

Test BRCA- HRD in Regione Emilia Romagna

Bologna, 16 Maggio 2023

Introduzione e Obiettivi

Carmine Pinto

UOC di Oncologia Medica - Comprehensive Cancer Centre

AUSL - IRCCS di Reggio Emilia

Federation of Italian Cooperative Oncology Groups (FICOG)



Linee d'indirizzo per la Rete Oncologica ed Emato-Oncologica della Regione Emilia-Romagna

Setting	Bisogno assistenziale	Attività
Ospedale per Acuti (Degenza; DSA)	Specialistico	Assistenza specialistica Alta attività assistenziale Ricovero per gestione acuzie Presa in carico assistenziale multidisciplinare Terapia medica e radioterapia oncologica/emato-oncologica complessa o sperimentale Esami diagnostici complessi Procedure interventive/invasive Posizionamento CVC/PICC
Ospedale di Comunità	Bisogno non complesso ma non gestibile a domicilio (es. completamento ciclo di cura paziente in dimissione da ospedale per acuti); trattamenti di supporto complessi in pazienti fragili	Terapia medica oncologica/ emato-oncologica a bassa complessità e a basso rischio Attività assistenziale Medicazione semplice/complessa/ Rimozione CVC/PICC Terapia di supporto e trasfusionali Supporto nutrizionale Prelievi ematici Riabilitazione
Casa della Comunità	Bisogno non complesso; paziente autonomo che può raggiungere il luogo di cura	Terapia medica oncologica/ emato-oncologica a bassa complessità e a basso rischio Medicazione semplice/complessa/ Rimozione CVC/PICC Terapia di supporto e trasfusionali Supporto nutrizionale Supporto psicologico Prelievi ematici Esami diagnostici di base Visite oncologiche/emato-oncologiche (es. follow-up) Riabilitazione
Domicilio/Virtuale	Bisogno semplice, paziente che non può raggiungere il luogo di cura	Monitoraggio terapie e parametri, procedure diagnostiche semplici di laboratorio e strumentali, terapie domiciliari, telemedicina, Assistenza Domiciliare Integrata.

Oncologia

I nodi individuati come Centri di III e II livello sono rappresentati di seguito.

Area territoriale	Centri di III livello	Centri di II livello
PIACENZA	Ospedale Piacenza	Ospedale Castel S. Giovanni, Fiorenzuola e Bobbio
PARMA	Ospedale Riuniti	Ospedale Fidenza, Borgotaro
REGGIO EMILIA	IRCCS - Ospedale S. Maria Nuova	Ospedali Guastalla, Montecchio, Scandiano, Correggio, Castelnuovo Monti
MODENA	Policlinico Modena	Ospedali Carpi, Sassuolo, Mirandola, Vignola, Pavullo
BOLOGNA	Ospedale Bellaria/ IRCCS Scienze Neurologiche	Ospedali Maggiore, Imola, Bentivoglio, Bazzano, Budrio, S. Giovanni Persiceto, Vergato, Loiano, Porretta Terme.
	IRCCS-Policlinico S.Orsola-Malpighi	
	IRCCS Rizzoli	
FERRARA	Arcispedale S. Anna	Ospedali Delta, Cento e Argenta
	IRCCS Meldola integrato con Forlì e Cesena	
ROMAGNA	Ospedale di Ravenna	Ospedali Faenza e Lugo
	Ospedale di Rimini	Ospedale Cattolica, Novafeltria

In relazione all'incidenza o prevalenza delle patologie tumorali e alla complessità organizzativa/tecnologica richiesta, il PDTA specifico per patologia può realizzarsi nell'ambito di un'unica rete locale (provinciale/interprovinciale), come per le patologie ad alta frequenza, o può avere valenza di area vasta/regionale qualora richieda l'erogazione di prestazioni effettuate in altri nodi della rete regionale (es. tumore pancreas esogafo, ecc...).

Nelle condizioni per le quali è richiesta una concentrazione della casistica (tumori a bassa frequenza o rari, patologie che richiedono adeguate condizioni strutturali e tecnologiche e/o competenze professionali di alta specializzazione), il nodo di accesso del paziente si farà carico di garantire l'invio al GOM del PDTA specifico nella sede individuata dalla rete locale. In ogni caso dovrà essere mantenuta la continuità informativa e gestionale con il GOM/PDTA che ha preso in carico inizialmente il paziente, per assicurare il mantenimento della continuità delle cure e del follow-up nel tempo.

