



*Giunta Regionale della Campania
Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale*

Indirizzi operativi per l'attuazione nel territorio regionale del D.M. 6 marzo 2023, Allegato 2, recante “Modalità per indicazione, prescrizione, esecuzione, utilizzo e monitoraggio dei test Next Generation Sequencing (NGS) nell'ambito del percorso di cura oncologico dei pazienti con colangiocarcinoma inoperabile o recidivato con garanzia di appropriatezza d'uso.”

Premessa

Il decreto del Ministro della salute 6 marzo 2023, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 80 del 4 aprile 2023, stabilisce i criteri, le modalità di riparto e il sistema di monitoraggio dell'impiego dell'incremento del fondo per i test di Next-Generation con risorse da destinare alla profilazione genomica per il colangiocarcinoma ai sensi dell'articolo 1, comma 539, della legge 29 dicembre 2022, n. 197 recante “Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2023 e bilancio pluriennale per il triennio 2023-2025”.

Il colangiocarcinoma, la cui incidenza è in aumento, è una malattia rara che fa parte del gruppo eterogeneo dei tumori delle vie biliari.

Il 35% dei colangiocarcinomi presenta alterazioni molecolari *actionable*, e l'introduzione di una tecnologia di sequenziamento genomico esteso, conosciuta come *Next Generation Sequencing* (NGS), rappresenta un importante contributo tecnologico per far fronte alle esigenze cliniche di questi pazienti, in funzione del numero di target molecolari da rilevare, della loro complessità e della percentuale di pazienti con biomarcatori approvati dagli enti regolatori e da linee guida nazionali e internazionali.

In considerazione dei livelli di evidenza clinica dei target molecolari e delle raccomandazioni della *European Society of Medical Oncology* (ESMO) per l'impiego di tecnologia NGS nei pazienti con tumori avanzati, è stato individuato il colangiocarcinoma, insieme al carcinoma del polmone non a piccole cellule non squamoso, come una delle due neoplasie per la quale ci si può avvalere nell'immediato di test di NGS per analisi multigeniche con ricadute terapeutiche.

In questa neoplasia l'utilizzo della tecnologia NGS consente:

- 1) l'ottimizzazione dell'impiego del campione biologico disponibile che si è dimostrato rappresentare, in particolare per le agobiopsie, un limite importante per determinazioni effettuate mediante singoli test eseguiti in tempi successivi;
- 2) l'individuazione di alterazioni molecolari *actionable*, che potrebbero anche non essere rilevate con altre metodiche di analisi e per le quali sono disponibili farmaci attivi rimborsati dal SSN o comunque accessibili con diverse procedure.

Indicazione per l'accesso ai test NGS

La prescrizione di un test NGS è 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.

Al fine di identificare le alterazioni che consentano un intervento terapeutico o che comunque possano avere un ruolo per la definizione di scelte terapeutiche, con beneficio clinico della terapia prescritta sulla

base della profilazione molecolare in termini di efficacia, di tossicità e di impatto sulla qualità di vita del paziente, si prevede l'utilizzo di pannelli che siano in grado di analizzare almeno le alterazioni molecolari sotto riportate.

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 *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)* come 1 e 2, e per i quali è disponibile l'accesso a farmaci, dovranno essere inclusi.

