Allegato 1: Documento tecnico

MODALITA' E REQUISITI PER L'ACCESSO AI TEST GENOMICI PER IL CARCINOMA MAMMARIO ORMONORESPONSIVO IN STADIO PRECOCE

Introduzione

Il tumore al seno rappresenta un importante problema di salute pubblica nel mondo. In Europa l'incidenza stimata nella popolazione femminile é pari a 143/100.000 casi, con una mortalità di 34,1/100.000 (European cancer information system, 2020); i dati italiani si attestano rispettivamente su valori di 151,1/100.000 e 30,9/100.000. Nel nostro Paese il carcinoma della mammella rappresenta il tumore piu' frequentemente diagnosticato: nel 2020 sono stati stimati 54.976 casi nella popolazione femminile, il 30,3% di tutte le forme tumorali. (AIOM/AIRTUM «I numeri del cancro 2020»). Circa l'80% delle pazienti con tumore al seno, se correttamente e precocemente trattato, ha una sopravvivenza oltre i dieci anni dalla prima diagnosi. La gestione del carcinoma della mammella in fase precoce si basa principalmente sul trattamento locoregionale attraverso la sola chirurgia o in combinazione con la radioterapia cui segue la terapia adiuvante nella grande maggioranza di casi. Nel 70% dei tumori è presente una iper-espressione dei recettori ormonali che pone l'indicazione a una esclusiva terapia ormonale in aggiunta ai trattamenti suddetti; in alcuni casi, ad esempio nei tumori triple negative o HER2 positivi o quando il rischio di recidiva è sufficientemente alto, vi è indicazione ad aggiungere un trattamento chemioterapico e/o con farmaci a bersaglio molecolare.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi test in grado di valutare l'espressione di geni coinvolti nella regolazione della replicazione cellulare delle cellule tumorali e nella genesi delle metastasi, che permettono di individuare profili genomici specifici per «categorie di rischio» di recidiva.

Tali strumenti hanno la capacità di identificare pazienti alle quali non è possibile assicurare un significativo beneficio con l'utilizzo della chemioterapia adiuvante, e quindi supportano il clinico e la paziente nell'obiettivo di evitare l'esposizione agli effetti tossici dei chemioterapici durante e dopo il trattamento, riducendo i relativi costi sociali e gestionali. Si stima che l'utilizzo di questi test come supporto alla scelta terapeutica in casi selezionati potrebbe comportare una riduzione dal 50 al 75% del ricorso alla chemioterapia adiuvante.

I **test genomici**, pertanto, rappresentano un valido ulteriore strumento decisionale a disposizione dei clinici che hanno in cura pazienti con carcinoma invasivo della mammella in stadio precoce per le quali non è chiara l'utilità di una chemioterapia in aggiunta alla endocrino terapia. In questi casi i test genomici

integrano l'informazione fornita dagli altri indicatori clinici-patologici, strumentali e molecolari, e insieme alla valutazione dei benefici attesi, delle comorbidità e della preferenza delle pazienti, indirizzano verso l'opzione terapeutica migliore nello specifico caso concreto (“medicina personalizzata”).

Indicazione prescrittiva

I test genomici sono indicati nei casi incerti quando è necessaria l'ulteriore definizione della effettiva utilità della chemioterapia adiuvante post-operatoria, in aggiunta alla ormonoterapia, per le pazienti affette da carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I-IIIa) con recettori ormonali positivi (ER+) e con recettori del fattore di crescita epidermico umano 2 negativi (HER2-), identificate dopo stratificazione clinica, istopatologica e strumentale radiologica.

I test genomici non sono indicati nei casi in cui la paziente correttamente informata abbia negato il consenso alla eventuale chemioterapia adiuvante né quando, a giudizio clinico dell'oncologo, le caratteristiche e le condizioni cliniche della paziente facciano escludere la possibilità della chemioterapia.

I test genomici non sono altresì indicati per pazienti, sempre con carcinoma in fase iniziale ER+ HER- identificate dopo stratificazione clinico-patologica (tabella seguente) come a basso rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla ormonoterapia senza chemioterapia adiuvante post-operatoria, o ad alto rischio di ricorrenza, e perciò candidate alla associazione ormonoterapia + chemioterapia adiuvante post-operatoria.

BASSO RISCHIO	ALTO RISCHIO
Le seguenti 5 caratteristiche	Almeno 4 delle seguenti caratteristiche
G1 T1 (a-b)* Ki67 <20% ER >80% N negativo	G3 T3 T4 Ki67 >30% ER <30% N positivo (>3 linfonodi non indicazione al test)
*In caso di T1a non è indicato l'accesso al test in presenza di almeno altri 2 parametri favorevoli	

Modalità di Prescrizione (la prescrizione secondo l'allegato 2 del decreto del 18 maggio 2021)

La prescrizione dei test genomici deve essere effettuata dall'equipe multidisciplinare dei GOM sul carcinoma mammario Aziendali e Interaziendali istituiti presso CORP E CORPUS della ROC che hanno in carico la paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow up della eventuale chemioterapia adiuvante, tenuto conto delle preferenze espresse dalla paziente, opportunamente informata.

Nel rispetto del principio costituzionale di eguaglianza, la prestazione viene assicurata, laddove sussistano i presupposti clinici, indipendentemente dall'appartenenza di genere.

I GOM sul carcinoma mammario Aziendali e Interaziendali istituiti presso CORP E CORPUS della ROC che eseguiranno la valutazione multidisciplinare e l'eventuale richiesta del test adottando i criteri stabiliti di accesso alla prestazione.