Appropriatezza per il



DIPARTIMENTO DELLA PROGRAMMAZIONE E DELL'ORDINAMENTO
DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA
Ufficio III ex D.G.PROGS

Manuale di formazione per il governo clinico: Appropriatezza



L'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi

I sei parametri dell'appropriatezza

- Accesso
- Timing
- Standard
- Efficacia
- Sicurezza
- Costo

Appropriatezza nella medicina di precisione

- **Appropriatezza nell'indicazione clinica al test**
 - Terapie efficaci limitate e possibilità di selezione dei pazienti sulla base di target (Livello ESCAT/ASCO-CAP I)
- **Appropriatezza nella scelta del test**
 - Raccomandazione ESCAT per NGS
- **Appropriatezza nel percorso clinico (diagnostico/terapeutico)**
 - Indicazione e strutturazione del percorso
- **Appropriatezza nella scelta della terapia**
 - Farmaco rimborsato dal SSN sulla base di un target (Value Based Medicine)



The Value Equation for Biomarkers

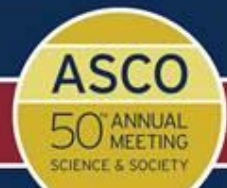
$$V = \frac{\text{Benefit}}{\text{Cost}}$$

Survival, Progression
QOL
Avoidance of toxicity

Biomarker
Therapy received
Therapy avoided
Management of toxicity
Indirect costs
Alternate therapy received

Assessments of value and cost effectiveness depend on the PERSPECTIVE taken

PRESENTED AT:



Costi e tariffe per i test NGS

- **Non esistono ad oggi delle stime di costo pubblicate dei test di profilazione genomica dei tumori per l'Italia**
- La stima del costo pieno di profilazione comprende **tutti i fattori produttivi utilizzati, dal personale ai beni di consumo alla quota di ammortamento delle apparecchiature ai costi indiretti e comuni** ribaltati sull'attività specifica della profilazione
- La rapida evoluzione tecnologica, la maggiore estensioni dei pannelli impiegati per la profilazione mediante NGS e la variazione dei costi unitari di alcuni fattori produttivi, **richiede un aggiornamento sistematico delle tariffe**

Tariffe regionali per test NGS

3 - TARIFFE NGS	TOTALE PRESTAZIONI	CODICE REGIONALE	CODICE PRESTAZIONE	PESO	TARIFFA PRESTAZIONE	TOTALE PRESTAZIONE	CODICE PRESTAZIONE	PESO	TARIFFA PRESTAZIONE	TOTALE PRESTAZIONE
Tariffa Ospedali-Regione A	1.026,60 €		91.30.3	6	155,95 €	935,70 €	91.36.5	2	45,45 €	90,90 €
Tariffa Regione B	2.014,00 €	SEQGEN	91.29.4_0	19	106,00 €	2.014,00 €				
Tariffa Regione D	2.072,74 €	91.29.7	91.30.3				91.36.5			

TARIFFARIO NAZIONALE 2013: DESCRIZIONE PRESTAZIONI	CODICE PRESTAZIONI	TARIFFE NAZIONALI
ANALISI DI MUTAZIONE DEL DNA Con reazione polimerasica a catena e elettroforesi	91.29.3	56,81 €
ANALISI DI MUTAZIONE DEL DNA Con reazione polimerasica a catena e ibridazione con sonde non radiomarcate	91.29.4 = 91.29.4_0	120,08 €
ANALISI DI SEGMENTI DI DNA MEDIANTE SEQUENZIAMENTO (Blocchi di circa 400 bp)	91.30.3 = 91.30.3_2	155,97 €
CONSERVAZIONE DI CAMPIONI DI DNA O DI RNA	91.36.1	40,54 €
ESTRAZIONE DI DNA O DI RNA (nucleare o mitocondriale) Da sangue periferico, tessuti, colture cellulari, villi coriali	91.36.5	59,05 €

Allegato articolo Sanità24: "Analisi tariffe regionali profilazione genomica in Oncologia: urge approvazione tariffario nazionale"



Ministero della Salute
IL CAPO DI GABINETTO

Ministero della Salute
GAB
0015318-P-16/09/2022
1.9.a.a/3
53957767



Al Segretario della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano
Cons. *Ermengilda Siniscalchi*
statoregioni@mailbox.governo.it

Al Segretario generale della Conferenza delle Regioni
Avv. Alessia Grillo
e. p.c.

