



Proposta n. 2212 / 2023

PUNTO 17 DELL'ODG DELLA SEDUTA DEL 12/12/2023

ESTRATTO DEL VERBALE

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 1544 / DGR del 12/12/2023

OGGETTO:

Aggiornamento del "Molecular Tumor Board" della Regione del Veneto. Decreto del Ministero della Salute del 30 maggio 2023.



COMPONENTI DELLA GIUNTA REGIONALE

Presidente	Luca Zaia	Presente
Vicepresidente	Elisa De Berti	Presente
Assessori	Gianpaolo E. Bottacin	Presente
	Francesco Calzavara	Assente
	Federico Caner	Presente
	Cristiano Corazzari	Presente
	Elena Donazzan	Presente
Segretario verbalizzante	Manuela Lanzarin	Presente
	Roberto Marcato	Presente
	Lorenzo Traina	Presente

RELATORE ED EVENTUALI CONCERTI

MANUELA LANZARIN

STRUTTURA PROPONENTE

AREA SANITA' E SOCIALE

APPROVAZIONE

Sottoposto a votazione, il provvedimento è approvato con voti unanimi e palesi.





OGGETTO: Aggiornamento del "Molecular Tumor Board" della Regione del Veneto. Decreto del Ministero della Salute del 30 maggio 2023.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento viene data attuazione a quanto previsto dal Decreto del Ministero della Salute del 30 maggio 2023 in cui vengono definiti i criteri, le modalità e le procedure per l'istituzione dei Molecular Tumor Board (MTB) nell'ambito delle Reti Oncologiche Regionali e per l'individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequencing (NGS), da parte di ciascuna Regione e Province Autonome di Trento e Bolzano, di cui all'art. 8, commi 1-bis e 1-ter del Decreto-Legge 6 novembre 2021, n. 152. Il presente provvedimento sostituisce integralmente la DGR n. 926 del 5 luglio 2021.

Il relatore riferisce quanto segue.

Nel Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2019-2023, approvato con Legge regionale 28 dicembre 2018 n. 48, in continuità con quanto disposto dal precedente PSSR, è stato attribuito un ruolo fondamentale alle reti cliniche integrate con il territorio, in quanto in grado di assicurare una risposta appropriata, personalizzata ed efficace per i pazienti, valorizzando ove possibile la prossimità delle cure o ricorrendo a centri di eccellenza per determinate patologie.

Per quanto riguarda le patologie oncologiche, giova ricordare che già nell'anno 2013 con DGR n. 2067 è stata istituita la Rete Oncologica Veneta (ROV), in ossequio a quanto disposto dal PSSR 2012-2016.

Con successiva Deliberazione n. 1711 del 30 dicembre 2022, per addivenire a un nuovo modello organizzativo, è stato istituito il Coordinamento Regionale per le Attività Oncologiche (CRAO), afferente alla Direzione programmazione sanitaria. Il nuovo modello conferma l'articolazione della Rete Oncologica Veneta in:

- poli oncologici di riferimento;
- dipartimenti di Oncologia clinica;
- Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM), così come già previsto dalla DGR n. 2067/2013.

La suddetta deliberazione conferma l'importanza e l'attenzione dell'Amministrazione regionale nel campo dell'attività oncologica, in tutti i suoi aspetti quali in particolare: tempestività, appropriatezza, personalizzazione della diagnostica, della cura, dell'assistenza farmaceutica e protesica.

Alla luce di tali considerazioni e dell'ampia diffusione in tutto il territorio delle patologie oncologiche, le cui complessità cliniche, diagnostiche e terapeutiche necessitano di competenze multidisciplinari e di un'organizzazione ben definita con specifici livelli di competenze, con Deliberazione della Giunta regionale n. 926 del 5 luglio 2021 è stato istituito il Gruppo di lavoro interdisciplinare Molecular Tumor Board (MTB), coordinato dalla Rete Oncologica Veneta, con il compito di definire specifiche strategie in materia di profilazione genomica e di interpretazione dei risultati ottenuti dalle analisi molecolari, con l'obiettivo di individuare una terapia personalizzata per il trattamento dei pazienti oncologici. Il MTB dalla data della sua istituzione ha esaminato n. 141 casi nel corso di 55 riunioni.

La diffusione dei test di profilazione genomica e lo sviluppo di nuovi farmaci oncologici "mutation-specific" permettono un nuovo approccio di studio alla cura delle malattie oncologiche, che si affianca e integra con il modello tradizionale di tipo istologico, finora oggetto principale di ricerca e pratica oncologica.

Tale nuovo modello organizzativo ha permesso la valutazione delle opzioni terapeutiche disponibili sulla base delle informazioni acquisite con il sequenziamento di nuova generazione (NGS) sul DNA tumorale e ha migliorato il decorso clinico e gli esiti dei pazienti sottoposti a profilo molecolare.



Con Decreto del Ministero della Salute del 30 maggio 2023, pubblicato in G.U. n. 151 del 16 agosto 2023, è stato approvato il documento tecnico “Istituzione dei Molecular Tumor Board e individuazione dei centri specialistici per l’esecuzione dei test per la profilazione genomica Next Generation Sequencing (NGS)” in cui vengono definiti i criteri, le modalità e le procedure per l’istituzione dei Molecular Tumor Board (MTB) nell’ambito delle Reti Oncologiche Regionali e per l’individuazione dei centri specialistici per l’esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequencing (NGS) da parte di ciascuna Regione e Provincia Autonoma, nel rispetto delle previsioni ivi contenute e assicurando la multidisciplinarietà e l’interdisciplinarietà.

Considerato che in Regione del Veneto continua ad operare il Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato “Molecular Tumor Board” afferente alla Rete Oncologica Veneta come istituito con DGR n. 926/2021, l’Area Sanità e Sociale ha provveduto ad incaricarlo dell’elaborazione di un documento di recepimento di quanto previsto dal Decreto del Ministero della Salute 30 maggio 2023 e dell’aggiornamento delle funzioni e delle competenze dello stesso Molecular Tumor Board e delle sue modalità di funzionamento.

Nello specifico, tale documento, riportato in **Allegato A**, parte e sostanziale del presente provvedimento, di cui si propone l’approvazione, disciplina:

- a. Funzioni e competenze del MTB;
- b. i Criteri per l’accesso alla profilazione genomica;
- c. le Caratteristiche dei test molecolari da eseguire;
- d. la Composizione, coordinamento e organizzazione del MTB;
- e. l’Individuazione dei laboratori accreditati;
- f. l’Attivazione di un apposito applicativo per la registrazione e il monitoraggio dei casi;
- g. i Criteri di accesso ai farmaci e priorità di scelta;
- h. il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dedicato;
- i. la Definizione delle tariffe e rimborsabilità.

Trattasi, pertanto, di documento che sostituisce integralmente quanto disposto precedentemente con DGR n. 926/2021.

Con riferimento alle funzioni e competenze, il MTB regionale ha quindi il compito di definire indirizzi in materia di profilazione genomica nonché interpretare i dati provenienti dal profilo genetico del tumore di un paziente e di proporre la terapia più adeguata in base alle migliori conoscenze scientifiche, oltre che provvedere ad una valutazione del rapporto costo/beneficio dei trattamenti considerati.

Il MTB svolge la sua attività sulla base delle richieste formulate dai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) stabilendo l’eleggibilità del paziente alla profilazione genomica, alla definizione dei test biomolecolari da eseguire, alla interpretazione del profilo genomico del tumore e alla raccomandazione terapeutica sulla base dei criteri sotto specificati che saranno periodicamente sottoposti a verifica ed aggiornamento da parte del Centro di Coordinamento nazionale unico. L’MTB attua il monitoraggio della popolazione sottoposta al test, il relativo iter diagnostico /terapeutico e gli esiti dei pazienti e traccia tutto il percorso su piattaforma informatica

La sede del MTB è collocata presso la sede del Coordinamento Regionale per le attività oncologiche (CRAO), con utilizzo della segreteria organizzativa dello stesso.

Il MTB deve essere dotato di una propria segreteria tecnica composta da un data manager con il supporto scientifico di un oncologo, un patologo e un farmacista ospedaliero, con specifica esperienza in materia.

Per quanto concerne la sua composizione, si specifica che il MTB rimane in carica due anni ed è composto dalle seguenti figure professionali:

- oncologo
- anatomo-patologo
- biologo
- biostatistico
- genetista
- farmacista ospedaliero
- farmacologo clinico
- ematologo
- bioeticista
- psico-oncologo
- epidemiologo clinico



Si incarica il Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale di nominare, sentito il sentito il Responsabile Tecnico Scientifico del Coordinamento della Rete Oncologica regionale (CRAO), i componenti del MTB regionale tra il personale in attività nel SSR.

I componenti del MTB individuano al loro interno un Coordinatore, che viene nominato con Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale.