ESCAT: ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets

	ESCAT evidence tier	Required level of evidence	Clinical implication
Ready for routine use	I Alteration-drug match is associated with improved outcome in clinical trials	I-A Prospective, randomised clinical trials show the alteration-drug match in a specific tumour type results in a clinically meaningful improvement of a survival end point	Access to the treatment should be considered standard of care
		I-B Prospective, non-randomised clinical trials show that the alteration-drug match in a specific tumour type, results in clinically meaningful benefit as defined by ESMO MCBS 1.1	
		I-C Clinical trials across tumour types or basket clinical trials show clinical benefit associated with the alteration-drug match, with similar benefit observed across tumour types	
Investigational	II Alteration-drug match is associated with antitumour activity, but magnitude of benefit is unknown	II-A Retrospective studies show patients with the specific alteration in a specific tumour type experience clinically meaningful benefit with matched drug compared with alteration-negative patients	Treatment to be considered "preferable" in the context of evidence collection either as a prospective registry or as a prospective clinical trial
		II-B Prospective clinical trial(s) show the alteration-drug match in a specific tumour type results in increased responsiveness when treated with a matched drug, however, no data currently available on survival end points	
Hypothetical target	III Alteration-drug match suspected to improve outcome based on clinical trial data in other tumour type(s) or with similar molecular alteration	III-A Clinical benefit demonstrated in patients with the specific alteration (as tiers I and II above) but in a different tumour type. Limited/absence of clinical evidence available for the patient-specific cancer type or broadly across cancer types	Clinical trials to be discussed with patients
		III-B An alteration that has a similar predicted functional impact as an already studied tier I abnormality in the same gene or pathway, but does not have associated supportive clinical data	
	IV Pre-clinical evidence of actionability	IV-A Evidence that the alteration or a functionally similar alteration influences drug sensitivity in preclinical <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i> models IV-B Actionability predicted <i>in silico</i>	Treatment should "only be considered" in the context of early clinical trials. Lack of clinical data should be stressed to patients
Combination development	V Alteration-drug match is associated with objective response, but without clinically meaningful benefit	Prospective studies show that targeted therapy is associated with objective responses, but this does not lead to improved outcome	Clinical trials assessing drug combination strategies could be considered
Lack of Evidence	X Lack of evidence for actionability	No evidence that the genomic alteration is therapeutically actionable	The finding should not be taken into account for clinical decision

To enquire or ask questions about the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets, please send an email to education@esmo.org

Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902.

Tratto da: Decreto del Ministro della Salute 30 maggio 2023 "Istituzione del Molecular tumor board e individuazione dei centri specialistici per l' esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next generation sequencing (NGS)" - Allegato tecnico.

La scala ESCAT è 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 pertanto un framework potenzialmente idoneo a guidare le scelte cliniche e di politica sanitaria.

I test genomici non sono indicati:

- nei casi in cui il paziente correttamente informato abbia negato il consenso al trattamento
- nei casi in cui, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche del paziente facciano escludere la possibilità di ulteriori interventi terapeutici indicati dai risultati del test.

È necessario richiedere un ulteriore consenso qualora il risultato del test evidenziasse alterazioni genetiche con potenziali implicazioni eredo-familiari.

Prescrizione del test NGS

La prescrizione del Test NGS per colangiocarcinoma inoperabile o recidivato cito/istologicamente diagnosticato viene effettuata dai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) per il colangiocarcinoma, aziendali/interaziendali del CORP/CORPUS della Rete oncologica campana, specificati più avanti, che hanno in carico i pazienti, in seguito a valutazione multidisciplinare e nel contesto del percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA).

La prescrizione del Test NGS viene registrata nella piattaforma informatica della Rete Oncologica Campana da parte del GOM e deve consentire la rendicontazione sia ai fini del monitoraggio della spesa sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test NGS in aggiunta ai parametri clinico-patologici.

Il GOM preposto alla prescrizione deve compilare una scheda informatizzata che riporti:

- 1) l'anagrafica completa del paziente;
- 2) il Codice identificativo univoco della richiesta con data;
- 3) i parametri che consentono di individuare il livello di rischio del paziente (stadiazione);
- 4) il momento dell'esecuzione del test (determinazione eseguita alla diagnosi di malattia inoperabile/recidivata; determinazione eseguita a progressione di malattia in paziente già sottoposto a terapia antitumorale);
- 5) il tipo di materiale inviato all'analisi NGS (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto di metastasi; biopsia liquida);
- 6) risultato del test NGS;
- 7) le alterazioni molecolari *actionable* identificate;
- 8) la terapia a target molecolare prescritta e praticata dal paziente sulla base dei risultati del test NGS;
- 9) la durata di trattamento della terapia a target molecolare;
- 10) gli esiti della terapia in termini di risposta obiettiva ottenuta, tempo a fallimento della terapia ed eventi avversi;
- 11) i dati del *follow-up* annuale;
- 12) la sopravvivenza globale;
- 13) il numero di accessi in regime di ricovero/ambulatoriale;
- 14) gli esiti di test genomici se effettuati prima della presa in carico del paziente da parte del GOM;
- 15) Il tipo di trattamento prescritto al momento della progressione alla terapia a target molecolare.