Al Direttore generale della programmazione sanitaria

OGGETTO: Schema di decreto del Ministro della salute di concerto con il Ministro dell'economia e delle finanze concernente la definizione delle tariffe dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica

G1.02	Analisi mutazionale di malattia che necessita di massimo due geni per la diagnosi. Sequenziamento ed eventuale metodica quantitativa, qualunque metodo	€ 500,00
G1.03	Analisi mutazionale di malattia che necessita di massimo 3 geni per la diagnosi. Sequenziamento ed eventuale metodica quantitativa, qualunque metodo	€ 1.350,00



G1.47	Analisi mutazionale di malattia che necessita di massimo 47 geni per la diagnosi. Sequenziamento ed eventuale metodica quantitativa, qualunque metodo	€ 1.350,00
-------	---	------------

Il quadro normativo italiano al 2023

- Decreto Ministeriale (2021) per la ripartizione dell'incentivo processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del SSN
- Decreto Ministeriale (2022) per il ripartimento del fondo finalizzato al potenziamento dei test NGS finalizzato all'adenocarcinoma del polmone
- Decreto Ministeriale (2023) per il finanziamento dei test NGS nel colangiocarcinoma
- Decreto Ministeriale (Bozza aprile 2023) per l'istituzione dei MTB e l'individuazione dei centri per profilazione genomica estesa con NGS

DECRETO 30 dicembre 2021.

Ripartizione dell'incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del Servizio sanitario nazionale.

IL MINISTRO DELLA SALUTE

DI CONCERTO CON

IL MINISTRO DELL'ECONOMIA
E DELLE FINANZE

Visto l'art. 29 del decreto-legge 25 maggio 2021, n. 73, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 luglio 2021, n. 106, recante «Incentivo al processo di riorganizzazione della rete dei laboratori del Servizio sanitario nazionale» ed in particolare:

il comma 1 che stabilisce che le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano favoriscono il completamento dei processi di riorganizzazione della rete delle strutture pubbliche e private accreditate eroganti prestazioni specialistiche e di diagnostica di laboratorio e inseriscono tra le strutture qualificate gli istituti di ricerca con comprovata esperienza in materia di sequenziamento di nuova generazione (NGS); che per gli anni 2021 e 2022 possono riconoscere alle strutture che si adeguano progressivamente ai predetti *standard* non oltre il 31 dicembre 2022, al fine di garantire la soglia minima di efficienza di 200.000 esami di laboratorio e di prestazioni specialistiche o di 5.000 campioni analizzati con tecnologia NGS, un contributo da stabilirsi con provvedimento della regione o della provincia autonoma, nei limiti dell'importo di cui al comma 2;

Art. 3.

Destinazione del finanziamento per obiettivo

1. A valere sulle risorse previste dal richiamato art. 29, comma 2 del decreto-legge 25 maggio 2021, n. 73, rispettivamente pari a 46 milioni per l'anno 2021 e 23 milioni per l'anno 2022, sono assegnate alle regioni e province autonome le seguenti quote di finanziamento, come risulta dall'allegato 1 che forma parte integrante del presente decreto:

a) 37,993 milioni per l'anno 2021 e 18,996 milioni per l'anno 2022 quale contributo all'obiettivo della riorganizzazione della rete di offerta finalizzata al raggiungimento di livello di produzione non inferiore alla soglia di efficienza di 200 mila prestazioni annue per struttura;

b) 8,006 milioni per l'anno 2021 e 4,003 milioni per l'anno 2022 quale contributo al raggiungimento di un livello di produzione di esami con tecnologia NGS pari a 5.000 campioni l'anno.

Art. 3.

Destinazione del finanziamento per obiettivo

3. 3. Per le quote restanti di cui all'art. 3, comma 1, lettera *b*), relative alla produzione di 5.000 campioni annui di esdi esami con tecnologia NGS, in considerazione della rilevante distanza rilevata in tutte le regioni e province autonome dalla soglia di efficienza fissata dal citato art. 29 del decreto-legge 25 maggio 2021, n. 73, il criterio di riparto tra le regioni e province autonome viene determinato in base alla quota di accesso prevista per la ripartizione della quota di finanziamento ordinario indistinto per il Servizio sanitario nazionale per l'anno 2021.