In riferimento all'individuazione dei laboratori accreditati per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica Next Generation Sequencing (NGS), si richiama quanto previsto dalla DGR n. 926/2021, secondo cui i laboratori accreditati per l'esecuzione dei test genetici devono essere esclusivamente istituzionali e coerenti con l'Allegato A della DGR n. 655 del 15 maggio 2018.

Pertanto i centri di riferimento di diagnostica molecolare su cellule e tessuti sono individuati nelle strutture Hub di seguito elencate, per area geografica:

- Unità Operativa Complessa (UOC) di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedale-Università di Padova;
- Unità Operativa Complessa (UOC) dell'Azienda Ospedaliera Università Universitaria Integrata di Verona;
- Unità Operativa Complessa (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.

Il Decreto del Ministero della Salute del 30 maggio 2023 individua tra le funzioni del MTB il compito di formulare proposte e criteri per la definizione delle tariffe e/o della rimborsabilità da parte del SSR, precisando che la definizione delle tariffe e/o della rimborsabilità dovrà essere conforme alle disposizioni regionali e nazionali nel rispetto della normativa vigente. A tale proposito è tuttora in corso di definizione a livello nazionale il nuovo nomenclatore tariffario che comprende anche la Diagnostica Molecolare Oncologica. Si incarica pertanto la Direzione Programmazione Sanitaria di modificare con proprio decreto, una volta adottato il nuovo nomenclatore tariffario, il punto i) 'Definizione delle tariffe e rimborsabilità' dell'**Allegato A** del presente provvedimento.

Il relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

UDITO il relatore, il quale dà atto che la struttura competente ha attestato, con i visti rilasciati a corredo del presente atto, l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale e regionale, e che successivamente alla definizione di detta istruttoria non sono pervenute osservazioni in grado di pregiudicare l'approvazione del presente atto;

VISTA la Legge Regionale 28 dicembre 2018 n. 48;

VISTO l'art. 2, comma 2, lett. o) della Legge Regionale 31 dicembre 2012 n. 54; VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale 19 novembre 2013 n. 2067;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale 15 maggio 2018 n. 655;

VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale 30 dicembre 2022 n. 1711; VISTA la Deliberazione della Giunta Regionale 5 luglio 2021 n. 926;

VISTO il Decreto Ministero della Salute 30 maggio 2023;

DELIBERA

1. di approvare le premesse quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;



2. di approvare, in recepimento di quanto previsto dal Decreto del Ministero della Salute 30 maggio 2023, il documento “Molecular Tumor Board afferente alla Rete Oncologica del Veneto”, che aggiorna le funzioni e competenze del Molecular Tumor Board (MTB) istituito giusta DGR n. 926/2021 e le sue modalità di funzionamento, come riportato nell’**Allegato A** parte integrante del presente provvedimento;
3. di dare atto che il presente provvedimento sostituisce integralmente la DGR n. 926 del 5 luglio 2021;
4. di incaricare il Direttore Generale dell’Area Sanità e Sociale di provvedere, con proprio decreto, alla nomina del MTB, sentito il Responsabile Tecnico Scientifico del Coordinamento della Rete Oncologica Regionale (CRAO);
5. di incaricare la Direzione Programmazione Sanitaria dell’esecuzione del presente atto e di modificare con proprio decreto, una volta adottato il nuovo nomenclatore tariffario nazionale, il punto i) ‘Definizione delle tariffe e rimborsabilità’ dell’**Allegato A** del presente provvedimento.
6. di dare atto che quanto disposto con il presente provvedimento non comporta spese a carico del bilancio regionale;
7. di pubblicare la presente deliberazione nel Bollettino Ufficiale della Regione.

IL VERBALIZZANTE
Segretario della Giunta Regionale
f.to - Dott. Lorenzo Traina -





MOLECULAR TUMOR BOARD (MTB) DELLA REGIONE DEL VENETO

Premesse

La teoria mutazionale sull'origine del cancro è attualmente il modello patogenetico più accreditato e prevede che i tumori si generino, progrediscano e si diffondano nell'organismo per accumulo di mutazioni genetiche. La presenza di alterazioni molecolari ricorrenti nei tumori, talora indipendentemente dal tipo istologico, richiede oggi strumenti diagnostici che forniscano informazioni dettagliate e multi-parametriche per tracciare il profilo molecolare delle varie forme tumorali e trattare i pazienti con terapie personalizzate.

La progressiva disponibilità di test di profilazione genomica innovativi, come il sequenziamento di nuova generazione (NGS), unitamente allo sviluppo dei nuovi farmaci oncologici "mutation-specific", hanno di fatto aperto la fase del modello mutazionale in oncologia. Tale modello affianca e si integra con il modello tradizionale di tipo istologico, che fino ad ora ha governato la ricerca clinica, le decisioni regolatorie e la pratica oncologica.

I nuovi farmaci oncologici del modello mutazionale possono avere un valore terapeutico aggiunto con particolare riferimento ai tumori rari e nei pazienti che hanno esaurito le linee di trattamento standard.

Esiste tuttavia un rischio documentato che un uso incontrollato dei test NGS e dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare possa compromettere l'appropriatezza dei trattamenti rispetto alle terapie consolidate e possa determinare un processo di insostenibilità economica.

L'estrema complessità della gestione del nuovo modello mutazionale necessita di una governance rigorosa che richiede in maniera imprescindibile l'istituzione di gruppi interdisciplinari, i Molecular Tumor Board (MTB), in cui siano integrate tutte le diverse competenze oncologiche, ematologiche, della biologia molecolare, delle anatomie patologiche, delle farmacie ospedaliere e di esperti di repository genomici e di normativa sulla privacy al fine di poter governare i processi clinici, l'appropriatezza e la sostenibilità economica (Luchini C et al, 2020).

La proposta di un MTB multidisciplinare regionale risponde alla finalità di discutere le opzioni terapeutiche disponibili sulla base delle informazioni derivanti da analisi di NGS sul DNA tumorale ottenuto da biopsie di pazienti, oltre che provvedere ad una valutazione del rapporto costo/beneficio dei trattamenti considerati. Vi è ad oggi evidenza che l'implementazione di MTB istituzionali migliora il decorso clinico e gli esiti di pazienti sottoposti a profilo molecolare.

Il Molecular Tumor Board della Regione del Veneto dovrà quindi includere varie professionalità, a cui sarà affidato il compito di definire indirizzi in materia di profilazione genomica nonché interpretare i dati provenienti dalle analisi molecolari del tumore di un paziente e di proporre la terapia più adeguata in base alle migliori conoscenze scientifiche.

Il MTB Regionale avrà come riferimento il Centro di Coordinamento nazionale unico che avrà non solo funzione di coordinamento ma anche di continuo aggiornamento dei criteri di eleggibilità dei pazienti alla luce dei risultati dei trattamenti effettuati e delle nuove acquisizioni scientifiche, nonché il compito di provvedere alla verifica del rispetto dei criteri di appropriatezza definiti dell'intero percorso dalla profilazione alla prescrizione fino al successivo effetto clinico.

Allegati:

1. Scheda informativa per acquisizione di consenso alla esecuzione di test NGS– MTB
2. Referto standardizzato



a) Funzioni e competenze del MTB

Il MTB regionale avrà il compito di definire indirizzi in materia di profilazione genomica nonché interpretare i dati provenienti dal profilo genetico del tumore di un paziente e di proporre la terapia più adeguata in base alle migliori conoscenze scientifiche, oltre che provvedere ad una valutazione del rapporto costo/beneficio dei trattamenti considerati.

Il MTB svolge la sua attività sulla base delle richieste formulate dai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) stabilendo l'eleggibilità del paziente alla profilazione genomica, alla definizione dei test biomolecolari da eseguire, alla interpretazione del profilo genomico del tumore e alla raccomandazione terapeutica sulla base dei criteri sotto specificati che saranno periodicamente sottoposti a verifica ed aggiornamento da parte del Centro di Coordinamento nazionale unico. L'MTB attua il monitoraggio della popolazione sottoposta al test, il relativo iter diagnostico /terapeutico e gli esiti dei pazienti e traccia tutto il percorso su piattaforma informatica. Possono essere inoltre attribuite al MTB regionale altre funzioni a sostegno della governance regionale.

b) Criteri per l'accesso alla profilazione genomica

Ad oggi gli studi clinici non hanno dimostrato in maniera univoca che l'offerta di uno screening molecolare completo a pazienti non selezionati comporti un beneficio clinico. Tra le spiegazioni di questo insuccesso si identificano due fattori sui quali è possibile intervenire: il basso livello di "actionability" delle alterazioni cercate e il rapido deterioramento delle condizioni cliniche del paziente.

Si è quindi deciso di applicare dei criteri relativi alla stretta identificazione delle specifiche alterazioni molecolari da ricercare e alla selezione dei pazienti nell'ottica di rendere il percorso più efficiente.