Al GOM compete altresì la verifica della disponibilità di un campione biologico adeguato da indirizzare a uno dei laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare individuati per l'effettuazione del test NGS per colangiocarcinoma.

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i **GOM prescrittori** sono tenuti al rispetto delle disposizioni europee e nazionali in materia di protezione dei dati relativi alla salute e dei dati genetici, quali

dati personali appartenenti alle categorie particolari di cui all'art. 9 del regolamento UE 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016.

CORP e CORPUS della R.O.C. presso cui sono attivi GOM aziendali/interaziendali per il colangiocarcinoma:

1. A.O. Moscati – Avellino
2. Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Pascale – Napoli
3. AOU Luigi Vanvitelli - Napoli
4. AOU Federico II – Napoli
5. P.O Ospedale del Mare – Napoli
6. P.O. Santa Maria delle Grazie – Pozzuoli (NA)
7. A.O.U. Ruggi d'Aragona - Salerno

Esecuzione

Ai fini dell'attuazione del D.M. 6 marzo 2023 i Test NGS saranno eseguiti nei laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare presso le seguenti Aziende:

1. Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II
2. Istituto Nazionale Tumori – IRCCS Pascale

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 e il referto dovrà essere disponibile nei termini di quattordici giorni lavorativi dalla data di accettazione da parte del centro esecutore.

All'anatomo-patologo compete la valutazione della idoneità del campione tessutale (tumore primitivo o metastasi) sul quale dovrà essere eseguito il test, nonché della dissezione del tessuto necessaria per ottimizzare i risultati del test.

Nei casi in cui non sia possibile disporre di un campione tessutale, il test potrà essere eseguito su campione ematico (biopsia liquida). La biopsia liquida può avere dei limiti di sensibilità legati alla quantità di DNA tumorale circolante (ctDNA) e, pertanto, va limitata ai casi in cui non vi sia tessuto idoneo disponibile. Il paziente deve essere informato dei limiti del test eseguito su campione ematico nel caso in cui sia necessario farvi ricorso.

Il laboratorio in cui sarà eseguito il test NGS utilizza la dicitura identificativa **«Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massivo parallelo per colangiocarcinoma/carcinoma delle vie biliari avanzato, cito/istologicamente diagnosticato, suscettibile di trattamento sistemico»** per la registrazione sul sistema operativo locale e in piattaforma ROC.

Ad esclusivi fini di tracciabilità, l'unità operativa di anatomia patologica/laboratorio di patologia molecolare che invia il campione per l'esecuzione del test in altra sede registra l'invio con la voce **«Invio di campione per Analisi di sequenze geniche mediante sequenziamento massivo parallelo per colangiocarcinoma/carcinoma delle vie biliari avanzato, cito/istologicamente diagnosticato, suscettibile di trattamento sistemico»**.

Per quanto concerne i pannelli genici, sono disponibili test commerciali riconosciuti per evidenza e appropriatezza, largamente utilizzati per molte patologie oncologiche associate ad alterazioni geniche *actionable*.

È necessario l'utilizzo di test marcati CE-IVD o CE-IVDR o, in alternativa, l'effettuazione di procedure di validazione interna del test per finalità di diagnosi clinica da parte del laboratorio utilizzatore.

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

Il finanziamento di cui al D.M. in oggetto sarà utilizzato per il rimborso delle prestazioni, attribuendo una quota per test non superiore a € 1.150,00; per la Regione Campania il D.M. ha previsto un finanziamento complessivo pari a € 19.550, da utilizzare per il rimborso delle prestazioni, corrispondente a n. 17 casi trattabili, per ogni anno di vigenza del fondo.