Criteri di calcolo quote assegnate alle Regioni e Province Autonome per il raggiungimento della soglia di 5.000 campioni annui analizzati con tecnologia NGS

REGIONE	Valore totale prestazioni laboratorio da TS 2019 (a)	Valore Genetica medica da TS 2019 (b)	Genetica/tot laboratorio (b)/(a)	Genetica rideterminata in base al valore regionale e al valore medio regioni di riferimento** (c)	Valore Genetica medica rideterminata (d)= (a)* (c)
PIEMONTE					10.768 €
VALLE D'AOSTA					30.294 €
LOMBARDIA					73.790 €
PROV. AUTON. B.					19.583 €
PROV. AUTON. TI					31.511 €
VENETO					57.231 €
FRIULI VENEZIA GIULIA	60.410.357 €	6.312.269 €	10,4%	14,5%	8.743.626 €
LIGURIA	64.293.581 €	15.036.329 €	23,4%	23,4%	15.036.329 €
EMILIA ROMAGNA	263.806.264 €	30.103.666 €	11,4%	14,5%	38.182.581 €
TOSCANA	226.886.230 €	39.670.358 €	17,5%	17,5%	39.670.358 €
UMBRIA	54.402.438 €	4.987.370 €	9,2%	14,5%	7.874.057 €
MARCHE	81.282.305 €	5.630.099 €	6,9%	14,5%	11.764.573 €
LAZIO	246.567.229 €	65.802.411 €	26,7%	26,7%	65.802.411 €
ABRUZZO	51.516.554 €	4.091.439 €	7,9%	14,5%	7.456.362 €
MOLISE	10.878.927 €	1.975.823 €	18,2%	18,2%	1.975.823 €
CAMPANIA	180.699.127 €	35.814.650 €	19,8%	19,8%	35.814.650 €
PUGLIA	154.460.570 €	33.504.668 €	21,7%	21,7%	33.504.668 €
BASILICATA	22.374.346 €	1.813.099 €	8,1%	14,5%	3.238.400 €
CALABRIA	54.529.438 €	7.276.138 €	13,3%	14,5%	7.892.438 €
SICILIA (*)	159.545.504 €	18.364.219 €	11,5%	14,5%	23.092.170 €
SARDEGNA	60.162.442 €	6.553.525 €	10,9%	14,5%	8.707.744 €
	2.692.538.571 €	436.208.930 €			475.489.368 €

**Stimati \cong 44 milioni per
test NGS in Oncologia**

GAZZETTA UFFICIALE



DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Venerdì, 28 ottobre 2022

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

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.

3. Per l'anno 2022, entro il 30 novembre, le regioni trasmettono al Ministero della salute una delibera di impegno ad adottare tutti gli atti necessari per l'attuazione delle indicazioni dell'allegato 2, relative alle modalità organizzative per la prescrizione, l'esecuzione, l'utilizzo, il monitoraggio, nonché l'esecuzione e la valutazione dei risultati dei test di NGS, al fine di una appropriata scelta terapeutica per i pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule non squamoso metastatico del polmone.

7. Le regioni potranno utilizzare le risorse di cui all'art. 1, per lo svolgimento delle attività di cui all'allegato 2, entro il 31 marzo 2026. Le regioni trasmettono al Ministero della salute, entro il 30 ottobre di ogni anno, una relazione annuale, secondo i criteri stabiliti nel summenzionato allegato 2. Il Comitato di coordinamento di cui all'art. 3, valuta la conformità delle relazioni annuali. La mancata o incompleta presentazione delle relazioni annuali comporta il recupero totale o parziale delle risorse precedentemente trasferite.

Comitato di coordinamento

1. Con decreto del direttore della Direzione generale della prevenzione sanitaria è istituito un Comitato di coordinamento, composto da tre rappresentanti del Ministero della salute e da tre rappresentanti delle regioni e delle province autonome.

2. Il Comitato di coordinamento ha compito di valutare le delibere e le relazioni intermedie e finali sulle attività svolte trasmesse dalle regioni, nei termini di cui all'art. 2, al fine di valutare la sussistenza dei requisiti richiesti per l'erogazione dei fondi.

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 6 marzo 2023

Potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma. (23A02089)

(GU n.80 del 4-4-2023)

La prescrizione di un test NGS e' 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.

Si prevede l'utilizzo di pannelli che siano in grado di analizzare almeno le alterazioni molecolari sotto riportate al fine di identificare quelle 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 tossicita' e di impatto sulla qualita' di vita del paziente.