Le raccomandazioni della European Society for Medical Oncology (ESMO) sull'impiego della NGS per i pazienti affetti da neoplasie in fase avanzata (Mosele F et al., 2020) propongono una metodologia generale di approccio che si fonda essenzialmente sulla ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT), un modello che classifica le alterazioni molecolari in base alla loro utilità clinica sulla base dei livelli di evidenza clinici per i trattamenti disponibili.

I criteri ESCAT rappresentano un framework potenzialmente idoneo a guidare le scelte cliniche e di politica sanitaria stabilendo criteri applicabili in maniera coerente nel corso del tempo rispetto allo sviluppo di nuove evidenze scientifiche.

Per quanto riguarda le alterazioni molecolari, l'analisi genetica deve garantire la valutazione dei geni per i quali vi sono adeguate evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia efficacia terapeutica. Tali alterazioni rientrano in quelle previste dai livelli (Tier) di azionabilità I e II secondo ESCAT (<https://www.esmo.org/policy/esmo-scale-for-clinical-actionability-of-molecular-targets-escat>).

L'esplorazione contestuale di geni per i quali sono presenti livelli di evidenza III e IV nello stesso test, è giustificabile, non generando costi aggiuntivi, in relazione alla possibilità di accesso a sperimentazioni cliniche.

L'utilità clinica del ricorso alla NGS è condizionata da un lato all'effettiva disponibilità di farmaci per i quali esistano evidenze di potenziale beneficio (accessibili attraverso gli strumenti normativi di accesso precoce o oggetto di sperimentazione clinica) e dall'altro alle condizioni generali del paziente che lo rendano idoneo a ricevere l'eventuale trattamento identificato in base alla profilazione.

Va d'altra parte sottolineato che, non infrequentemente, in seguito a profilazioni estese, vengono individuate mutazioni potenzialmente trasmesse per via germinale. Anche qualora queste mutazioni non fossero potenziali bersagli terapeutici, la loro individuazione ha un grande valore clinico permettendo di individuare famiglie a rischio da sottoporre a screening mirati.

Si ritiene quindi opportuno che il processo di selezione da parte del MTB dei soggetti da profilare con NGS tenga conto di entrambi questi aspetti.

Caratteristiche del paziente

L'indicazione alla profilazione estesa mediante NGS riguarda:

- 1) neoplasie orfane per cui non è disponibile un trattamento approvato;



- 2) pazienti già testati per alterazioni molecolari standard e risultati negativi, a fallimento della terapia standard;
- 3) pazienti che, pur in presenza di alterazioni molecolari predittive, abbiano una malattia refrattaria al trattamento di comprovata efficacia.

I principali criteri clinici di selezione dei pazienti sono:

- aspettativa di vita non inferiore a 3 mesi;
- PS 0-1 (PS 2 solo qualora legato a sintomi dovuti alla malattia) che renda il paziente candidabile ad un trattamento.

Disponibilità dei farmaci

- farmaci oggetto di sperimentazioni cliniche per le quali il paziente potrebbe essere potenzialmente eleggibile (in questo caso lo direziona verso il centro sperimentatore in un protocollo di ricerca attivo e avvia un follow up in merito);
- farmaci disponibili attraverso il c.d. uso compassionevole ai sensi del DM 7 Settembre 2017;
- farmaci per i quali siano disponibili evidenze cliniche che un trattamento mirato abbia efficacia terapeutica e che sono quelle previste per lo specifico tumore dai livelli I e II secondo ESCAT – ESMO.

L'esplorazione contestuale di geni per i quali sono presenti livelli di evidenza III e IV nello stesso test, è giustificabile non generando costi aggiuntivi, in relazione alla possibilità di accesso a sperimentazioni cliniche. Pertanto, se la profilazione evidenzia la presenza di alterazioni per le quali esista un livello di evidenza ESCAT inferiore (III o IV), il paziente potrà essere esclusivamente valutato per:

- a) inclusione in protocolli di ricerca attivi di fase I
- b) in caso di malattie rare o tumori rari, per i medicinali di cui all'art. 1, devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di fase I, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole (DM 7.9.17).

c) Caratteristiche dei test molecolari da eseguire

I pannelli NGS utilizzati in ambito oncologico sono in rapido aggiornamento ed esiste inoltre la possibilità di utilizzare sia pannelli genici predefiniti che pannelli custom. Il numero di geni coperto dai pannelli commerciali è molto variabile, passando da circa 16 geni (i geni previsti dai LEA attuali) ai >500 geni presenti in pannelli in grado di calcolare anche il Tumor Mutational Burden (TMB). I pannelli commerciali da raccomandare come idonei all'uso istituzionale su iniziativa del MTB dovrebbero, salvo eccezioni, poter essere utilizzati sulle piattaforme di sequenziamento già presenti in Regione Veneto (Illumina e ThermoFisher) e, in un'ottica di razionalizzazione delle risorse, rispondere ad una logica di costi benefici privilegiando soluzioni in grado di coprire un numero minimo di geni mantenendo adeguati livelli di sensibilità e specificità. Esistono alcune differenze tra pannelli per la profilazione del tessuto o del circulating free DNA (cfDNA) tra cui il fatto che i pannelli per biopsia liquida non hanno finora (con una eccezione) il marchio CE IVD, e coprono un numero minore di geni e di alterazioni a causa della nota necessità di raggiungere un compromesso fra dimensione del pannello, sensibilità, e quantità di cfDNA necessario. Pertanto, anche in considerazione del fatto che laboratori accreditati diversi potrebbero disporre di tecnologie di sequenziamento differente, è difficile identificare un pannello unico da adottare dal MTB. Tuttavia si possono evincere alcune caratteristiche generali che debbono essere tenute presenti nella scelta della lista dei geni da analizzare, tra cui la presenza di tutti i geni azionabili attualmente previsti dai LEA, oltre a un significativo numero di geni aggiuntivi tra cui quelli rientranti nei livelli di azionabilità ESCAT I- II.

Il Centro di Coordinamento Nazionale Unico provvederà all'aggiornamento semestrale dell'elenco delle alterazioni genetiche da includere e dei farmaci oncologici o combinazioni druggable, sulla base degli avanzamenti scientifici valutati secondo criteri di utilità clinica.

I pannelli utilizzati – siano essi commerciali o custom – dovrebbero tener conto di quanto previsto dalla normativa IVDR (Regolamento UE 2017/746).



d) Composizione, coordinamento e organizzazione del Molecular Tumor Board (MTB)

I componenti del MTB regionale ed il Coordinatore dello stesso, che deve esserne componente, vengono individuati fra il personale in attività nel Servizio Sanitario Regionale del Veneto, sono nominati con provvedimento regionale, sentito il Responsabile Tecnico Scientifico del Coordinamento della Rete Oncologica regionale (CRAO) e rimangono in carica due anni, salvo dimissioni o decadenza a norma di legge e possono essere rinnovati. Nella seduta di insediamento, i componenti del MTB individuano un Coordinatore secondo modalità definite dalla Regione. Il Coordinatore convoca e gestisce le riunioni.

Le figure professionali “fisse” che dovrebbero essere rappresentate nel MTB regionale sono:

- ✓ oncologo
- ✓ anatomo-patologo
- ✓ biologo
- ✓ biostatistico
- ✓ genetista
- ✓ farmacista ospedaliero
- ✓ farmacologo clinico
- ✓ ematologo
- ✓ bioeticista
- ✓ psico-oncologo
- ✓ epidemiologo clinico

Altre figure professionali (e.g. radiologo, radiologo interventista, chirurgo, radioterapista, infermiere esperto in oncologia, infermiere di ricerca) sono incluse nei GOM di appartenenza dei pazienti che inviano la richiesta al MTB e vengono pertanto coinvolte nelle fasi di invio e di ricezione della risposta così come nella comunicazione con il paziente.

In base alla tipologia del caso in discussione (distretto anatomico di origine della patologia, fase di malattia, etc.), possono essere convocati “on demand”, da parte del Coordinatore, rappresentanti con specifica expertise di patologia.

Il MTB deve essere dotato di una segreteria tecnica composta da un data manager con il supporto scientifico di un oncologo, un patologo e un farmacista ospedaliero, con specifica esperienza in materia.

La sede del MTB viene stabilita presso il Coordinamento della rete Oncologica regionale (CRAO) con utilizzo della propria segreteria organizzativa.

Il MTB dovrà essere dotato della stessa piattaforma informatica i cui criteri minimi sono descritti al paragrafo e).

Il MTB si dovrà riunire almeno ogni due settimane e comunque sulla base dei volumi di attività attesi, salvo necessità di ulteriori convocazioni per problematiche urgenti, su proposta del Coordinatore o su richiesta della maggioranza semplice dei componenti del MTB stesso. La convocazione deve essere inviata almeno otto giorni prima della data prevista per l'incontro ed almeno 48 ore prima della data prevista per le convocazioni urgenti.