Utilizzo dei risultati del test NGS

L'utilizzo dei risultati del test NGS per tutte le alterazioni molecolari già identificate come suscettibili a terapie con farmaci a bersaglio molecolare disponibili è garantito dal GOM che ha in carico il paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow-up delle eventuali terapie indicate.

Qualora il test NGS individui alterazioni genomiche non riconosciute come suscettibili di trattamento con i farmaci a target molecolare già disponibili, l'interpretazione del risultato deve essere affidata a un gruppo multidisciplinare includente, oltre l'oncologo, almeno un patologo/biologo molecolare e un genetista.

Per la custodia e la sicurezza dei dati e dei campioni biologici sono adottate le cautele previste nel provvedimento n. 146 del 2019, adottato dal Garante per la protezione dei dati personali, ai sensi dell'art. 21, comma 1, del decreto legislativo 10 agosto 2018, n. 101, anche relativamente alle informazioni da fornire agli interessati, all'acquisizione del consenso e alla consulenza genetica.

Monitoraggio e valutazione dei risultati dei test NGS.

La rendicontazione, sia ai fini del monitoraggio dell'utilizzo del fondo, sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test NGS in aggiunta ai parametri clinico-patologici è assicurata **dal Coordinamento scientifico della ROC, sulla base dei dati forniti dai GOM Colangiocarcinoma aziendali/interaziendali che hanno prescritto i Test NGS e dai laboratori di anatomia patologica/patologia molecolare delle Aziende sopra indicate che hanno eseguito i Test.**

Per i pazienti afferenti a centri di cura posti al di fuori della Regione di residenza la prestazione, preventivamente autorizzata dalla Regione di residenza, viene considerata a carico della stessa e si applica la compensazione economica tra Regione erogante e Regione di residenza.

La rendicontazione dell'utilizzo del fondo avviene nell'ambito e con le modalità degli usuali rendiconti e con cadenza annuale.

Ai sensi dell'art. 2 del D.M. Salute 6 marzo 2023, per gli anni 2024,2025, entro il 30 ottobre di ogni anno, la Regione invia al Ministero una relazione sulle attività svolte con i contenuti previsti nell'allegato 2 del citato decreto, ivi incluso il numero di test effettivamente erogati, secondo i criteri stabiliti nel summenzionato allegato 2.

Per tale relazione la Regione Campania si avvale **dei dati registrati dai GOM, nonché di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, in forma aggregata e anonima, acquisiti dal Coordinamento della Rete oncologica.**

Nella rendicontazione annuale devono essere riportati:

1. il numero dei test NGS effettuati;
2. il momento dell'esecuzione del test (determinazione eseguita alla diagnosi di malattia inoperabile/recidivata; determinazione eseguita a progressione di malattia in paziente già sottoposto a terapia antitumorale);
3. il campione utilizzato per l'esecuzione del test (campione di tessuto del tumore primitivo; campione di tessuto di metastasi; biopsia liquida);

4. il tipo di pannello utilizzato ed il numero di geni valutati;
5. le alterazioni molecolari *actionable* identificate;
6. la terapia a target molecolare prescritta e praticata dal paziente sulla base dei risultati del test NGS.

Saranno inoltre raccolte altre informazioni, quali:

1. la durata della terapia a target molecolare;
2. gli esiti della terapia in termini di risposta obiettiva ottenuta, tempo a fallimento della terapia ed eventi avversi;
3. la sopravvivenza globale;
4. il numero di accessi in regime di ricovero/ambulatoriale.

RIFERIMENTI

- Decreto del Ministro della salute 6 marzo 2023 “*Potenziamento dei test di Next-Generation Sequencing per la profilazione genomica del colangiocarcinoma*” – Allegato 2;
- Decreto del Ministro della Salute 30 maggio 2023 “*Istituzione del Molecular tumor board e individuazione dei centri specialistici per l’esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next generation sequencing (NGS)*” - Allegato tecnico.