I test NGS utilizzati devono identificare almeno le seguenti alterazioni molecolari per le quali sono disponibili farmaci: FGFR2 riarrangiamenti, IDH1 mutazioni, NTRK riarrangiamenti, BRAF V600 mutazioni, MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) mutazioni. Ulteriori geni con alterazioni molecolari attivabili classificati secondo la scala ESCAT (9) come 1 e 2, e per i quali e' disponibile l'accesso a farmaci, dovranno essere inclusi.

MINISTERO DELLA SALUTE

DECRETO 6 marzo 2023

Potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma. (23A02089)

(GU n.80 del 4-4-2023)

La prescrizione del test NGS viene effettuata dal centro di oncologia, pubblico o privato accreditato, che ha in carico il paziente, in seguito a valutazione del gruppo multidisciplinare di patologia e nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) ove esistente.

Le regioni individuano nei rispettivi atti deliberativi i centri di oncologia e i laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che eseguiranno rispettivamente la prescrizione ed i test NGS. I laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che potranno eseguire i test NGS sono identificati tra quelli con esperienza consolidata, superiore ai due anni, di profilazione genomica mediante NGS su campioni di tessuto e biopsia liquida, come riportato nel parere espresso dal CSS in data 15 febbraio 2022. Per ottimizzare la gestione dei test, le regioni devono identificare i centri di riferimento di anatomia patologica/patologia molecolare considerando anche il volume di popolazione afferente e le tecnologie/risorse professionali disponibili.



Ministero della Salute

UFFICIO DI GABINETTO

Al Direttore dell'Ufficio di coordinamento
della Segreteria della Conferenza
permanente per i rapporti tra lo Stato, le
Regioni e le Province autonome di Trento e
Bolzano

statoregioni@mailbox.governo.it

e, p.c.

Al Direttore generale della
programmazione sanitaria

OGGETTO: Schema di decreto ministeriale recante istituzione dei *Molecular tumor board* e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa *Next generation sequencing* (NGS), ai sensi dell'art. 8, comma 1-bis del D.L. n. 152 del 2021- ID MONITOR 4696.

Si trasmette in allegato il provvedimento in oggetto per l'inserimento all'ordine del giorno della prima seduta utile della Conferenza Stato-Regioni.

IL CAPO DI GABINETTO

Prof. Avv. Arnaldo Morace Pinelli



Ministero della Salute

Allegato tecnico

“Istituzione dei Molecular Tumor Board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequencing (NGS)”

Criteri per l'individuazione dei centri per la profilazione genomica

1. Adeguatezza strutturale: disponibilità di ambienti dedicati con locali strutturalmente idonei per le diverse fasi di estrazione, allestimento, sequenziamento, analisi e conservazione dei dati;
2. Adeguatezza strumentale: disponibilità di strumentazione automatizzata per l'estrazione degli acidi nucleici e l'allestimento di librerie genomiche, di piattaforme NGS di ultima generazione e di ulteriori tecnologie per la validazione ortogonale, Real-Time-PCR, FISH etc;
3. Adeguatezza di risorse umane: presenza di personale adeguatamente formato (patologi, biologi molecolari, genetisti, bioinformatici);
4. Adeguatezza logistica: implementazione infrastrutturale per la creazione di un sistema laboratoristico in rete del tipo Hub & Spoke: - processi operativi per la gestione e la tracciabilità dei campioni e dei dati generati;
- procedure per la movimentazione dei campioni tra i centri spoke e il laboratorio/i di riferimento, con tempi di accesso medio compatibili con le necessità cliniche e con i TAT (Turn-around-time) regionali;

Criteri per l'individuazione dei centri per la profilazione genomica

5. Conservazione secondo le norme e le leggi esistenti del materiale residuo alle analisi di profilazione genomica (tessuti, liquidi biologici, acidi nucleici etc.);
6. Certificazione e controlli di qualità per le fasi preanalitiche e analitiche per garantire la sensibilità e specificità richieste per le diverse tipologie di analisi su tessuto e liquidi biologici, in modo da ridurre il rischio di falsi negativi e falsi positivi che al momento rappresentano uno dei principali ostacoli all'ottimizzazione dei trattamenti;
7. Verifiche periodiche sui volumi di attività, sulla disponibilità delle risorse tecnologiche e umane che garantiscano l'utilizzo appropriato delle diverse tecnologie e l'ottimizzazione dei processi.