Le valutazioni del MTB devono essere disponibili in un rapporto, redatto entro 48 – 72 ore dal ricevimento della profilazione, nel quale vengono dettagliati il numero ed il significato biologico delle varianti rinvenute, così come le conseguenti indicazioni terapeutiche ed eventuali altre informazioni clinicamente rilevanti.

Il referto molecolare viene acquisito dal MTB regionale che in base al Profilo Mutazionale ne decide la candidabilità al trattamento tramite Referto Collegiale, nel rispetto dell'autonomia e della responsabilità del medico che ha in carico il paziente. Il Referto Collegiale dovrà contenere i dati clinico-anamnestici del caso, la profilazione richiesta ed eseguita, il risultato della stessa, nonché i dati scientifici a supporto di una strategia terapeutica riguardanti la specifica condizione clinica e alterazione molecolare e la proposta terapeutica.



e) Individuazione dei laboratori accreditati

I laboratori accreditati per l'esecuzione dei test genetici sono esclusivamente istituzionali e coerenti con l'Allegato A alla DGR nr. 655 del 15 maggio 2018 che definisce i centri Hub di diagnostica molecolare per consentire il potenziamento di risorse umane e strumentali, il miglioramento progressivo e l'agilità nell'introduzione di procedure diagnostiche innovative e la realizzazione di economie di scala. La DGR n. 655/2018 differenzia inoltre per l'area oncologica l'attività diagnostica relativa a studi clinici e quella di routine.

Di seguito sono elencati i principali criteri utilizzati per l'individuazione dei laboratori regionali per la profilazione genomica e definiti gli indicatori di performance e delle strutture come da DM del 30 maggio 2023:

1. Strutture che hanno ad oggi una consolidata esperienza (>2 anni) nella esecuzione di test NGS ad alta processività, comprese le procedure di validazione di nuovi test;
2. Adeguatezza strutturale: disponibilità di ambienti dedicati con locali strutturalmente idonei per le diverse fasi di estrazione, allestimento, sequenziamento, analisi e conservazione dei dati;
3. 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. (strutture che già utilizzano NGS ad alta processività per la diagnostica-clinica oncologica);
4. Adeguatezza di risorse umane: presenza di personale adeguatamente formato;
5. 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 compatibilmente con le necessità cliniche;
6. Conservazione secondo le norme e le leggi esistenti del materiale residuo alle analisi di profilazione genomica (tessuti, liquidi biologici, acidi nucleici etc.);
7. 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;
8. Verifiche periodiche, almeno una volta l'anno, sui volumi di attività, sulla disponibilità delle risorse tecnologiche e umane che garantiscano l'utilizzo appropriato delle diverse tecnologie e l'ottimizzazione dei processi, anche sulla base dei risultati delle ricerche in tema di NGS e delle relative procedure di monitoraggio riguardanti la qualità dei risultati dei test.

I centri di riferimento di diagnostica molecolare su cellule e tessuti sono individuati nelle seguenti strutture hub, in linea con quanto stabilito dalla DGR 655/2018 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.

**f) Attivazione di un apposito applicativo per la registrazione e il monitoraggio dei casi:
Piattaforma informatica Molecular Tumor Board regionale**Caratteristiche minime:

- Integrazione con tutti gli applicativi regionali (banche dati amministrative, cartella oncologica, specifici software di laboratorio);



- Gestione pazienti per valutazione screening diagnostico da GOM di appartenenza al MTB regionale;
- Condivisione online dei dati del caso clinico (eCRF) corredato di Linee Guida, profilo genomico e immagini ad alta risoluzione (Radiologia, Patologia, Referto Molecolare, ecc)
- Dotata di microscopio virtuale integrato e visualizzatore integrato web DICOM
- Generazione automatica del Report Mutazionale associato con terapie e sperimentazioni cliniche disponibili;
- Strumenti integrati di Web conferencing con possibilità di condivisione dello schermo tra le due sedi del MTB;
- Definizione componenti MTB dinamica (inserimento/eliminazione componenti MTB);
- Workflow strutturato di convocazione delle sedute del Molecular Tumor Board
- Accessibilità anche da device mobili
- Protocolli di garanzia della sicurezza, database conformi alla sicurezza del dato secondo GDPR;
- Reportistica pazienti valutati MTB, pazienti testati, pazienti trattati e follow-up trattamenti;
- Raccolta indicatori di processo e di esito;
- Possibilità di aggiornare in maniera autonoma la piattaforma (test, farmaci, etc)
- Produzione di un report specifico con firma digitale;
- Possibilità di esecuzione di analisi statistiche;
- Completa tracciabilità dei processi
- Utilizzo di dizionari e thesauri per la codifica delle informazioni
- Sistema predisposto all'integrazione con i più diffusi protocolli e standard utilizzati nell'ambito dell'autenticazione ed autorizzazione (LDAP, CAS, Shibboleth, ecc...)
- Possibilità di federare il sistema di autenticazione con altri sistemi di autenticazione che supportano lo standard SAMLv2
- Supporto della comunicazione con sistemi di terze parti mediante le seguenti modalità:
 - Webservices in modalità SOAP e ReST
 - Protocolli sanitari di interoperabilità HL7 e IHE
 - Scambio dati nei più comuni formati
 - Procedure automatiche di caricamento dati

g) Criteri di accesso ai farmaci e priorità di scelta

In Italia l'accesso a terapia per utilizzi non previsti dal Riassunto della Caratteristiche del Prodotto (off- label) o ancora privi di AIC (un-licensed) è previsto dalle norme riassunte in Tabella 1. La regione Veneto ha previsto specifici percorsi/indicazioni attraverso i provvedimenti riportati in Tabella 2.

Il MTB verifica il livello di evidenza clinica per il trattamento con farmaci specifici per le mutazioni identificate con i criteri della "ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Target" (ESCAT Scale). In generale, la scala ESCAT guida le scelte terapeutiche stabilendo criteri applicabili in maniera coerente nel corso del tempo, rispetto allo sviluppo di nuove evidenze scientifiche.

Nel modello mutazionale, il MTB indica che per l'accesso al farmaco, identificato in base agli esiti della

profilazione genomica, sia data priorità in prima istanza a:

- 1) sperimentazione clinica;
- 2) uso compassionevole (DM 7.9.17).

Se il paziente non è eleggibile al trial clinico o non sia possibile l'accesso ai sensi del DM 7 settembre 2017, in casi ben circoscritti il MTB verifica la possibilità di ricorrere ad altre modalità normative previste per l'accesso precoce.

Il ricorso al trattamento off label ai sensi della L. 94/98, è previsto esclusivamente in presenza di livelli di evidenza almeno di fase II.



In sintesi vengono descritte le possibili seguenti casistiche:

1. Presenza di mutazioni per le quali esistono uno o più farmaci di potenziale beneficio per il paziente, con AIC per altra indicazione:
 - a) sperimentazione clinica: inclusi protocolli di ricerca attivi in “indicazione/sede”
 - b) attivazione dell’uso compassionevole (DM 7.9.17) *
2. Paziente non eleggibile al trial clinico o per il quale non sia possibile l’accesso ai sensi del DM 7 settembre 2017:
 - a) ricorso al trattamento off label ai sensi della L. 94/98, in presenza di livelli di evidenza almeno di fase II, per l’indicazione oggetto di valutazione;
 - b) ricorso a trattamento in L. 648/96, per l’indicazione oggetto di valutazione;
3. Presenza di mutazioni per le quali esistono uno o più farmaci di potenziale beneficio per il paziente, privi di AIC, in sperimentazione per l’indicazione e la sede oggetto di valutazione:
 - a) inclusione in protocolli di ricerca attivi in “indicazione/sede”
 - b) attivazione dell’uso compassionevole (DM 7.9.17) *
 - c) accesso alla L. 648/96
4. Presenza di mutazioni per le quali esistono uno o più farmaci di potenziale beneficio per il paziente, privi di AIC, in sperimentazione per altre indicazioni e sedi:
 - a) accesso ai sensi del DM 7 settembre 2017 - attivazione dell’uso compassionevole (solo per tumori rari definiti nel DM 7.9.17 come tumori con incidenza inferiore a 6/100,000/anno)**

*Ai soli fini del rimborso verificare la possibilità di accesso al Fondo 5%, se mancato accesso *all’uso compassionevole da parte dell’azienda farmaceutica*

