenza, e la compensazione economica avviene tramite fatturazione diretta tra l'Azienda sanitaria erogatrice della prestazione e quella di residenza del paziente.

La predisposizione della rendicontazione per la ripartizione e il monitoraggio dell'utilizzo del fondo di cui all'art. 1, comma 684, della legge 30 dicembre 2021, n. 234 e della relazione in merito all'appropriatezza e agli esiti clinici e alle variazioni di utilizzo delle risorse ottenuti con l'impiego dei test genomici in aggiunta ai parametri clinico-patologici è affidata ad Azienda Zero, con il supporto del Coordinamento della Rete Oncologica del Veneto.

In particolare per la succitata relazione ci si avvale dei dati comunicati dai centri oncologici e dai laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare ciascuno per la parte di competenza, nonché di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, in forma aggregata e anonima. Nella rendicontazione annuale devono essere riportati:



e44aca41



- 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.

Saranno inoltre raccolte altre informazioni, quali: 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.



e44aca41