Priorità per la Rete dei Laboratori di Biologia Molecolare su base Interprovinciale/Regionale

- **Identificare centri** con adeguata esperienza e dotazione tecnologica in grado di rispondere alle esigenze presenti e future di test per biomarcatori nella pratica clinica
- Stabilire le **modalità di interazione** tra laboratori di riferimento interprovinciale, regionale e centri periferici
- Definire le **procedure** di raccolta di campioni biologici adeguati ai test per biomarcatori
- **Armonizzare procedure di analisi e di refertazione**
- Definire il **sistema univoco di rimborso** dei test sulla base di una tariffa nazionale
- Creare un **database regionale/nazionale** per la raccolta dei dati delle analisi molecolari
- **Monitorare** l'andamento dei test per i biomarcatori in funzione della epidemiologia regionale e dell'appropriatezza dell'impiego di farmaci a target molecolare

Garantire l'accesso ai test genetici predittivi nell'Oncologia di Precisione

BRCA nella neoplasia mammaria e prostatica e HRD nella neoplasia ovarica: evoluzione, sostenibilità e appropriatezza dei test predittivi

Carmine Pinto, Direttore Struttura Complessa Oncologia Medica Provinciale, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia IRCSS

Domenica Lorusso, Professore Associato di Ostetricia e Ginecologia, Responsabile UOC Programmazione Ricerca Clinica della Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS

Giancarlo Pruneri, Responsabile del Dipartimento di Patologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Professore Ordinario di Patologia, Università degli Studi di Milano, Facoltà di Medicina e Chirurgia

Giovanni Scambia, Professore Ordinario di Ginecologia e Ostetricia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Direttore UOC di Ginecologia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Direttore Scientifico, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS

Laura Cortesi, Direttore di SSD di genetica oncologica presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria del Policlinico di Modena, Professore Associato di Oncologia Medica

Massimo Barberis, Direttore Unità Clinica di Genetica Oncologica, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS

Nicola Normanno, Direttore Dipartimento Ricerca Traslazionale a supporto dei percorsi oncologici, I.N.T. Fondazione G. Pascale

Orazio Caffo, Direttore del Dipartimento di Oncologia Medica Ospedale Santa Chiara, Trento

Paolo Pronzato, Direttore Oncologia Medica, Ospedale Policlinico San Martino

Sabino de Placido, Professore di oncologia medica, Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II

Sandro Pignata, Direttore della divisione di oncologia medica del dipartimento di Uro-ginecologia presso l'Istituto Nazionale Tumori di Napoli

Valentina Guarneri, Direttore dell'Unità Operativa UOC Oncologia, Professore Ordinario Istituto Oncologico Veneto IRCCS

Applicazione del test per BRCA

- 1. prevenzione della patologia neoplastica**, in quanto il *test* consente l'identificazione di soggetti portatori di varianti patogenetiche costituzionali al fine di intraprendere percorsi di prevenzione oncologica personale e familiare
- 2. scelta della terapia personalizzata**, dal momento che lo stesso *test*, in soggetti che hanno già sviluppato la neoplasia, è uno strumento predittivo di efficacia delle terapie con PARP inibitori (PARPi)
- 3. migliore caratterizzazione della prognosi** di malattia in quanto i tumori legati al deficit della ricombinazione omologa hanno una prognosi significativamente migliore

Test BRCA e HRD nel tumore ovarico

Nell'ambito delle patologie ovariche, oltre alla valutazione delle varianti patogenetiche di BRCA1/2, è oggi necessaria anche la valutazione dell'HRD, deficit delle cellule tumorali nel riparare i danni subiti dal DNA. Tale valutazione, effettuata con il *test* molecolare HRD, è di fondamentale importanza per la scelta dei farmaci (PARPi) che hanno una capacità specifica di contrastare i tumori con difetto nel processo di ricombinazione omologa (HRD)

L'accesso dei pazienti al *test* BRCA e HRD rappresenta oggi una diseguità per il SSN, non essendo garantito in maniera omogenea in tutto il nostro Paese, con le relative ricadute sulle possibilità e potenzialità di accesso alle terapie

Indicazioni e appropriatezza dei test BRCA/HRD

Le decisioni terapeutiche per i pazienti con carcinoma mammario, ovarico e prostatico richiedono di conoscere lo stato mutazionale dei biomarcatori predittivi.