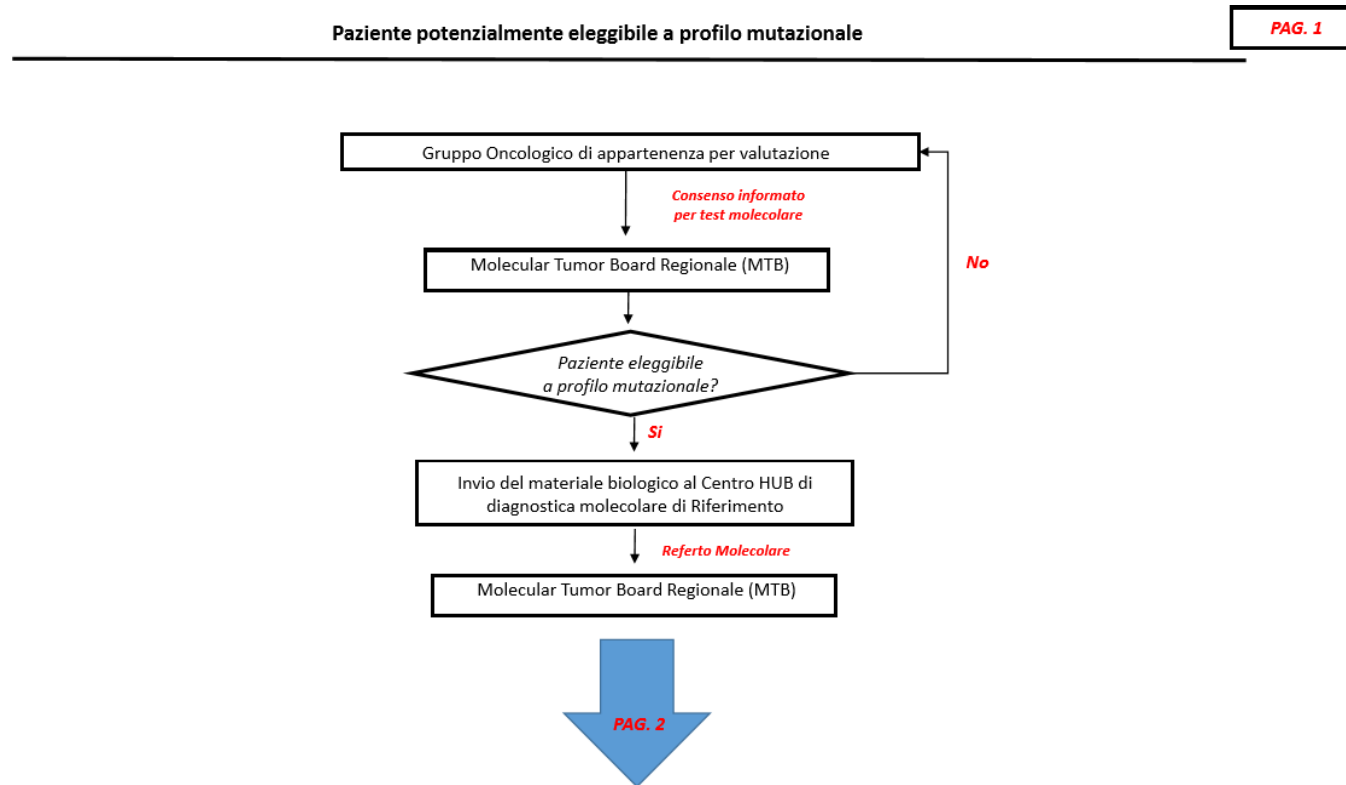
** la richiesta di medicinali, per i quali sono disponibili solo studi clinici sperimentali di fase I, è presentata dal medico che dirige il centro clinico individuato dalla regione per il trattamento delle malattie rare o il centro clinico appartenente alla Rete nazionale dei tumori rari.

Come già in essere, nei casi in cui il trattamento con le caratteristiche di eleggibilità sulla base dei criteri di evidenza ESCAT rientri già in procedure di accesso al farmaco regolamentati da leggi e norme (uso compassionevole DM 7.9.17, fondo AIFA 5%, Legge 648/96), la procedura di profilazione e la successiva richiesta del farmaco sarà direttamente avviata dal GOM senza preventiva autorizzazione del MTB.

Con riferimento al fondo 5% AIFA ha precisato che “.. *l’avvio del trattamento non necessita di alcuna autorizzazione preventiva da parte di AIFA, essendo tale autorizzazione relativa esclusivamente al rimborso del costo sostenuto dall’Azienda ospedaliera o dalla Regione, secondo i limiti riportati nel preventivo approvato. L’eventuale diniego di accesso al fondo non corrisponde a un divieto generale di uso del regime terapeutico proposto, bensì a un mancato rimborso da parte di AIFA, anche a causa della potenziale assenza dei requisiti regolatori necessari per accedere al rimborso in base alla normativa vigente.*”

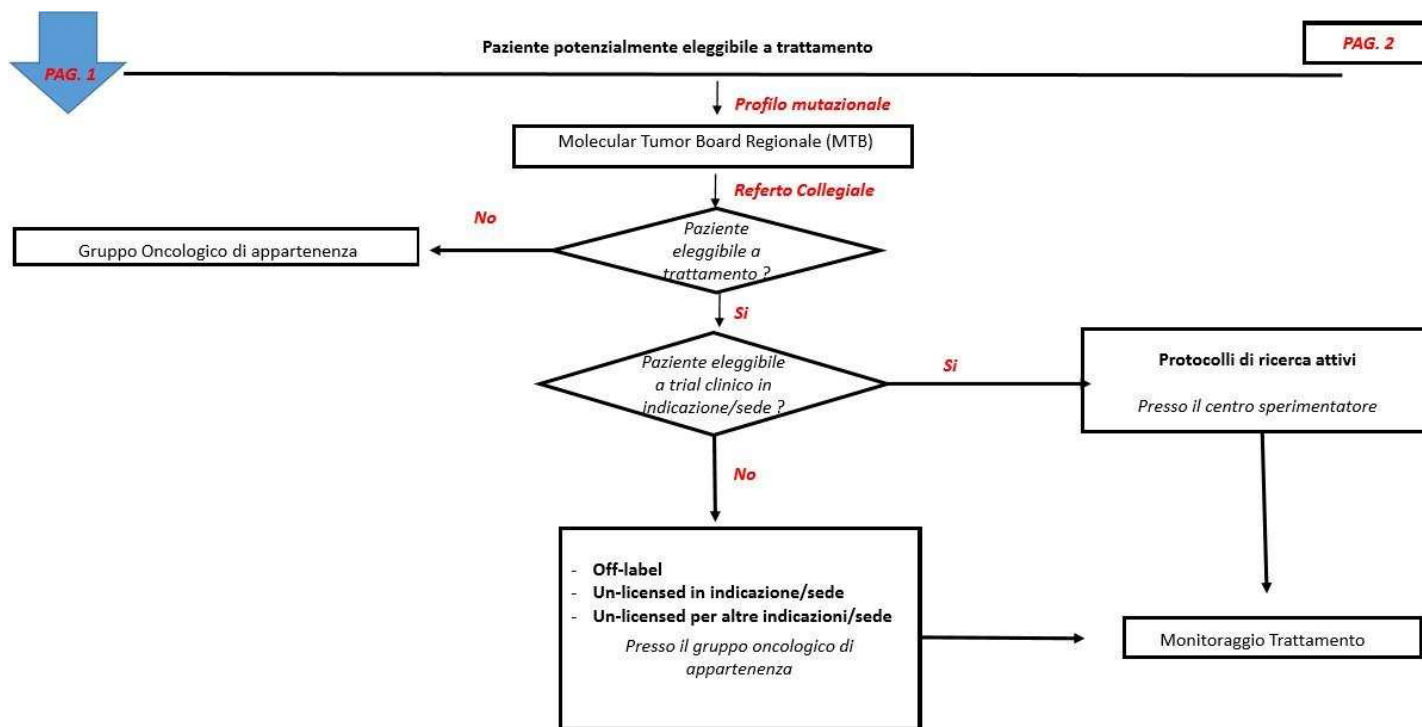


h) Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dedicato



**Tutto il Percorso richiesta di valutazione, referto molecolare, referto collegiale e utilizzo farmaco e follow-up deve essere documentato all'interno della piattaforma dedicata*





*Tutto il Percorso richiesta di valutazione, referto molecolare, referto collegiale e utilizzo farmaco e follow-up deve essere documentato all'interno della piattaforma dedicata.



Oltre al percorso clinico-diagnostico standard del paziente che accede alla profilazione molecolare, verrà identificata una politica per la gestione di possibili risultati “inattesi” e/o legati a possibili mutazioni della linea germinale.