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

Nell'adempimento delle funzioni di competenza, i GOM sul carcinoma mammario Aziendali e Interaziendali istituiti presso CORP E CORPUS della ROC 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.

È altresì assicurato il rispetto delle prescrizioni relative al trattamento dei dati genetici contenute 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.

Modalità di esecuzione dei test

Il test genomico è erogabile una sola volta (salvo insorgenza di problematiche tecniche nella corretta esecuzione del test non prevedibili ed eccezionali, nonché in caso di nuovo tumore primitivo in sede analoga le cui caratteristiche biologiche potrebbero nuovamente dover richiedere il test) per ciascuna paziente correttamente indicata, anche se non residente in regione e provincia autonoma. Il test richiesto è eseguito sul campione di tessuto tumorale ottenuto da resezione chirurgica, il più rappresentativo della lesione e adeguatamente fissato in formalina e incluso in paraffina.

Al fine di tracciabilità, e adottando tecniche di cifratura e pseudonimizzazione o altre soluzioni che consentano il trattamento dei dati di cui trattasi nel rispetto delle disposizioni e delle prescrizioni in materia di protezione dei dati relativi alla salute e dei dati genetici, l'Unità operativa di anatomia patologica nella quale risiede il materiale su cui sarà eseguito il test utilizza la dicitura univoca «*Test genomici per patologia mammaria neoplastica in stadio precoce istologicamente diagnosticata*», sia che proceda direttamente alla esecuzione, sia che invii il materiale per esecuzione in altra sede.

Nelle procedure ad evidenza pubblica per l'acquisto dei test le Regioni e le Province autonome devono utilizzare criteri di valutazione basati su evidenze scientifiche aggiornate.

Modalità di utilizzo dei dati

L'interpretazione dei risultati del test genomico è garantita dall'equipe multidisciplinare sia Aziendale che Interaziendale del CORP/CORPUS che ha in carico la paziente per l'indicazione, l'esecuzione e il follow up della eventuale chemioterapia adiuvante.

Per la custodia e la sicurezza dei dati genetici e dei campioni biologici sono adottate, in ogni caso, le cautele dettate nel provvedimento del Garante per la protezione dei dati personali n. 146 del 2019.

Monitoraggio e rendicontazione

La rendicontazione sia ai fini del monitoraggio dell'utilizzo del fondo di cui all'art. 1, comma 479, della legge 30 dicembre 2020, n. 178, sia ai fini della verifica di appropriatezza e degli esiti clinici ottenuti con l'impiego dei test genomici in aggiunta ai parametri clinico-patologici, è assicurata, secondo le indicazioni organizzative di ciascuna Regione e Provincia autonoma, da ciascun GOM sul carcinoma mammario Aziendali e Interaziendali istituiti presso CORP E CORPUS della ROC individuato che, in attesa dell'eventuale aggiornamento del nomenclatore tariffario nazionale, utilizza la seguente denominazione: *Test genomici per patologia mammaria neoplastica in stadio precoce istologicamente diagnosticata*.

Per le pazienti afferenti a centri di cura posti al di fuori della Regione o della Provincia autonoma di residenza la prestazione è a carico della regione/provincia autonoma di appartenenza, mediante compensazione economica tra regione/P.A. erogante e regione/P.A. di residenza, che avviene tramite fatturazione diretta. A tal fine l'ASL di residenza rilascia alla paziente previa autorizzazione in tal senso.

Entro sessanta giorni dal termine fissato per la trasmissione delle delibere di cui al comma 3, del Decreto Ministeriale del 18 Maggio 2021, il Ministero della salute, acquisito il parere favorevole del Comitato di

coordinamento di cui all'art. 3, eroga alle Regioni e Province autonome il 50% del finanziamento di cui al comma 1 del DM 18 Maggio 2021, relativo all'anno 2021.

Le Regioni e le Province autonome sono tenute a trasmettere entro il 31 gennaio 2022 la relazione finale attestante il numero, la tipologia e i costi dei test effettuati nel corso del 2021; dopo valutazione di tale relazione il Ministero della salute eroga alle stesse la restante quota del 50% del finanziamento di cui al comma 1, relativo all'anno 2021.

A partire dall'anno 2022, il Ministero della salute eroga il cinquanta per cento del finanziamento entro il 31 maggio di ciascun anno, su specifica istanza delle Regioni e Province autonome da presentarsi entro il 31 marzo del medesimo anno.

Le Regioni e le Province autonome con cadenza annuale, inoltre, provvedono a rendicontare l'utilizzo del fondo nell'ambito e riportano una relazione dettagliata riguardo all'uso appropriato, agli esiti clinici e alle variazioni di utilizzo delle risorse (quali il numero di cicli di chemioterapia e di accessi in regime di ricovero e/o ambulatoriale) ottenuti con l'impiego dei test genomici in aggiunta ai parametri clinico-patologici. Per tale relazione le Regioni e Province autonome si avvalgono dei dati comunicati dai centri oncologici individuati riguardo alla evoluzione dei trattamenti postoperatori, nonché di analisi secondarie dei dati amministrativi sanitari, in forma aggregata e anonima.

Ai fini della succitata rendicontazione, nella piattaforma ROC viene registrato il risultato del test, oltre che numero e tipo di trattamenti chemioterapici evitati (numero di cicli evitati), in modo da consentire una valutazione di popolazione che gli esperti di carcinoma mammario potranno utilizzare anche a scopo scientifico oltre che per relazionare al Ministero.