Per garantire quindi al paziente la maggior efficacia nella decisione clinica e per assicurare al sistema nel suo complesso l'efficienza allocativa delle risorse, è necessario che la prescrizione del test:

- **sia in linea con percorsi di cura** consolidati e riconosciuti a livello nazionale dalle linee guida e raccomandazioni delle società scientifiche di riferimento (*Linee Guida e Raccomandazioni AIOM*);
- **sia appropriata e disponibile** per i setting di patologia nei quali la prescrizione dei farmaci è legata all'esecuzione del *test*, secondo le indicazioni di rimborsabilità previste dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Carcinoma dell'ovaio

Il test BRCA e, più recentemente il test HRD, è raccomandato sia dal momento della **prima diagnosi** di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non *borderline*, a prescindere dall'età della paziente e dalla storia familiare dello stesso.

La presenza di queste alterazioni (BRCA 1-2 e HRD) consente:

- **la prescrizione dei PARP inibitori**, da soli o in combinazione agli antiangiogenetici, come terapia di mantenimento in prima linea nelle pazienti con tumore ovarico in stadio III-IV di alto grado che hanno una risposta completa o parziale alla terapia a base di platino;
- **lo studio della famiglia** nelle pazienti portatrici della mutazione BRCA con lo scopo di identificare le portatrici sane della mutazione cui proporre strategie di sorveglianza o di riduzione del rischio che rimangono l'unica possibilità di prevenzione primaria in una patologia come il tumore ovarico che non ha screening e diagnosi precoce.

Carcinoma della prostata

Il *test* BRCA è indicato per **i pazienti con malattia metastatica**, al fine di pianificare un percorso terapeutico adeguato. Inoltre, l'identificazione di una variante patogenetica germinale nei geni BRCA1-BRCA2 in un paziente con carcinoma prostatico permette strategie finalizzate al controllo dei familiari e alla riduzione del rischio.

La presenza di mutazioni di BRCA 1-2 (mutazioni nella linea germinale e/o somatica) consente:

- **la prescrizione di un PARP inibitore** come terapia nei pazienti con tumore prostatico metastatico resistente alla castrazione in progressione dopo una precedente terapia con un nuovo agente ormonale
- **l'adozione un percorso di consulenza oncogenetica nei familiari**, al fine di identificare i **portatori ad alto rischio a cui proporre programmi mirati di diagnosi precoce** dei tumori associati alle sindromi a trasmissione eredo-familiare BRCA-correlati, così come **strategie finalizzate alla riduzione del rischio**

Carcinoma della mammella

L'individuazione di una variante patogenetica di BRCA 1-2 ha implicazioni terapeutiche per i pazienti che hanno già una diagnosi di neoplasia mammaria e preventive per i familiari consentendo strategie di controllo del rischio eredo-familiare, e di conseguenza:

- **per i pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in fase non metastatica può influire nella scelta sia del trattamento loco-regionale** (intervento chirurgico radicale vs. conservativo con radioterapia complementare; mastectomia mono- o bi-laterale) **che della terapia sistemica** neoadiuvante/adiuvante (terapia di mantenimento con PARP inibitori in pazienti ad alto rischio);
- **per i pazienti con diagnosi di carcinoma mammario in fase metastatica,** la variante patogenetica può avere un impatto sulla **scelta del trattamento antineoplastico (terapia con PARP inibitori)**
- **per i familiari** dei pazienti portatori di mutazioni di BRCA può permettere di identificare i portatori sani delle mutazioni cui proporre **strategie di sorveglianza o di riduzione del rischio**

Modelli organizzativi e governance dei test

Pur essendo ormai assodata e riconosciuta dall'AlFA e dalle principali linee guida l'associazione tra la prescrizione del farmaco e l'esecuzione del *test* genetico nelle aree di patologia fin qui descritte, non mancano le problematiche di governance che determinano eterogeneità di accesso ai *test* genetici in termini:

- **temporali** (non allineamento rimborso farmaco/*test*);
- **geografiche** (differenze regionali);
- **di finanziamento** (separazione della spesa tra *test* e farmaco).

La disciplina dei test NGS

Il decreto attuativo per i *test* NGS (**Decreto MinSal 30 settembre 2022**) che stabilisce i criteri per la *governance* dei laboratori, può rappresentare un riferimento per atti normativi volti ad armonizzare le regole di contesto. I criteri stabiliti dal Decreto a cui ci si riferisce sono:

- **Individuazione dei laboratori affidata alle Regioni:** le regioni individuano nei rispettivi atti deliberativi i centri di oncologia e i laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare che eseguiranno rispettivamente la prescrizione ed i *test* NGS
- **Garanzia del *timing*:** 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
- **Definizione dei test:** 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
- **Identificazione di una tariffa:** il finanziamento sarà utilizzato per il rimborso delle prestazioni, attribuendo una quota per test di *comprehensive genomic profiling*.