Il paziente deve essere adeguatamente informato che le profilazioni molecolari avanzate di NGS possono fornire altresì informazioni su eventuali mutazioni germinali, indici di possibile trasmissione ereditaria della patologia. L’identificazione di alterazioni ad elevate frequenze alleliche in geni associati alla suscettibilità allo sviluppo di tumori, inclusi nella maggior parte dei pannelli Massively Parallel Sequencing (MPS) ad uso clinico, può infatti suggerire l’opportunità di una consulenza genetica e di eventuali approfondimenti a livello germinale, eventualmente da estendere ad altri componenti della famiglia. In tali casi, il MTB può fornire preziose informazioni circa lo stato di geni coinvolti in sindromi eredo-familiari, con importanti ricadute nell’ambito del counseling genetico e nell’eventuale attuazione di strategie preventive e/o profilattiche.

i) Definizione delle tariffe e rimborsabilità

Vengono introdotte nel CVP la seguente

prestazioni: Profilo mutazionale

a. Profilazione molecolare estesa_MTB:

Codice regionale: 91.29.4 x 23 volte
91.36.5 x 1 volta

b. Profilazione molecolare oncologica_MTB:

Codice regionale: 91.29.4 x 19 volte
91.36.5 x 1 volta



Tabella 1. Accesso al farmaco per utilizzi non previsti dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto o ancora privi di AIC

	L.94/98	L.648/96	DM 7.9.2017 (compassionevole/ expanded access)	Fondo 5% Legge 326/2003
Mancanza di valida alternativa terapeutica	Si (art.1, comma 796, titolo z Legge Finanziaria 2007 (la Legge 94/1998 non e' applicabile agli usi diffusi e sistematici)	-Si -quando vi e' alternativa terapeutica solo ai sensi dell'art.3 Legge 79/2014 (economicita' e appropriatezza)	si	si
Consenso informato del paziente	si	si	si	si
Documentazione scientifica minima a supporto	Pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale (almeno studi di fase II, art 2 comma 348, Legge 244/2007 – Finanziaria 2008)	Risultati studi di fase II	Studi di fase II §	Pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale
Assunzione di responsabilità del medico	si	si	si	si
Trasmissione dati di Spesa	-	AIFA e Regioni	Notifica AIFA	-
Registri di monitoraggio	-	Registri AIFA solo in alcuni registri presso le strutture prescrittrici (Prov. Luglio 2000)	-	-
Spesa sostenuta da	IN (solo setting ospedaliero)	SSN	Azienda produttrice	AIFA

In caso di **malattie rare o tumori rari**, devono essere disponibili studi clinici sperimentali almeno di **fase I**, già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, **in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole**. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico al medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.



Tabella 2. Provvedimenti/Indicazioni nella Regione Veneto

LEGGE 648/96	<p>✓ DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 685 del 13 maggio 2014 Impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; revoca delle deliberazioni della Giunta regionale n. 449/2007 e n. 4284/2004.</p> <p>Circolari per la trasmissione dei dati di spesa</p>
LEGGE 94/98	<p>✓ DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 685 del 13 maggio 2014 Impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; revoca delle deliberazioni della Giunta regionale n. 449/2007 e n. 4284/2004.</p> <p>Registro Informatizzato dal 2017</p>
Legge 189/2012 (Cnn)	<p>DECRETO DEL DIRETTORE GENERALE DELL' AREA SANITA' E SOCIALE n. 94 del 16 settembre 2016</p> <p>Linee di indirizzo regionali per la gestione dei farmaci di fascia C non negoziata (nn). Recepimento.</p>
USO COMPASSIONEVOL/EXPANDED ACCESS (decreto 7.9.2017)	<p>DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 685 del 13 maggio 2014 Impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; revoca delle deliberazioni della Giunta regionale n. 449/2007 e n. 4284/2004.</p> <p>Registro degli usi/protocolli valutati dai Comitati Etici</p>
ACCESSO AL FONDO 5% (L.326/2003)	<p>Circolari per chiarimenti sulla modalita' di accesso al fondo (Aprile 2013 e Giugno 2017)</p>



RIFERIMENTI NORMATIVI**LEGGE 326 DEL 2003 Testo del decreto-legge coordinato con la legge di conversione pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 274 del 25 novembre 2003 - Supplemento Ordinario n. 181**

La Legge 326/2003 ha previsto la costituzione di un Fondo nazionale presso AIFA per *l'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.* Il Fondo è costituito dal 50% del contributo che le aziende farmaceutiche versano su base annuale ad AIFA. Tale contributo è corrispondente al 5% delle spese annuali per attività di promozione che le aziende farmaceutiche destinano ai medici.

Le richieste di accesso al fondo AIFA devono essere su base nominale per singolo paziente e, in particolare, devono contenere le seguenti informazioni:

- razionale a supporto del trattamento proposto inclusa la giustificazione di mancata alternativa terapeutica
- relazione clinica del paziente
- piano terapeutico proposto (dosaggio, durata della terapia)
- preventivo di spesa per il trattamento proposto

D.M 07.09.2017 *Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica (cd uso compassionevole)*

È previsto il ricorso al cosiddetto "uso compassionevole" per un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica, al di fuori della sperimentazione stessa, in pazienti affetti da malattie gravi o rare o che si trovino in pericolo di vita, quando, a giudizio del medico, non vi siano ulteriori valide alternative terapeutiche, o nel caso in cui il paziente non possa essere incluso in una sperimentazione clinica o, ai fini della continuità terapeutica, per pazienti già trattati con beneficio clinico nell'ambito di una sperimentazione clinica almeno di fase II conclusa.

In base alla normativa vigente è prevista la possibilità di impiegare per malattie rare e tumori rari medicinali per i quali siano disponibili anche solo i risultati di studi clinici sperimentali di fase I già conclusi e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza del medicinale, ad una determinata dose e schedula di somministrazione, in indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. In tal caso la possibilità di ottenere un beneficio clinico dal medicinale deve essere ragionevolmente fondata in base al meccanismo d'azione ed agli effetti farmacodinamici del medicinale.

AIFA ha precisato che si applica:

a medicinali il cui impiego non sia autorizzato sul territorio nazionale, ma per i quali siano in corso sperimentazioni cliniche. *L'uso compassionevole` possibile anche solo per indicazioni diverse da quelle autorizzate. Lo stato autorizzativo in altri Paesi non` rilevante ai fini della definizione.*

farmaco non commercializzato, nonostante sia stata emanata l'autorizzazione con classificazione almeno in classe C(nn). In casi eccezionali, tale definizione pu` essere estesa a medicinali per i quali siano stati anche definiti il regime di rimborsabilità e la classificazione, ma che per motivi impreveduti non possano essere disponibili per i pazienti per un periodo di tempo definito. In questi casi` necessaria una preventiva comunicazione con AIFA.

LEGGE 23 dicembre 1996, n. 648 Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996.



La Legge 648/1996 consente di erogare un farmaco a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA:

Quando non esiste *un'alternativa terapeutica valida*:

- ✓ per medicinali innovativi autorizzati in altri Stati, ma non in Italia
- ✓ per medicinali non ancora autorizzati, ma in corso di sperimentazione clinica
- ✓ per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata

In tutti questi casi è necessaria *l'esistenza* di studi conclusi, almeno di fase II, che dimostrino *un'efficacia* adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto *dell'indicazione* richiesta.

In presenza di una alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014):

- ✓ per medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico del SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento. I medicinali restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

LEGGE N° 94, 8 APRILE 1998 Conversione in legge, con modificazioni, del decreto legge 17 febbraio 1998, n°23, recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria

Articolo 3,

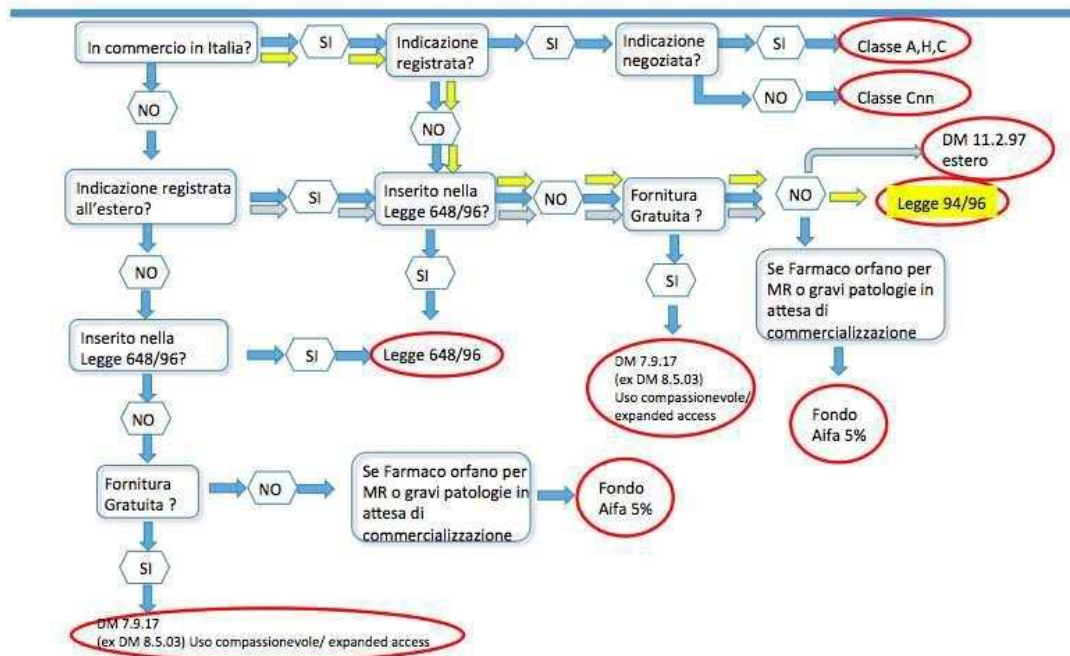
- comma 2: In singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'articolo 1, comma 4, del decreto- legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale.

Aggiornato con art.1 comma 796, titolo z Legge Finanziaria 2007 e Art.2 comma 348, Legge 244/2007 – Finanziaria 2008)

- comma 4: In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale, al di fuori dell'ipotesi disciplinata dall'articolo 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648.



Contesto nazionale: normativa



ALLEGATO 1 - SCHEDA INFORMATIVA PER ACQUISIZIONE DI CONSENSO ALLA ESECUZIONE DI TEST NGS (da intestare con il logo aziendale)**CONSENSO ALLA ESECUZIONE DI INDAGINI GENETICHE DI POTENZIALE INTERESSE TERAPEUTICO IN MALATTIE ONCOLOGICHE****Raccolta, conservazione e uso dei campioni biologici per analisi molecolari avanzate**

Gentile Signora/Signore,

gli esami ai quali Lei è stato sottoposto hanno documentato la presenza di un tumore. La conoscenza delle alterazioni molecolari (= genetiche) del tumore **può migliorare le cure e aumentare le possibilità di guarigione per Lei e per altri pazienti affetti da simile malattia.**

A questo scopo è necessario analizzare campioni di tessuto tumorale (biopsie o materiale chirurgico), o biopsie "liquide" (20 ml di sangue periferico, o urine).

Le analisi delle alterazioni di geni del tessuto tumorale, del sangue periferico o delle urine ampliano le conoscenze sui meccanismi che hanno causato il tumore e sulla efficacia delle terapie. La efficacia delle terapie può variare nel corso della malattia; questa variabilità può rendere necessario ripetere le analisi e paragonare i risultati ottenuti.

Nell'ambito della Rete Oncologica Veneta opera un gruppo multidisciplinare di professionisti specializzati nello studio e nel trattamento dei tumori maligni (Molecular Tumour Board [MTB]). Questi specialisti eseguono e interpretano le analisi del patrimonio genetico del tumore; i risultati di queste analisi supportano gli oncologi nella scelta della migliore terapia. **Le indagini genetiche di ultima generazione utilizzano metodi innovativi (= Next Generation Sequencing [NGS]) che consentono lo studio contemporaneo di numerosi geni (= pannelli multi- genici).**

Presso l'Azienda Sanitaria....., in cui Lei è in cura, la Dr.ssa/il Dr. ha discusso e condiviso il suo percorso di diagnosi e cura con il Gruppo multidisciplinare di professionisti specializzati nello studio e nel trattamento dei tumori maligni (Molecular Tumor Board).

Queste valutazioni hanno convinto il Gruppo multidisciplinare di professionisti che lo studio molecolare del tumore di cui è portatrice/portatore potrebbe consentire un vantaggio terapeutico.

L'ESECUZIONE DI INDAGINI GENETICHE CON NGS RICHIEDE IL CONSENSO DELLA/DEL PAZIENTE

Con la firma di questo documento la/il Paziente, maggiorenne e capace, autorizza la esecuzione di test NGS sui suoi campioni biologici costituiti da tessuto tumorale (biopsie o materiale chirurgico), o biopsie "liquide" (20 ml di sangue periferico, o urine).

I risultati delle analisi eseguite saranno utilizzati per:

- individuare una potenziale terapia mirata per la malattia da cui la/il Paziente è affetto (= terapia personalizzata);
- valutare eventuali modificazioni che la terapia ha indotto nel decorso della malattia;
- paragonare le alterazioni della malattia della/del Paziente a quelle di altri pazienti che potranno quindi essere più appropriatamente curati (= portatori di alterazioni genetiche simili: ricerca clinica applicata).



Le indagini molecolari (NGS) saranno eseguite presso centri regionali ad alta specializzazione. [] UOC Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova
 [] UOC Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
 [] UOC Anatomia Patologica di Treviso
 [] UOC Immunologia e Diagnostica Molecolare Oncologica Istituto Oncologico Veneto IOV IRCCS.

Dopo il colloquio con il suo Oncologo di fiducia, **questo documento richiede la Sua autorizzazione a utilizzare suoi campioni biologici e i dati personali**, resi pseudo-anonimi, e **clinici associati** per l'esecuzione di tali indagini genetiche.

La autorizzazione della/del Paziente riguarda:

- i) utilizzo di tessuti già archiviati presso Anatomia Patologica, o campioni biologici successivamente acquisiti (biopsia "liquida" o solida).
- ii) raccolta, trasmissione, elaborazione e conservazione dei dati acquisiti dai test NGS.

Se la/il Paziente acconsentirà, il suo materiale biologico (tessuto tumorale, sangue periferico, urine) sarà raccolto e trattato nel più assoluto rispetto delle seguenti condizioni (1, 2, 3, 4):

PER ESPLICITO ASSENSO: FIRMA DELLA/DEL PAZIENTE	
1. Conservazione dei campioni con utilizzazione di procedure che ne garantiscono l'integrità. La conservazione/custodia dei materiali biologici e dei dati personali/sanitari avverrà presso la Istituzione sanitaria ove è stato acquisito il consenso;	Firma di assenso
2. Esecuzione di analisi molecolari [NGS] che il Gruppo di lavoro interdisciplinare riterrà utili ad approfondire le caratteristiche della sua malattia, al fine di individuare nuovi e più efficaci protocolli di terapia;	Firma di assenso
3. Uso dei risultati per ricerca scientifica rispettosa della dignità umana e condotta secondo la normativa vigente. L'uso sarà consentito a) <u>solo previo ulteriore specifico assenso della/del Paziente</u> ; b) in studi che avranno ottenuto la approvazione del competente Comitato Etico;	Firma di assenso
4. Nessun campione verrà utilizzato a scopo di lucro.	Firma di assenso



Questo documento informa la/il Paziente (firmataria/o) di quanto riportato (A, B, C):	
A) Il consenso ai punti 1 e 2 (vedi sopra), è indispensabile per consentire la esecuzione di analisi molecolari -NGS. In caso di mancato consenso, la/il Paziente (firmataria/o) potrà continuare a essere seguita/o dall'Oncologo di riferimento, che offrirà le migliori cure disponibili.	Firma per presa visione
B) Senza dover fornire spiegazioni, la/il Paziente (firmataria/o) potrà ritirare in qualsiasi momento il suo consenso. La/il Paziente ha diritto di richiedere la distruzione dei suoi campioni e dei dati correlati o di richiederne la completa/irreversibile anonimizzazione; quest'ultima renderà impossibile collegare i campioni biologici alla identità della/del Paziente.	Firma per presa visione
C) La/il Paziente firmataria/o (o suoi rappresentanti) potrà chiedere di visionare i risultati dei test.	Firma per presa visione

TRATTAMENTO DEI CAMPIONI E PROIEZIONE DEI DATI PERSONALI

Tutti i campioni biologici utilizzati per indagini molecolari-NGS saranno identificati solo da un codice; il codice sarà l'unica identificazione riportata su tutti i campioni. Questa procedura è denominata "pseudo- anonimizzazione" del campione. La decodifica è esclusivamente consentita a singoli soggetti individuati e autorizzati dal Gruppo multidisciplinare di professionisti. **I dati verranno utilizzati solo per le finalità espresse nel presente documento.**

Ogni informazione acquisita da queste indagini verrà trattata nel rispetto del Regolamento UE 2016/679, del D.Lgs. 196/2003 "Codice Privacy" e ss.mm.ii., nonché dell'autorizzazione generale n.8/2016 dell'Autorità Garante per la protezione dei Dati Personali.

La esecuzione dei test molecolari, i risultati degli stessi e i dati anagrafici/clinici dei pazienti relativi saranno trattati esclusivamente da personale formalmente autorizzato; l'accesso ai sistemi informatici ed ai locali di archiviazione saranno gestiti con idonee misure di sicurezza.

Saranno utilizzate misure e tecnologie idonee a prevenire la diffusione dei dati personali o il loro utilizzo da parte di soggetti non autorizzati.