Ripartizione dei fondi su base regionale per volume di patologia

Proposte

- **Definire e Identificare i laboratori per l'esecuzione dei test HRD** mediante tecnologia NGS a livello regionale, implementando logistica, dotazione tecnica e personale specializzato, in continuità con i PDTA di patologia.
- **Per il tumore ovarico, sarebbe opportuno considerare la richiesta di test HRD con una strategia *upfront***, ossia eseguire test BRCA e HRD in un unico test NGS, evitando la sequenza di test BRCA/HRD nelle pazienti BRCA negative.
- **Regolamentare l'approccio diagnostico nell'ambito del carcinoma prostatico** uniformando l'ordine di esecuzione dei test (analisi del tessuto primitivo, della re-biopsia tissutale, *test* germinale e, biopsia liquida).
- **Assicurare l'inserimento nei LEA e la relativa tariffazione nazionale** dei *test* genetici per i tumori della prostata, della mammella e dell'ovaio.
- Aggiornare e riformare la governance di accesso ai *test* genetici predittivi, consentendo la **contemporanea rimborsabilità del farmaco e del *test* ad esso collegato**.
- Prevedere strumenti per il **finanziamento dei *test* attraverso l'inclusione automatica nei LEA**. L'ammontare del finanziamento sarà da valutare e aggiornare sulla base dei volumi di patologia.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Delibera Num. 488 del 03/04/2023

Seduta Num. 13

Questo lunedì 03 **del mese di** Aprile
dell' anno 2023 **si è riunita in** via Aldo Moro, 52 BOLOGNA

la Giunta regionale con l'intervento dei Signori:

1) Bonaccini Stefano	Presidente
2) Priolo Irene	Vicepresidente
3) Calvano Paolo	Assessore
4) Colla Vincenzo	Assessore
5) Corsini Andrea	Assessore
6) Donini Raffaele	Assessore
7) Felicori Mauro	Assessore
8) Lori Barbara	Assessore
9) Salomoni Paola	Assessore
10) Taruffi Igor	Assessore

Funge da Segretario l'Assessore: Corsini Andrea

Proposta: GPG/2023/517 del 23/03/2023

Struttura proponente: SETTORE ASSISTENZA OSPEDALIERA
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Assessorato proponente: ASSESSORE ALLE POLITICHE PER LA SALUTE

Oggetto: APPROVAZIONE SCHEMA DI PROTOCOLLO D'INTESA TRA REGIONE EMILIA-ROMAGNA E SOCIETÀ ASTRAZENECA S.P.A. PER L'ESECUZIONE DEL TEST DIAGNOSTICO DENOMINATO HRD, COMPRESIVO DELLO SCHEMA DI CONVENZIONE PER L'ADESIONE DEI CENTRI HUB E LA DEFINIZIONE DEGLI ASPETTI OPERATIVI

Iter di approvazione previsto: Delibera ordinaria

Responsabile del procedimento: Mattia Altini

**PROTOCOLLO D'INTESA
TRA
REGIONE EMILIA-ROMAGNA
e
ASTRAZENECA S.p.A.**

Art. 2 – Oggetto e finalità del Protocollo

1. Il presente Protocollo ha per oggetto l'avvio di una collaborazione volta a rendere possibile l'esecuzione da parte di Centri Hub, localizzati all'interno della Regione Emilia-Romagna, del test HRD in favore dei Centri Spoke regionali individuati dalla Regione Emilia-Romagna.

Art. 3 – Impegno delle Parti

1. AstraZeneca supporterà l'onere economico correlato all'esecuzione del test HRD restando la stessa estranea al rapporto di prestazione che intercorre esclusivamente tra Centro Hub e Centro Spoke.
2. I Centri Hub individuati dalla Regione sono:
 - Dipartimento Integrato interaziendale di Medicina di Laboratorio e Anatomia Patologica Azienda Ospedaliero-Universitaria e AUSL di Modena
 - Laboratorio Unico di Patologia Molecolare Metropolitano - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
 - Laboratorio Bioscienze IRCCS "Dino Amadori" Meldola (FC)Ciascuna Direzione Sanitaria dei Centri Hub e ciascun Centro Hub sottoscriveranno l'apposita convenzione allegata al presente Protocollo nonché di ogni altro atto o documento necessario alla corretta esecuzione del progetto.