I risultati dei test eseguiti, resi pseudo-anonimi, potranno:

- essere condivisi con altri ricercatori per le finalità medico-scientifiche precedentemente dettagliate;
- essere utilizzati in forma aggregata (con esclusione di ogni riferimento alla singola persona fisica) in pubblicazioni scientifiche;
- il nome della/del Paziente non apparirà mai in documenti o pubblicazioni.



I campioni biologici acquisiti (identificati da codice; vedi sopra), i dati personali resi pseudo-anonimi (vedi sopra) e i risultati dei test eseguiti (resi pseudo-anonimi) saranno conservati e, se necessario, analizzati per 10 anni.

Le indagini molecolari potrebbero rivelare anomalie del patrimonio genetico della/del Paziente. Qualora si tratti di anomalie ereditarie o potenzialmente ereditabili (il patrimonio genetico è parzialmente condiviso tra consanguinei), alla/al Paziente sarà offerta una consulenza specialistica. La/il Paziente autonomamente deciderà se accettare il colloquio con gli specialisti referenti per i Tumori Ereditari per approfondire l'opportunità di ulteriori accertamenti per la/il Paziente stessa/o e per i suoi familiari.

Per qualsiasi informazione relativa all'utilizzo dei dati biologici ed alla ricerca per cui vengono utilizzati i Suoi campioni biologici, è possibile rivolgersi al:

Responsabile della Protezione dei Dati che può essere contattato presso:	
Istituzione Sanitaria	
Cognome Nome	
Contatto telefonico	
Contatto e-mail	

A SEGUITO DI COLLOQUIO FIRMANO IN TUTTE LE SEZIONI RICHIESTE

Il Medico	La/il Paziente
Dr.ssa/ Dr.	Cognome e Nome
Qualifica	Data di nascita
E-mail	Residenza
Telefono	Tessera sanitaria
Data	Data
Firma	Firma



ALLEGATO 2 - REFERTO STANDARDIZZATO: NGS PROFILAZIONE MOLECOLARE ESTESA –**RETE ANATOMIE PATOLOGICHE DEL VENETO****Campo 1: Identificazione del paziente**

- dati anagrafici del paziente.
- data di accettazione e ID del paziente.

Campo 2: Identificazione del materiale biologico in esame

- tipologia del materiale utilizzato (es. numero dell'inclusione in paraffina, sezione di tessuto, prelievo citologico), con riferimento alla diagnosi cito-istologica.
- sede di provenienza (per campione interno il reparto e/o il clinico che ha richiesto l'analisi; per i campioni esterni specificare ospedale, clinica privata ecc.).
- principali informazioni cliniche (es. prelievo alla diagnosi o dopo trattamento terapeutico) (se pervenute).
- principali informazioni patologiche (diagnosi, adeguatezza del campione, percentuale di cellule neoplastiche, eventuale arricchimento).

Campo 3: TEST richiesti**Campo 4: RISULTATI**Pannelli a DNA

- è stata rilevata o non è stata rilevata la presenza di mutazioni nel gene/nei geni in esame.
- nome del gene mutato; ID del trascritto e numero della versione (es. NM_0004006.2) <http://www.lrg-sequence.org> (Locus Reference Genomic).
- la mutazione rilevata: descritta secondo la nomenclatura internazionale (HGVS) sia a livello di DNA che di proteina (variazione nucleotidica e aminoacidica).
- frequenza allelica della variante rilevata (VAF), esone, il tipo di mutazione (es. SNV, INDEL o missenso, nonsenso ecc.).
- interpretazione clinica dei risultati con riferimento alle opzioni terapeutiche indicando il livello di significatività clinico-terapeutica.

Pannelli completi SNV, FUSIONI E CNV

- fusione rilevata e per ciascun gene coinvolto: ID trascritto, esone.
- livello di significatività clinico-terapeutica della fusione.
- Riportare nel referto il gene/i geni in cui è stata rilevata una variazione del numero di copie indicando la stima della variazione: <10 gain; >10 amplification.



- Includere l'interpretazione: "amplificazione rilevata del gene X", "nessuna indicazione per la presenza di amplificazioni", "inconcludente" o "test aggiuntivo necessario".
- Livello di significatività clinico-terapeutica della eventuale amplificazione rilevata.

Risultati aggiuntivi

- In calce ai risultati dei test richiesti dovrebbero essere riportate le varianti (patogenetiche o probabilmente patogenetiche nel tumore in esame e/o in altri tipi di tumore, VUS) rilevate dal pannello diagnostico utilizzato.
- Specificare sempre che non è stata rilevata la presenza di mutazioni negli altri geni analizzati, al fine di evidenziare lo stato wild type di quei geni presenti nel pannello che, se alterati, potrebbero avere rilevanza clinico-terapeutica nella neoplasia in questione.

In caso di campione non idoneo per l'analisi dovrebbe essere riportato il motivo dell'inadeguatezza.

Campo 6: METODICA

- Metodo di estrazione degli acidi nucleici.
- Piattaforma, pannello con lista dei geni analizzati, tipo di pannello (hybrid capture/ amplicon based/ anchored multiplex PCR).
- Software bio-informatici utilizzati per l'analisi delle varianti.
- Sensibilità analitica e grado di validazione dei test utilizzati (CE-IVD o non CE-IVD).
- Parametri di sequenziamento quantitativi e qualitativi clinicamente rilevanti: sensibilità analitica, LOD (cut-off di valutazione molecolare), coverage medio delle regioni genomiche target sequenziate.

Campo 7: Livelli di significatività clinico-terapeutica

- Specificare la modalità di interpretazione delle varianti: classificazione di riferimento con relativa voce bibliografica oppure legenda con i livelli.

Campo 8: Note

- Specificare che non vengono riportati i polimorfismi comuni, le varianti benigne e probabilmente benigne.
- Specificare i database di riferimento; indicare linee guida di riferimento e la partecipazione ai controlli di qualità.



ESEMPIO

Mario Rossi 01/01/2021

N. 00001/21

Accettato il 01/01/2021 Refertato il 1/01/2021

Dati clinico-patologici

Blocchetto FFPE identificato come 00001/21 della UOC dell'Ospedale XX

Medico Richiedente: Mario Rossi

Informazioni cliniche: Carcinoma xx in terapia xx/resistente

Informazioni patologiche: Campione microdissecato al fine di ottenere xx% di cellularità neoplastica

Test richiesti: XXXRisultati

Gene EGFR rilevata mutazione L858R

Interpretazione: è stata rilevata la presenza della mutazione del gene EGFR (NM_005228.5): c.2573T>G p.(Leu858Arg), (SNV, missenso), esone 21, VAF: 44%, livello di significatività clinico-terapeutica IA oppure I (SNV, missenso)

Risultati aggiuntivi: è stata rilevata la presenza di una mutazione a carico del gene MAP2K1 NM_000546.5: c.607G>A p.(Glu203Lys); livello IB oppure livello II; VAF 26%; mutazione: SNV, missenso. Non è stata rilevata la presenza di mutazioni target in tutti gli altri geni del pannello.

Metodica utilizzata

Estrazione degli acidi nucleici mediante kit xxx.

L'analisi molecolare è stata effettuata mediante test di sequenziamento di nuova generazione next generation sequencing (NGS) su piattaforma xxx. È stato utilizzato il pannello diagnostico xxx amplicon-based o hybrid.capture based (CE-IVD o non CE-IVD). L'analisi delle varianti è stata eseguita mediante l'utilizzo del Software xxx. Nomenclatura internazionale: HGVS.

Lista dei geni inclusi nel pannello e cut-off di valutazione molecolare

- Mutazioni hotspot (inserzioni/delezioni, variazioni a singolo nucleotide): xx, xx, xx, xx. Cut-off di valutazione molecolare: percentuale di alleli mutati >5%; copertura della regione target >500x.
- Variazione del numero di copie: xx,xx,xx,xx. Cut-off di valutazione molecolare: cellularità presente nel campione ≥50%; numero di copie <10 gain; >10 amplification.
- Fusioni geniche: xx, xx, xx, xx. Cut-off di valutazione molecolare: >5000 reads; numero di reads associate a fusioni specifiche: >20; numero di reads associate a fusioni non specifiche >250.
- Non vengono riportati i polimorfismi comuni, le varianti benigne, probabilmente benigne e non annotate in Cosmic (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer).



Note

Il laboratorio partecipa al programma nazionale di valutazione esterna di qualità SIAPeC-PMMP Group e al programma European Molecular Genetics Quality Network (EMQN).

Livelli di significatività clinico-terapeutica delle varianti secondo AMP/ASCO/CAP (Li, MM, et al. J Mol Diagn 2017):

- Livello I: varianti con evidente rilevanza clinica associate a terapie target approvate
- Livello II: varianti con potenziale rilevanza clinica associate a studi clinici in corso
- Livello III: varianti di significato incerto (VUS)
- Livello R: varianti con evidente rilevanza clinica associate a controindicazione per terapie target.



